

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA-UDESC  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL  
CURSO DE DOUTORADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**EFEITOS ANALGÉSICOS E HEMODINÂMICOS DE DIFERENTES INFUSÕES  
CONTÍNUAS EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA UNILATERAL TOTAL**

Felipe Comassetto  
Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz



Felipe Comassetto

**EFEITOS ANALGÉSICOS E HEMODINÂMICOS DE DIFERENTES INFUSÕES  
CONTÍNUAS EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA UNILATERAL TOTAL**

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  
2019**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da  
Biblioteca Setorial do CAV/UDESC,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Comassetto, Felipe

Efeitos analgésicos e hemodinâmicos de diferentes infusões contínuas em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total / Felipe Comassetto. -- 2019.  
181 p.

Orientador: Nilson Oleskovicz

Tese (doutorado) -- Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2019.

1. Método de Fick. 2. Termodiluição. 3. Débito Cardíaco. 4. Infusão analgésica. 5. Mastectomia. I. Oleskovicz, Nilson. II. Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

**Felipe Comassetto**

**EFEITOS ANALGÉSICOS E HEMODINÂMICOS DE DIFERENTES INFUSÕES  
CONTÍNUAS EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA UNILATERAL TOTAL**

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  
CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Ademir Cassiano da Rosa  
CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes  
CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_

Prof. Dra. Carlize Lopes  
IFC/Araquari

Membro: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Doughlas Regalin  
Universidade Federal de Goiás-Regional Jataí

**Lages, 20 de setembro de 2019.**



“E conhecereis a verdade, e a verdade vos libertará.”

João 8:32





## AGRADECIMENTOS

Muitos foram os sentimentos vividos até o presente momento, e a palavra que define tudo é gratidão!

Em primeiro lugar, agradecer a Deus por sua infinita bondade em permitir eu chegar até aqui e concluir mais essa importante etapa em minha vida. Protegendo-me, guiando-me e ensinando-me a ser melhor sempre! E muitos foram os momentos em que as respostas que precisei, encontrei apenas em ti meu Deus! Agradeço pelo dom da vida, pela oportunidade de ter nascido em uma família maravilhosa e por ter conhecido pessoas tão especiais durante toda minha caminhada.

Aos meus familiares, meu pai Pedro, minha mãe Vera e minha irmã Camila, vocês foram e são essenciais em minha vida, meus alicerces, meu porto seguro! Vocês são meus exemplos de otimismo, sabedoria, amor, amizade, verdade! A nossa união permitiu que mais esse sonho pudesse ser realizado e esta é uma conquista nossa! Tudo que sou e que conquistei até hoje devo a vocês! Levo-os em meus pensamentos diariamente e tudo que faço, muito faço por vocês! Agradeço ainda aos meus avós Maria e Anelson que sempre se preocuparam comigo, e me acolheram e cuidaram tão bem de mim logo no início da minha trajetória profissional, em 2005 quando comecei os estudos no colégio agrícola.

Ao meu orientador prof. Dr. Nilson Oleskovicz, pela sua orientação desde a iniciação científica em 2011, até os dias de hoje no doutorado. Obrigado pela sua orientação, amizade, conselhos e principalmente pela sua paciência. Obrigado pelos puxões de orelha e pelas cobranças, sempre nos estimulando a escrever mais projetos, artigos, dar aula, por fazer valer a pena esse período. Obrigado por acreditar no meu potencial! Você é um dos exemplos que me inspiram!

Agradeço ao prof. Dr. Aury Nunes de Moraes, pelos conselhos e ensinamento em Anestesiologia, sempre disposto a me ajudar e me incentivando pela busca de novos conhecimentos.

Ao grupo ANEST/VET/CAV pela acolhida desde 2011 quando iniciei as atividades como bolsista de iniciação científica, pela oportunidade de poder trabalhar com o que mais amo que é a anestesia. Por proporcionar momentos únicos na minha vida.

A minha amiga Marina por todo suporte e ajuda na parte experimental do meu projeto, mas principalmente por todo apoio psicológico que precisei. Tenho um enorme carinho por ti, conte comigo sempre!

Agradeço a professor Ademir (Borgas) pela amizade e pelos bons conselhos, além de toda a sua ajuda na parte experimental do meu projeto. Obrigado pelas várias acupunturas que você fez em mim, quando eu não suportava a dor nas minhas costas.

Ao professor Renato (Bob) pela parceria e toda a ajuda durante o meu projeto, mas principalmente pela sua indicação para eu entrar na docência e pela possibilidade de dividir contigo a disciplina de Anestesiologia durante esses últimos quatro anos na UNIFACVEST.

Ao Samuel pela amizade e por todo conhecimento compartilhado, mostrando-se sempre humilde e disposto a me ajudar quando meu raciocínio ficava meio complicado.

A Amanda (Dienifer) pela amizade, pelo suporte nos plantões anestésicos e por ser minha grande parceira de academia. Sua amizade é muito importante para mim.

A Maitê, na época bolsista, essencial para que este projeto tenha sido realizado, ajudando-me a coletar sangue e preparar os animais, a manter tudo em ordem, além de ajudar no internamento e na alta de todos os pacientes. Obrigado por tudo!

Agradeço ao professor Ademar (Vardi) pela amizade e o chimarrão de sempre e pela parceria em poder realizar várias anestésias para ti. Tenho muito carinho e admiração por ti e sua família!

Agradeço aos colegas do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV), funcionários, professores, internos e residentes pelo carinho durante todos estes anos. Agradeço em especial a Marli, Ana, seu Paulo pelos seus trabalhos prestados e pela amizade de todos esses anos.

Agradeço a UNIFACVET pela oportunidade da docência, e desta forma, poder ser disseminador de conhecimento. Agradeço a todos os alunos que passaram por mim e me incentivaram a dar o meu melhor a cada dia.

E a todos os ANIMAIS, “vítimas solicitadas pela ciência para o benefício da humanidade, que com os olhos humildes nos falam da sua vontade de viver”. A eles, o meu eterno respeito e gratidão.

À Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, por proporcionar a oportunidade de cursar o programa de Pós-Graduação em Ciência Animal e pelo espaço físico para a realização do projeto de pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo durante o doutorado, proporcionando todo suporte financeiro.

A todos meu muito obrigado! Vocês são minha grande família!



## RESUMO

COMASSETTO, F. **Efeitos analgésicos e hemodinâmicos de diferentes infusões contínuas em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total.** Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2019.

A monitoração hemodinâmica e da oxigenação tecidual faz-se necessária, principalmente em pacientes idosos ou críticos e, desta forma, métodos minimamente invasivos e acurados para monitoração do débito cardíaco (DC) e da oxigenação são necessários. Esta tese apresenta-se em duas fases de estudo, que visam o desenvolvimento de um fator de correção para a mensuração do débito cardíaco pelo método de Fick, além de avaliar a segurança e eficácia de diferentes infusões contínuas em cães. Objetivou-se no primeiro momento avaliar a influência da hemoglobina sobre a determinação do DC pelo método de Fick e, desta forma, compara-lo à termodiluição na determinação deste parâmetro, além de desenvolver um fator de correção para o DC frente as diferentes fases hemodinâmicas. Para isso, oito cães machos, posteriormente encaminhados a orquiectomia eletiva, foram submetidos a diferentes estados hemodinâmicos: normotenso e em ventilação espontânea com isoflurano à 1,4 V% com FiO<sub>2</sub> de 40% (BASAL); subsequentemente submetidos à ventilação mecânica e com isoflurano à 1,4 V% (VM); hipodinâmica (HIPO) com isoflurano à 3,5 V%; e hiperdinâmica (HIPER) por infusão de dobutamina 5µg/kg/min. Utilizou-se um cateter de Swan-Ganz para aferição do débito por termodiluição (TD) e para coleta de amostras de sangue venoso central e misto. Com o uso da calorimetria indireta obtiveram-se os valores de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), coeficiente respiratório (RQ = VCO<sub>2</sub>/ VO<sub>2</sub>) e expirado de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>). Para a determinação do DC por calorimetria utilizou-se o princípio de Fick para diluição de oxigênio com os valores de VO<sub>2</sub>, sangue arterial e sangue venoso misto ou central no cálculo; ou o princípio de Fick com diluição de CO<sub>2</sub> com os valores de VCO<sub>2</sub> e EtCO<sub>2</sub>. Observou-se a subestimação da hemoglobina em todas as fases hemodinâmicas, pelo método hemogasométrico em relação ao laboratorial de cianometahemoglobina. Antes da aplicação do fator de correção desenvolvido e ao comparar a TD com o método de Fick na determinação do DC, o erro padrão permaneceu abaixo de 30% apenas na fase hipodinâmica, indicando substituição de métodos para determinar o DC apenas nesta fase hemodinâmica, e após aplicar o fator de correção desenvolvido ao método de Fick e comparar novamente à TD, observou-se diminuição do desvio padrão do viés para todas as fases hemodinâmicas, sugerindo a possibilidade de substituição das técnicas. Conclui-se que a hemoglobina deve ser determinada sempre pelo método laboratorial e que o fator de correção para o DC proposto no presente estudo apresentou-se promissor quando aplicado ao método de Fick, caracterizando uma monitoração hemodinâmica minimamente invasiva. Posteriormente, na segunda

fase do estudo, objetivou-se avaliar a segurança clínica, eficácia analgésica e aplicar o fator de correção desenvolvido no capítulo I para uma monitoração hemodinâmica minimamente invasiva, durante a infusão contínua de diferentes tratamentos em pacientes oncológicos. Foram utilizadas 28 cadelas, alocadas aleatoriamente em quatro grupos (n=7): Morfina/Lidocaína/Cetamina (GMLK): receberam infusão contínua de cetamina, lidocaína e morfina (10 µg/kg/min; 50 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min, respectivamente); Dexmedetomidina/Morfina/Lidocaína/Cetamina (GDMLK): receberam infusão contínua de dexmedetomidina, cetamina, lidocaína e morfina (0,016 µg/kg/min; 10 µg/kg/min; 50 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min, respectivamente); Dexmedetomidina (GDEX): receberam infusão contínua de dexmedetomidina (0,016 µg/kg/min) IV; Solução salina (GC): receberam infusão contínua de solução salina (5 mL/kg/h) IV; Após a indução anestésica todos os animais foram submetidos à anestesia com isoflurano de forma dose-dependente, mantidos sob ventilação controlada ciclada à pressão de 12 cm H<sub>2</sub>O, *f* de 12 movimentos/minuto, relação inspiração/expiração 1:2. Todos os parâmetros cardiopulmonares, hemodinâmicos, hemogasométricos, calorimétricos e de avaliação dolorosa foram avaliados a cada 15 minutos no período trans operatório. No pós-operatório imediato (2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a cirurgia) avaliou-se quanto ao grau de analgesia por meio da Escala de dor Composta de Glasgow (GCMPS) e da Escala Analógica Visual (EVA) e o grau de sedação com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. 2010. Observaram-se redução da frequência cardíaca de forma semelhante em todos os grupos, incluindo o grupo controle. O índice cardíaco diminuiu consideravelmente em M4 nos grupos GD, GMLK e GDMLK enquanto que aumento da resistência vascular sistêmica foi evidenciado no mesmo momento para estes grupos. A SaO<sub>2</sub> e a SvcO<sub>2</sub> mantiveram-se dentro dos limites esperados para a espécie, sendo assim os tratamentos não interferiram na capacidade de oxigenação do sangue arterial e nem no fornecimento de oxigênio aos tecidos, respectivamente. Menor requerimento de resgates analgésicos foram evidenciados no período trans e pós-operatório para todos os tratamentos propostos. Maiores escores de sedação e de dor foram detectados nas duas primeiras horas de pós-operatório de forma semelhante aos diferentes grupos do estudo. Conclui-se que os tratamentos propostos se consideram seguros e eficientes, pois as alterações sobre as variáveis hemodinâmicas não repercutiram sistemicamente e do ponto de vista analgésico, as infusões proporcionaram menores escores algícos, resultando em diminuição no requerimento de analgésicos no período trans e pós-operatório.

**Palavras Chave:** Método de Fick. Termodiluição. Débito Cardíaco. Infusão Analgésica. Mastectomia.

## ABSTRACT

Hemodynamic and tissue oxygenation monitoring is required, especially in elderly or critically ill patients, so minimally invasive and accurate methods for monitoring cardiac output (DC) and oxygenation are required. This thesis is presented in two study phases, aiming at the development of a correction factor for the measurement of cardiac output by the Fick method, besides evaluating the safety and efficacy of different continuous infusions in dogs. The first objective was to evaluate the influence of hemoglobin on the determination of Fick method DC and, in this way, compare it to the Thermodilution (TD) in the determination of this parameter, besides developing a correction factor for the DC against different hemodynamic phases. For this, eight male dogs, later referred to elective orchiectomy, underwent different hemodynamic states: normotensive and spontaneously ventilated with 1,4 V% isoflurane with 40% FiO<sub>2</sub> (BASAL); subsequently submitted to mechanical ventilation and 1,4 V% isoflurane (VM); hypodynamics (HIPO) with 3,5 V% isoflurane; and hyperdynamic (HIPER) by dobutamine infusion 5 µg/kg/min. A Swan-Ganz catheter was used to measure the TD flow rate and to collect central and mixed venous blood samples. Using indirect calorimetry, oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) and carbon dioxide production (VCO<sub>2</sub>), respiratory coefficient (RQ=VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) and expired CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) values were obtained. For determination of DC by calorimetry, the Fick principle was used for oxygen dilution with the values of VO<sub>2</sub>, arterial blood and mixed or central venous blood in the calculation; or the CO<sub>2</sub> diluted Fick principle with VCO<sub>2</sub> and EtCO<sub>2</sub> values. Underestimation of hemoglobin was observed in all hemodynamic phases by the hemogasometric method in relation to the cyanometahemoglobin laboratory. Prior to the application of the correction factor developed and when comparing TD with the Fick method in the determination of DC, the standard error remained below 30% only in the hypodynamic phase, indicating replacement of methods to determine the DC only in this hemodynamic phase, and after applying the correction factor developed to the Fick method and comparing it again to the TD, a reduction in the standard deviation of bias was observed for all hemodynamic phases, suggesting the possibility of substitution of the techniques. It was concluded that hemoglobin should always be determined by the laboratory method and that the correction factor for DC proposed in the present study was promising when applied to the Fick method, characterizing a minimally invasive hemodynamic monitoring. Subsequently, in the second phase of the study, the objective was to evaluate clinical safety, analgesic efficacy and to apply the correction factor developed in chapter I for a minimally invasive hemodynamic monitoring during continuous infusion of different treatments in cancer patients. Twenty-eight female dogs were randomly allocated to four groups (n=7):

Morphine/Lidocaine/Ketamine (GMLK): they received continuous infusion of ketamine, lidocaine and morphine (10 µg/kg/min; 50 µg/kg/min and 4,4 µg/kg/min, respectively); Dexmedetomidine/Morphine/Lidocaine/Ketamine (GDMLK): received continuous infusion of dexmedetomidine, ketamine, lidocaine and morphine (0,016 µg/kg/min; 10 µg/kg/min; 50 µg/kg/min and 4,4 µg/kg/min, respectively); Dexmedetomidine (GDEX): received continuous infusion of dexmedetomidine (0,016 µg/kg/min) IV; Saline (GC): received continuous saline infusion (5 mL/kg/h) IV; After anesthetic induction, all animals underwent dose-dependent isoflurane anesthesia, maintained under controlled cycled ventilation at a pressure of 12 cm H<sub>2</sub>O, *f* 12 movements/minute, inspiration/expiration ratio 1:2. All cardiopulmonary, hemodynamic, hemogasometric, calorimetric, and pain evaluation parameters were evaluated every 15 minutes during the transoperative period. In the immediate postoperative period (2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after surgery), the degree of analgesia was assessed by the Glasgow Composite Pain Scale (GCMPS) and the Visual Analog Scale (EVA), and the degree of sedation with the aid of the adapted Young Sedation Rating Scale. 1990 and modified by Girard et al. 2010. Heart rate reduction was similar in all groups, including the control group. The cardiac index decreased considerably in M4 in the GD, GMLK and GDMLK groups while increased systemic vascular resistance was evident at the same time for these groups. SaO<sub>2</sub> and SvcO<sub>2</sub> remained within the expected range for the species, so the treatments did not interfere with the oxygenation capacity of the arterial blood nor the oxygen supply to the tissues, respectively. Lower requirement for analgesic rescues were evidenced in the trans and postoperative period. Higher sedation and pain scores were detected in the first two postoperative hours similarly to the different study groups. It is concluded that the proposed treatments are considered safe and efficient, since changes in hemodynamic variables did not affect systemically and from the analgesic point of view, infusions provided lower pain scores, resulting in a decrease in the requirement of analgesics in the trans and postoperative period. operative.

**Keywords:** Fick method. Thermodilution. Cardiac output. Analgesic infusions. Mastectomy.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01- Ondas de pulso e pressão características dos diferentes locais no coração. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; AP: artéria pulmonar.....51.
- Figura 02- Momentos de avaliação das diferentes fases hemodinâmicas propostas no estudo.....51.
- Figura 03- Sensor de calorimetria indireta (D'Lite®) acoplado entre o traqueotubo e o circuito anestésico em um cão.....53.
- Figura 04- Monitor Multiparamétrico B650 (GE Datex-Ohmeda) com módulo de gases e espirometria E-CAIOVX. Na parte inferior do monitor são demonstrados os parâmetros de calorimetria indireta (seta vermelha) .....55.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 01-Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura (TC), saturação periférica de oxigênio (SPO<sub>2</sub>), fração expirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>), fração expirada de isoflurano (ETISO), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar média (PAP), consumo de oxigênio em relação a superfície corpórea (VO<sub>2</sub>m<sup>2</sup>), produção dióxido de carbono em relação a superfície corpórea (VCO<sub>2</sub>m<sup>2</sup>), coeficiente respiratório (RQ) e gasto energético (GE) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina...59.

Tabela 02- Valores médios e desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>), saturação da oxihemoglobina (SO<sub>2</sub>), bicarbonato (HCO<sub>3</sub>), excesso de base (BE) e ânion GAP (AG), nos sangues arterial (art), venoso central (vc) e venoso misto (mix) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.....60.

Tabela 03- Valores médios e desvio padrão para os valores de hemoglobina (Hb) e correlação de Pearson (r) para avaliação entre os métodos de análise laboratorial (LAB) e hemogasométrica (HEMO) nos sangues: arterial (art); venoso central (vc) e venoso misto (mix); em cães anestesiados com isofluorano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isofluorano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.....62.

Tabela 04- Correlação geral da hemoglobina (Hb) entre os métodos de análise (laboratorial (LAB) e hemogasométrica (HEMO) nos sangues: arterial (art); venoso central (vc) e venoso misto (mix); em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.....62.

Tabela 05- Valores médios e desvio padrão para o conteúdo arterial, venoso central e venoso misto de oxigênio (Ca-vm-vcO<sub>2</sub>) (mL/dL) por meio da média da hemoglobina arterial, venosa central e

venosa mista ( $Hb_{art+vm+vc/3}$ ), pela média da hemoglobina arterial e da venosa central ( $Hb_{art+vc/2}$ ) ou por meio dos valores individuais da hemoglobina em cada um dos respectivos sangues arterial, venoso central e venoso misto ( $Hb_{art;vc;mix}$ ) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.....64.

Tabela 06- Valores médios e desvio padrão para o débito cardíaco (DC) pelo método da termodiluição (TD), pelo método de  $Fick_{vc}$  (venoso) e pelo método de  $Fick_{mix}$  (venoso misto), por meio da média da hemoglobina arterial, venosa central e venosa mista ( $Hb_{art+vm+vc/3}$ ), pela média da hemoglobina arterial e da venosa central ( $Hb_{art+vc/2}$ ), por meio dos valores individuais da hemoglobina em cada um dos respectivos sangues arterial, venoso central e venoso misto ( $Hb_{art;vc;mix}$ ), ou pelo método de  $Fick_{CO_2}$ , (NICO) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.....66.

Tabela 07- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....67.

Tabela 08- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica..70.

Tabela 09- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ )

inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central ( $art+vc/2$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....73.

Tabela 10- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto ( $art;vc;mix$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....76.

Tabela 11- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto ( $art;vc;mix$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....79.

Tabela 12- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e pela produção e expirado de CO<sub>2</sub> ( $Fick_{CO2}$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....83.

Tabela 13- Fator de correção para o débito cardíaco (DC) pelo método de  $Fick_{vc}$  (venoso) e pelo método de  $Fick_{mix}$  (venoso misto), por meio da média da hemoglobina arterial, venosa central e venosa mista ( $Hb_{art+vm+vc/3}$ ), pela média da hemoglobina arterial e da venosa central ( $Hb_{art+vc/2}$ ) ou por meio dos valores individuais da hemoglobina em cada um dos respectivos sangues arterial, venoso central e venoso misto ( $Hb_{art;vc;mix}$ ), ou pelo método de  $Fick_{CO2}$  em cães anestesiados

com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.....87.

Tabela 14- Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....88.

Tabela 15- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....89.

Tabela 16- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica..89.

Tabela 17- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor médio da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e

venoso misto (art;vc;mix) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....90.

Tabela 18- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com o valor médio da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.....90.

Tabela 19- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e pela produção e expirado de CO<sub>2</sub> ( $Fick_{CO2}$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica..91.

Tabela 20: Valores médios e desvio padrão para peso (quilograma), idade (anos), tempo de paramentação (minutos), tempo de cirurgia (minutos) e tempo para extubação (minutos) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....116.

Tabela 21: Valores médios e desvio padrão de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu/L$ ), volume globular (VG em %), proteína total sérica (PPT em g/dL), plaquetas ( $\times 10^3 \mu/L$ ), leucócitos ( $/\mu/L$ ), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), alaninaminotransferase (ALT em UI/dL) e albumina (g/dL) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....117.

Tabela 22- valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura corporal (T°C), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), fração expirada de dióxido de

carbono (EtCO<sub>2</sub>), fração expirada de isoflurano (EtISO), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pressão venosa central (PVC), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....126.

Tabela 23- Número e porcentagem de animais que receberam resgate analgésico transoperatório com fentanil na dose de 2,5 µg/kg pela via intravenosa, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....129.

Tabela 24- Valores médios e desvio padrão para as variáveis calculadas, débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de trabalho ventricular esquerdo (ITVE), resistência vascular sistêmica (RVS), conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>), conteúdo venoso central de oxigênio (CvcO<sub>2</sub>), diferença entre o conteúdo arterial e venoso central de oxigênio (CaO<sub>2</sub>-CvcO<sub>2</sub>), oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>), taxa de extração de oxigênio (EO<sub>2</sub>), índice de oxigenação (IO<sub>2</sub>), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....136.

Tabela 25- Valores médios e desvio padrão para consumo de oxigênio por metro quadrado (VO<sub>2</sub>m<sup>2</sup>), produção de dióxido de carbono por metro quadrado (VCO<sub>2</sub>m<sup>2</sup>), coeficiente respiratório (RQ) e gasto energético (Kcal/dia) por meio da calorimetria indireta em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....142.

Tabela 26- Valores médios e desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>), saturação da oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>), excesso de base (BE), bicarbonato (HCO<sup>-3</sup>), sódio (Na<sup>+</sup>), cálcio (Ca<sup>+</sup>), cloro (Cl<sup>-</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e ÂNION GAP (AG), obtidos por meio de amostra de sangue arterial, em cadelas

submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....148.

Tabela 27- Valores médios e desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PvcO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono (PvcCO<sub>2</sub>), saturação da oxihemoglobina (SvcO<sub>2</sub>), excesso de base (BE), bicarbonato (HCO<sup>-3</sup>), sódio (Na<sup>+</sup>), cálcio (Ca<sup>+</sup>), cloro (Cl<sup>-</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e ÂNION GAP (AG), obtidos por meio de amostra de sangue venoso central, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....150.

Tabela 28- Valores médios e desvio padrão para os valores de hemoglobina (Hb em g/dL) obtidos por meio do método laboratorial nos diferentes sangues arterial (art) e venoso central (vc), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....153.

Tabela 29: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Postura Espontânea) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....156.

Tabela 30: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Colocação Lateral) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....156.

Tabela 31: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Resposta ao Ruído) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et

al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....156.

Tabela 32: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Relaxamento da Mandíbula) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....157.

Tabela 33: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Atitude Geral) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....157.

Tabela 34: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Resposta ao Pinçamento) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....157.

Tabela 35: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório total de pontos da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....158.

Tabela 36: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável A (I), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC);



dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....160.

Tabela 37: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável A (II), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....160.

Tabela 38: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável B (III), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....161.

Tabela 39: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável C (IV), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....161.

Tabela 40: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável D (V), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....161.

Tabela 41: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável D (VI), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....162.

Tabela 42: Mediana e 1° e 3° quartil do somatório total de pontos da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....162.

Tabela 43: Mediana e 1° e 3° quartil do somatório total de pontos para a escala analógica visual, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....162.

Tabela 44: Número e porcentagem de animais que receberam resgate analgésico pós-operatório com morfina na dose de 0,5 mg/kg pela via intramuscular, após serem submetidos ao procedimento de mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....163.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea .....68.

Gráfico 02- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das três hemoglobinas (HB) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica .....68.

Gráfico 03- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães na fase hipodinâmica .....69.

Gráfico 04- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães na fase hiperdinâmica .....69.

Gráfico 05- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso

central e venoso misto ( $\text{art+vc+mix}/3$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea .....71.

Gráfico 06- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $\text{Fick}_{\text{mix}}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $\text{art+vc+mix}/3$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica .....71.

Gráfico 07- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $\text{Fick}_{\text{mix}}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $\text{art+vc+mix}/3$ ) em cães na fase hipodinâmica .....72.

Gráfico 08- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $\text{Fick}_{\text{mix}}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $\text{art+vc+mix}/3$ ) em cães na fase hiperdinâmica .....72.

Gráfico 09- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $\text{Fick}_{\text{vc}}$ ), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central ( $\text{art+vc}/2$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea.74.

Gráfico 10- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick

com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central ( $art+vc/2$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica ...74.

Gráfico 11- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central ( $art+vc/2$ ) em cães na fase hipodinâmica .....75.

Gráfico 12- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central ( $art+vc/2$ ) em cães na fase hiperdinâmica .....75.

Gráfico 13- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto ( $art;vc;mix$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea .....77.

Gráfico 14- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto ( $art;vc;mix$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica .....77.

Gráfico 15- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick

com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hipodinâmica .....78.

Gráfico 16- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com o valor médio da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hiperdinâmica.....78.

Gráfico 17- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea .....80.

Gráfico 18- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica .....80.

Gráfico 19- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hipodinâmica .....81.

Gráfico 20- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hiperdinâmica .....81.

Gráfico 21- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de  $CO_2$  ( $Fick_{CO_2}$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4 V% em ventilação espontânea .....83.

Gráfico 22- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de  $CO_2$  ( $Fick_{CO_2}$ ) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4 V% em ventilação mecânica .....84.

Gráfico 23- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de  $CO_2$  ( $Fick_{CO_2}$ ) em cães na fase hipodinâmica .....84.

Gráfico 24- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de  $CO_2$  ( $Fick_{CO_2}$ ) em cães na fase hiperdinâmica. ....85.

Gráfico 25- Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório de dobutamina em 27 cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....128.

Gráfico 26- Valores médios e desvio padrão para a fração expirada de isoflurano (FeISO) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....129.

Gráfico 27- Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório de fentanil em 27 cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....130.

Gráfico 28- Valores médios e desvio padrão para o débito cardíaco (DC) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....138.

Gráfico 29- Valores médios e desvio padrão para o índice cardíaco (IC) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....138.

Gráfico 30- Valores médios e desvio padrão para o índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....139.

Gráfico 31- Valores médios e desvio padrão para a oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK) .....139.

Gráfico 32- Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate pós-operatório com morfina em 27 cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período



transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).....163.

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	177.
ANEXO II- Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. (2010) .....	178.
ANEXO III- Parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação tecidual calculados a partir das variáveis obtidas de forma direta. Adaptado de Haskins et al. (2005) .....	179.
ANEXO IV- Escala analógica visual (EVA) .....	180.
ANEXO V- Escala de dor composta de Glasgow (GCMPS) .....	181.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AG	Ânion Gap.
ALT	Alaninoaminotransferase.
ANOVA-RM	Análise de Variância para Amostras Repetidas.
CAM	Concentração Alveolar Mínima.
C <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Conteúdo Arterial de Oxigênio.
CEUA	Comitê de Ética no Uso Animal.
C <sub>vc</sub> O <sub>2</sub>	Conteúdo Venoso Central de Oxigênio.
C <sub>vm</sub> O <sub>2</sub>	Conteúdo Venoso Misto de Oxigênio.
DC	Débito Cardíaco.
DO <sub>2</sub>	Oferta de Oxigênio.
DPV	Desvio Padrão do Viés.
EB	Excesso de Base.
EO <sub>2</sub>	Taxa de Extração de Oxigênio.
EtCO <sub>2</sub>	Fração Expirada de Dióxido de Carbono.
EtISO	Concentração Expirada Final de Isoflurano.
EVA	Escala Analógica Visual.
<i>f</i>	Frequência Respiratória.
FC	Frequência Cardíaca.
FiO <sub>2</sub>	Fração Inspirada de Oxigênio.
GCMPS	Escala de Dor Composta de Glasgow.
GE	Gasto Energético.
Hb	Hemoglobina.
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonato.
HCV	Hospital de Clínica Veterinária.
HIPER	Hiperdinâmica.
HIPO	Hipodinâmica.
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor.
IC	Índice Cardíaco.
IM	Intramuscular.
IRVS	Índice de Resistência Vascular Sistêmico.

IS	Índice Sistólico.
ITVE	Índice Trabalho Ventricular Esquerdo.
IV	Intravenosa.
LIC	Limite Inferior de Concordância.
LSC	Limite Superior de Concordância.
MPA	Medicação Pré-anestésica.
PA	Pressão Arterial.
PAP	Pressão da Artéria Pulmonar.
PAPo	Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída.
PCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono.
PIVA	Anestesia Parcial Intravenosa.
pH	Potencial Hidrogeniônico.
PO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigênio.
PVC	Pressão Venosa Central.
RQ	Coefficiente Respiratório.
SO <sub>2</sub>	Saturação de Oxigênio.
SpO <sub>2</sub>	Saturação Periférica de Oxigênio.
S <sub>vc</sub> O <sub>2</sub>	Sangue Venoso Central.
S <sub>vm</sub> O <sub>2</sub>	Sangue Venoso Misto.
TC	Temperatura Corporal.
TCLE	Termo Consentimento Livre e Esclarecido.
TIVA	Anestesia Total Intravenosa.
TD	Termodiluição.
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina.
VCO <sub>2</sub>	Produção de Gás Carbônico.
VM	Ventilação Mecânica.
VO <sub>2</sub>	Consumo de Oxigênio.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>34.</b>
1.1	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38.
<b>2.</b>	<b>INFLUÊNCIA DA HEMOGLOBINA NA DETERMINAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO E DO DÉBITO CARDÍACO PELA CALORIMETRIA INDIRETA EM CÃES SUBMETIDOS A DIFERENTES ESTADOS HEMODINÂMICOS.....</b>	<b>43.</b>
2.1	REVISÃO DE LITERATURA.....	45.
2.2	FORMULAÇÃO DO PROBLEMA .....	47.
2.3	HIPÓTESES .....	48.
2.4	OBJETIVO GERAL .....	48.
2.5	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	49.
2.6	MATERIAL E MÉTODOS .....	49.
2.7	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	55.
2.8	CONCLUSÕES DO ESTUDO .....	92.
2.9	LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	92.
2.10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	93.
<b>3.</b>	<b>SEGURANÇA E EFICÁCIA DE DIFERENTES INFUSÕES ANALGÉSICAS EM CADELAS SUBMETIDAS A MATECTOMIA TOTAL UNILATERAL ....</b>	<b>98.</b>
3.1	REVISÃO DE LITERATURA .....	100.
3.2	FORMULAÇÃO DO PROBLEMA .....	106.
3.3	HIPÓTESE .....	106.
3.4	OBJETIVO GERAL .....	107.
3.5	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	107.
3.6	MATERIAL E MÉTODOS .....	108.
3.7	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	115.
3.8	CONCLUSÕES DO ESTUDO .....	166.
3.9	LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	166.
3.10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	167.

## 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A monitoração do paciente veterinário é essencial para garantir segurança aos procedimentos de anestesia, bem como para dar suporte na terapia guiada por metas no tratamento de pacientes críticos. Com a monitoração é possível detectar quaisquer alterações hemodinâmicas presentes, permitindo ainda adequada oxigenação tecidual, combatendo a hipoxemia global e a falência de órgãos (SILVA, 2013).

A monitoração hemodinâmica destaca-se pela avaliação direta da pressão venosa central (PVC), pressão arterial (PA), débito cardíaco (DC), pressão da artéria pulmonar (PAP) e da artéria pulmonar ocluída (PAPo), permitindo ainda a obtenção de outras variáveis calculadas, como o índice de resistência vascular periférica (IRVP) e trabalho do ventrículo esquerdo (TVE) (GEHRCKE & OLESKOVICZ, 2017; REZENDE et al., 2002).

Todavia outros indicadores hemodinâmicos têm-se apresentado importantes nos últimos anos, em especial a saturação venosa mista de oxigênio refletindo o nível de oxigenação tecidual. Além disso, a coleta de sangue venoso misto oriundo da artéria pulmonar, utilizada de forma conjunta com o sangue arterial obtido pela coleta de uma artéria periférica, para cálculos de oxigenação tecidual como o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), oferta de oxigênio aos tecidos ( $DO_2$ ) e a taxa de extração de oxigênio tecidual. Assim, é possível perceber que inúmeros parâmetros de monitoração hemodinâmica e de oxigenação tecidual podem ser obtidos, demonstrando que dois deles são indispensáveis e de difícil acesso: débito cardíaco e sangue venoso misto pela artéria pulmonar (GEHRCKE et al., 2015; HASKINS et al., 2005; REZENDE, et al., 2002; SILVA. 2013). Porém, estes dados podem sofrer influência de fatores externos e para evitar esta ocorrência um sistema ideal de monitorização hemodinâmica deve basear-se em: proporcionar medidas de variáveis relevantes, de forma acurada e reprodutível, fácil aplicabilidade, que não sofra influência da habilidade do operador, forneça dados precisos em menor tempo, não cause intercorrências, seja acessível a rotina e forneça dados que norteiem o tratamento clínico. Infelizmente, não existe um método ideal e há necessidade de se buscar constantemente métodos que atendam o máximo possível destas afirmativas principalmente no que diz respeito a habilidade da equipe e os custos para a implantação das técnicas na rotina (GEHRCKE et al., 2015; SILVA, 2013; VINCENT et al., 2011).

Existem vários métodos para monitoração do DC, invasivos ou não invasivos (termodiluição, método de Fick pela calorimetria indireta, ecocardiografia). Nenhuma técnica de mensuração do DC e suas complicações foram tão bem analisadas quanto a termodiluição por meio da inserção de um

cateter na artéria pulmonar, demonstrando assim ser o método mais confiável para tal propósito (DYSON; ALLEN; MCDONELL., 1985; TRIM, 1994).

Embora a termodiluição seja de eleição para monitoração destas variáveis, servindo para avaliação da PAP, PAPo, saturação venosa mista e pressões de enchimento ventricular, o grande viés está na aplicabilidade deste procedimento na rotina, principalmente devido ao seu alto grau de invasibilidade, com risco de promover arritmias e infecções sistêmicas, a técnica acaba por ser dificultosa na prática hospitalar exigindo habilidade do avaliador (GARCIA et al., 2011; CHEW, 2012). Em pequenos animais, outro empecilho está relacionado ao porte dos mesmos, tornando difícil a introdução do cateter de Swan-Ganz e o adequado posicionamento (SHIH et al., 2011). Ainda é questionada a acurácia do método pois o mesmo reflete o débito do coração direito que nem sempre é o mesmo do coração esquerdo em casos de doenças valvares e pulmonares. Importantes fontes de erro incluem ainda perda do agente de diluição durante a injeção, alterações em câmara cardíaca, instituição da ventilação mecânica e alterações na temperatura corporal. Estas complicações de seu uso ressaltam talvez a maior limitação em sua indicação: lesões cardíacas (principalmente valvares), enovelamento do cateter, ruptura da artéria pulmonar e embolia pulmonar (GEHRCKE et al., 2015; JHANJI; DAWSON; PEARSE, 2008; MOISE; SINCLAIR; SCOTT, 2002)

Fick em 1887 desenvolveu um método para estimar o débito cardíaco (DC) baseando-se no conteúdo arterial de oxigênio no sangue ( $C_aO_2$ ), no conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto obtido pela coleta de sangue na artéria pulmonar ( $C_{vm}O_2$ ) e no consumo de oxigênio, ( $VO_2$ ) ( $DC = VO_2 / C_aO_2 - C_{vm}O_2$ ). Contudo, devido à necessidade da inserção de um cateter ao nível da artéria pulmonar, fez-se necessário mais estudos visando a substituição da amostra de sangue venoso misto pelo venoso central, diminuindo assim a invasibilidade da técnica (GARCIA et al., 2011; GEHRCKE et al., 2015; GEHRCKE & OLESKOVICZ, 2017).

Outro método para mensuração do DC é o método de Fick (estimado pela diluição de gases) utilizado antes mesmo da descoberta do método de termodiluição. Contudo, o consumo de oxigênio baseava-se nas trocas gasosas pelo método do “saco de Douglas” no qual uma máscara criava um ambiente fechado para mensuração dos gases inspirados e expirados. Pela limitação da técnica na época o método apresentava-se inviável, fornecendo valores errôneos sendo substituído posteriormente pela termodiluição (MARTINS et al., 2003). Neste sentido, afim de se obter fidedignidade com a utilização da calorimetria indireta, esta deve atender a alguns pré-requisitos: o sistema não deve apresentar vazamentos que permitam misturas gasosas com o ambiente; o organismo não deve armazenar gases; garantir que não esteja ocorrendo produção anaeróbica de

energia; garantir a calibração do aparelho antes do uso e estabilização dos parâmetros (50 ciclos respiratórios) antes de serem coletados; a fração inspirada de oxigênio deve ser menor que 85% para evitar leitura errônea dos parâmetros; e o sensor de espirometria deve permanecer sob angulação de 45° para evitar o acúmulo de umidade, que também podem acabar influenciando negativamente na leitura dos parâmetros (DIENER, 1997; GEHRCKE et al., 2015).

Com o desenvolvimento das técnicas e aparelhos de monitoração, atualmente é possível mensurar o  $VO_2$  por meio de um sensor de fluxo de gases inspirados e expirados acoplado ao módulo analisador de gases e de espirometria fornecendo de forma pontual os parâmetros de  $VO_2$  e  $VCO_2$  (consumo de oxigênio e produção de gás carbônico) para análise de calorimetria indireta, podendo ser aplicada na monitoração metabólica de todos os pacientes, não sofrendo influência do seu porte. Ainda é possível determinar as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos a partir da relação entre o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico (DIENER 1997; GEHRCKE & OLESKOVICZ, 2017).

Após obtenção dos valores de  $VO_2$  e de amostras de sangue arterial e venoso misto é possível se estimar o DC pela equação de Fick, onde o DC corresponde à relação entre o  $VO_2$  e a diferença artério-venosa do conteúdo de oxigênio ( $DC = VO_2 / (C_aO_2 - C_vO_2) * 10$ ). Ainda, os autores relatam que o sangue venoso central, pode ser utilizado ao invés do sangue venoso misto na determinação do conteúdo venoso de oxigênio (GEHRCKE et al., 2015; GEHRCKE & OLESKOVICZ, 2017; MARTINS et al. 2003; MARTINS et al., 2008).

Diante do pré suposto é possível prever a utilização de técnicas menos invasivas para a monitoração segura da microcirculação, dando uma noção geral do estado hemodinâmico do paciente. E como alternativa ao sangue venoso misto ( $S_{vm}O_2$ ) obtido pelo cateter na artéria pulmonar, há a possibilidade da coleta de sangue venoso central ( $S_{vc}O_2$ ) geralmente pela veia cava cranial e entrada proximal do átrio, por meio de um cateter central simples. O grande desafio, porém, está em que isso excluiria o consumo de oxigênio por parte do miocárdio, não levando em conta ainda boa parte da saturação venosa do sistema esplênico, seio venoso coronariano e veias tebesianas podendo os valores sofrerem alterações. Desta forma a  $S_{vc}O_2$  pode apresentar valores de 4-7% menor em relação a  $S_{vm}O_2$ , a qual tem sido utilizada para avaliar a perfusão tecidual global admitindo que valores entre 70-75% correspondem a uma taxa de extração de oxigênio de 25-30% (HASKINS et al., 2005; MARX & REINHART, 2006; SILVA, 2013).

Quando ocorre desequilíbrio na oferta de oxigênio aos tecidos, a taxa de extração aumenta em até 60%, produzindo uma  $S_{vc}O_2$  crítica de 40%, com a posterior instalação do metabolismo



anaeróbico e geração de lactato. Portanto, uma  $S_{vc}O_2$  baixa, indica alteração no fornecimento de oxigênio aos tecidos, hipo perfusão tissular global, necessitando correção imediata. Já, maiores valores de  $S_{vc}O_2$ , ocorrem em pacientes críticos com baixa taxa de extração por disfunção mitocondrial, como na sepse e em extensas queimaduras, não podendo ser utilizados para confirmar a perfusão adequada (MADDIRALA & KHAN, 2010; SILVA, 2103).

Além da ampla literatura relacionada a monitoração do paciente veterinário, um outro fator limitante que deve ser cautelosamente avaliado é a análise da comparação entre os métodos estatísticos empregados para a comparação entre as técnicas de mensuração do DC. Bland & Altman em 1986 propuseram um método estatístico para comparação entre técnicas na medicina, não mais baseando-se na média dos valores (os quais podem sofrer influência individual) e nem na correlação dos dados (medida de associação indicando apenas se os dados dependem e acompanham um ao outro). A análise de Bland & Altman leva em consideração as diferenças entre os valores de dois diferentes métodos e a média destes dois valores, gerando uma diferença média e limites de concordância que permitem avaliar se a diferença entre os métodos é clinicamente relevante ou não. Fornece ainda limites inferior e superior de concordância, obtidos por duas vezes o desvio padrão do viés médio ( $\pm 2$  DP), indicando a variação esperada com o método testado frente ao padrão, devendo ser baixa para substituição de métodos. Assim, em estudos que visam à concordância entre métodos esta análise deve ser empregada e não o coeficiente de correlação para adequada interpretação dos resultados (BLAND; ALTMAN, 1986; BLAND; ALTMAN, 1999; GEHRCKE & OLESKOVICZ, 2017).

Desta forma, a monitoração hemodinâmica faz-se fundamental a cada dia, pois os pacientes veterinários, principalmente os de companhia como os cães e gatos estão atingindo uma maior expectativa de vida e, conseqüentemente, apresentando maiores morbidades à medida que envelhecem. Para garantir segurança aos procedimentos de cirurgia e nos leitos de unidades de terapia intensivas, buscam-se constantemente métodos minimamente invasivos de monitoração e técnicas cada vez mais seguras e eficientes para promover analgesia e bem-estar.

Dentro deste cenário destacam-se as neoplasias mamárias em cadelas, ocorrendo de forma cada vez mais frequentes, sendo o procedimento cirúrgico, o tratamento de escolha para a maioria destes tumores. O risco em desenvolver neoplasia mamária é maior em fêmeas não castradas ou que foram castradas tardiamente, sugerindo participação hormonal no desenvolvimento deste tipo de neoplasia (GAKIYA et al., 2011). O procedimento de mastectomia total unilateral é considerado

invasivo e a área cirúrgica extensiva, resultando em inflamação, edema e experiência dolorosa moderada a intensa (SARAU et al., 2007).

A dor baseia-se na experiência complexa envolvendo componentes emocionais e sensoriais, exclusivamente individual em humanos e animais. Para pacientes impossibilitados de se comunicar, principalmente animais, utilizam-se escalas específicas para auxiliar nas avaliações de dor (MATHEUS et al., 2014). Por meio das escalas de avaliação de dor, busca-se avaliar a eficiência dos protocolos farmacológicos de analgesia, havendo uma ampla possibilidade de fármacos e técnicas que podem ser utilizados para tal finalidade. Porém uma promissora proposta na medicina veterinária é a analgesia proporcionada pelas infusões farmacológicas analgésicas. Esta técnica visa a utilização de combinações de medicamentos de classes diferentes, que irão combater a dor por mecanismos distintos afim de se obter a analgesia multimodal. Alguns dos fármacos que podem ser administrados pela infusão total intravenosa de forma contínua são os derivados das fenciclidinas como a cetamina; fármacos opioides como fentanil ou morfina; anestésicos locais como a lidocaína e mais recentemente a utilização de dexmedetomidina um fármaco alfa dois agonista (DUKE, 2013; LORDON; STANLEY, 2001). Porém além de atuarem proporcionando analgesia, estes fármacos devem apresentar segurança ao paciente, mantendo estáveis ou interferindo minimamente nos parâmetros hemodinâmicos.

Desta forma, por meio da subdivisão do estudo em dois capítulos, objetivou-se no primeiro capítulo desenvolver um fator de correção para o método de Fick, com a utilização da hemoglobina obtida pelo método laboratorial, na determinação do débito cardíaco em relação a termodiluição, nas diferentes fases de normotensão, ventilação mecânica, hipotensão e hipertensão afim de diminuir a invasibilidade para obtenção deste parâmetro. Já no segundo capítulo do estudo objetivou-se avaliar a segurança e eficácia de diferentes infusões analgésicas em cadelas que foram submetidas a mastectomia total unilateral. A segurança foi avaliada principalmente pela monitoração do débito cardíaco, pelo método de Fick, corrigido pelo fator de correção exposto no capítulo I e a eficácia por meio da utilização de escala de dor composta de Glasgow (GCMPS), escala esta mais sensível para detectar a ocorrência de dor em cães.

## 1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BESSA-JUNIOR, R. C., LEÃO, B. C. C. Monitorização do débito cardíaco: vantagens e desvantagens dos métodos disponíveis, **Revista Medicina Minas Gerais**, v. 20, n. 2, p. 29-45, 2010.

CHAWLA, L., ZIA, H., KATZ, N. M., SENEFF, M. G., SHAH, M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation, **Chest**, v.126, p.1891–1896, 2004.

CHEW, M. S. Haemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill A Review. **Cardiology Research and Practice**, p.1-7, 2012.

DELLINGER, R. P., TOWNSEND, S., VENDER, J. S., ZIMMERMAN, J. L., VICENT, J. L. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Critical Care Medicine**, v.36, p.296–327, 2008.

DIENER, J.R.C. Calorimetria indireta. **Revista Associação. Medica Brasileira.**, v.43, p.245-253, 1997.

DUECK, M., KLIMEK, M., APPENRODT, S., WEIGAND, C., BOERNER, U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. **Anesthesiology**, v.103, p.249–257, 2005.

DYSON, D.H.; ALLEN, D. G.; McDONELL, W. N. Comparison of three methods for cardiac output determination in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.46, p.2546-2552, 1985.

GAKIYA, H. H., SILVA, D. A., GOMES, J., STEVANIN, H., CASSU, R. N. Electroacupuntura versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, p. 346–351, 2011.

GARCIA, X., MATEU, L., MAYNAR, J., MERCADAL, J., OCHAGAVIA, A., FERRANDIZ, A. Estimación del gasto cardíaco . Utilidad en la práctica clínica . Monitorización disponible invasiva y no invasiva. **Medicina Intensiva**, v.35, p.552-561, 2011.

GEHRCKE, M. I., REGALIN, D., RONCHI, S. J., COMASSETTO, F., MORAES, A. N., OLESKOVICZ, N. Calorimetria indireta na monitoração hemodinâmica e metabólica em cães sob

diferentes situações hemodinâmicas, **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 5, p. 1263-1271, 2015.

GEHRCKE, M. I. & OLESKOVICZ, N. Aspectos atuais na monitoração do débito cardíaco em cães, **Archives of Veterinary Science**, v.22, n.1, p.28-39, 2017.

HASKINS, S., PASCOE, P. J., ILKIW, J. E., FUDGE, J., HOPPER, K., ALDRICH, J. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**, v.55, p.156-161, 2005.

JHANJI, S., DAWSON, J., PEARSE, R. M. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. **Anaesthesia**, v. 63, n.1, p. 172-81, 2008.

LORDON, S. P. & STANLEY, T. H. O Futuro da Anestesiologia Venosa. In: White PF, **Tratado de Anestesia Venosa**. Porto Alegre: Arthmed, 2001. p. 578-584.

LORENTZEN, A., LINDSKOV, C., SLOTH, E., JAKOBSEN, C. Central venous oxygen saturation cannot replace mixed venous saturation in patients undergoing cardiac surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.22, p.853–857, 2008.

MADDIRALA, S., KHAN, A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. **Critical Care Clinical**, v.26, n.2, p.323-333, 2010.

MARTINS, M. A., CAMPOS FILHO, W. O., VIANA, J. M., NICOLINI, E. A., CAMPOS, A. D., BASILE-FILHO, A. Análise Comparativa do Débito Cardíaco (DC) Obtido pelo Método de Fick e pela Calorimetria Indireta em Pacientes Sépticos, **Revista brasileira de Terapia Intensiva**, v.15, p.5–14, 2003.

MARTINS, M. A., COLETTI, F. A., CAMPOS, A. D., FILHO-BASILE, A. Indirect calorimetry can be used to measure cardiac output in septic patients? **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.23, p.118-125, 2008.

MARX, G. & REINHART, K. Venous oximetry. **Current Opinion in Critical Care**, v.12, p.263–268, 2006.

MATHEWS, K. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, 2014.

MOISE, S. F., SINCLAIR, C. J., S, COTT D. H. T. Pulmonary artery blood temperature and the measurement of cardiac output by thermodilution. **Anaesthesia**, v.57, n.3, p.562-566, 2002.

REZENDE, M. L. Monitoramento Hemodinâmico Invasivo em Pequenos Animais. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 23, n. 1, p. 93-100, 2002.

SARRAU, S., JOURDAN, J., DUPUIS-SOYRIS, F., VERWAERDE, P. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behavior in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, p.670-676, 2007.

SÉVERINE, G., KARSEGARD, V. L., VIATTE, V., HEIDEGGER, C. P., FLEURY, Y., PICHARD, C., GENTON, L. Evaluation of three indirect calorimetry devices in mechanically ventilated patients: Which device compares best with the Deltatrac II(®)? A prospective observational study. **Clinical Nutrition**, p.1-6, 2014.

SILVA, W. O. Monitorização hemodinâmica no paciente crítico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n.3, p.57-65, 2013.

SHIH, A., GIQUÉRE, S., VIGANI, A., SHIH, R., THURAMALLA, N., BANDT, C. Determination of cardiac output by ultrasound velocity dilution in normovolemia and hypovolemia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.38, p.279-285, 2011.

TRIM, C.M. Monitoring the anaesthetized cat. In: HALL, L.W.; TAYLOR, P.M. *Anaesthesia of the cat*. London: **Baillière Tindal**, 1994. p.194-223.

VINCENT J. L., RHODES A., PEREL A., MARTIN, G. S., DELLA ROCCA, G., VALLET, B., PINSKY, M. R., HOFER, C. K., TEBOUT, J. L., BOODE, W. P., SCOLLETTA, S., VIEILLARD-

BARON, A., DE BACKER, D., WALLEY, K. R., MAGGIORINI, M., SINGER, M.. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring-a consensus of 16. **Critical Care**. v. 15, n. 4, 2011.

YANG, X. X., CRITCHLEY, L. A., ROWLANDS, D. K., FRANG, Z.,HUANG, L. Systematic error of cardiac output measured by bolus thermodilution with a pulmonary artery catheter compared with that measured by an aortic flow probe in a pig model. **Jornal Cardiothory Vascular. Anesthesia.**, v.27, p.1133-1139, 2013.

## 2. INFLUÊNCIA DA HEMOGLOBINA NA DETERMINAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO E DO DÉBITO CARDÍACO PELA CALORIMETRIA INDIRETA EM CÃES SUBMETIDOS A DIFERENTES ESTADOS HEMODINÂMICOS

### RESUMO

A monitoração do débito cardíaco (DC) visa manter o equilíbrio entre a perfusão a demanda e o consumo de oxigênio pelos tecidos, sendo fundamental na abordagem dos pacientes críticos. O objetivo deste estudo foi correlacionar a hemoglobina obtida por meio da análise hemogasométrica e laboratorial; avaliar a utilização da calorimetria indireta frente à termodiluição na monitoração hemodinâmica e da oxigenação tecidual em cães submetidos a diferentes estados hemodinâmicos, além de propor um fator de correção para o método de Fick em relação a termodiluição. Utilizaram-se 8 cães com peso médio de  $22,5 \pm 4,2$  Kg, idade de  $2,3 \pm 2$  anos, pré-medicados com dexmedetomina e morfina nas doses de  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  e  $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$  pela via IM, induzidos à anestesia com propofol dose-efeito, pela via IV e anestesiados com isoflurano à 1,4 V% com  $\text{FiO}_2$  de 40% (BASAL), e subsequentemente foram submetidos à ventilação mecânica (VM) e as fases hipodinâmica (HIPO) com isoflurano à 3,5 V% e hiperdinâmica (HIPER) por infusão de dobutamina  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Utilizou-se um cateter de Swan-Ganz para aferição do DC por termodiluição (TD) e para coleta de amostras de sangue venoso central e misto. Com o uso da calorimetria indireta obtiveram-se os valores de consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) e produção de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ), coeficiente respiratório ( $\text{RQ} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$ ) e expirado de  $\text{CO}_2$  ( $\text{EtCO}_2$ ). Para a determinação do DC por calorimetria utilizou-se o princípio de Fick para diluição de oxigênio com os valores de  $\text{VO}_2$ , sangue arterial e sangue venoso misto ou central no cálculo; ou o princípio de Fick com diluição de  $\text{CO}_2$  com os valores de  $\text{VCO}_2$  e  $\text{EtCO}_2$ . Na análise de correlação entre a hemoglobina obtida pelo hemogasômetro e pelo método laboratorial observaram-se correlação geral para o sangue arterial, venoso central e venoso misto de 0,740; 0,756 e 0,574 respectivamente, indicando forte correlação entre os métodos para o sangue arterial e venoso central e moderada correlação para o sangue venoso misto. Para a TD e o método de Fick, a melhor correlação ocorreu na fase hipodinâmica com o método de Fick com a utilização do sangue venoso, com a média das duas hemoglobinas (arterial e venosa central) de 0,894. Na análise de concordância entre o método de Fick e a TD a fase HIPO foi a única que apresentou viés próximo de 0 e erro padrão abaixo de 30%. Após a aplicação do fator de correção ao método de Fick o viés médio entre as técnicas aproximou-se de 0 em todos os momentos e o erro padrão permaneceu abaixo de 30% em todas as fases apenas na fase hipodinâmica. Conclui-se que ao utilizar os valores de hemoglobina obtidas pelo laboratório para os cálculos de conteúdo de oxigênio e DC pelo método de

Fick, e após aplicar o fator de correção ao método de Fick, este pode ser utilizado em substituição a TD, nas diferentes fases hemodinâmicas, sem ocasionar comprometimento na fidedignidade dos resultados.

**Palavras chave:** Termodiluição, Método de Fick, Débito cardíaco, Hemoglobina, Bland & Altman.

## ABSTRACT

The monitoring of cardiac output is aimed at maintaining the balance between perfusion and tissue oxygen consumption and is essential in the approach of critically ill patients. The objective of this study was to correlate the hemoglobin obtained through hemogasometric and laboratory analysis; to evaluate the use of indirect calorimetry against thermodilution in hemodynamic monitoring and tissue oxygenation in dogs submitted to different hemodynamic states, besides proposing a correction factor for the Fick method in relation to thermodilution. Eight dogs with a mean weight of  $22,5 \pm 4,2$  kg, age of  $2,3 \pm 2$  years, premedicated with dexmedetomine and morphine at doses of  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  and  $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$  were used by IM, induced anesthesia with propofol dose-effect, via the IV route and anesthetized with isoflurane at  $1,4 \text{ V}\%$  with  $\text{FiO}_2$  of 40% (BASAL), and subsequently underwent mechanical ventilation (MV) and hypodynamic (HIPO) phases with isoflurane at  $3,5 \text{ V}\%$  and hyperdynamic (HIPER) by infusion of dobutamine  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . A Swan-Ganz catheter was used to measure the flow through thermodilution (TD) and to collect central and mixed venous blood samples. The values of oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) and carbon dioxide ( $\text{VCO}_2$ ) production, respiratory coefficient ( $\text{RQ}=\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ) and expired  $\text{CO}_2$  ( $\text{EtCO}_2$ ) were obtained using indirect calorimetry. For the determination of DC by calorimetry the Fick principle was used to dilute oxygen with the values of  $\text{VO}_2$ , arterial blood and mixed or central venous blood in the calculation; or the Fick principle with  $\text{CO}_2$  dilution with  $\text{VCO}_2$  and  $\text{EtCO}_2$  values. In the correlation analysis between the hemoglobin obtained by the hemogasometer and by the laboratory method, a general correlation was observed for arterial, central venous and mixed venous blood of 0,740; 0,756 and 0,574 respectively, indicating strong correlation between methods for arterial and central venous blood and moderate correlation for mixed venous blood. For TD and the Fick method, the best correlation occurred in the hypodynamic phase with the Fick method using venous blood, with the mean of the two hemoglobins (arterial and central venous) of 0,894. In the concordance analysis between the Fick method and TD, the HIPO phase was the only one that presented bias close to 0 and a standard error below 30%. After applying the correction factor to the Fick method the mean bias between the techniques approached 0 at all times and the standard error remained below 30% in all phases only in the hypodynamic phase.



It is concluded that the use of hemoglobin values should be applied for the calculation of the DC pressure factor, and may be used as a replacement for a DC in the different hemodynamic phases, without compromising the reliability of the results.

**Key words:** Thermodilution, Fick method, Cardiac output. Hemoglobin. Bland & Altman.

## 2.1 REVISÃO DE LITERATURA

Atualmente, a monitoração hemodinâmica faz-se necessária para a avaliação e estabilização dos pacientes críticos. O objetivo principal, baseia-se em manter débito cardíaco (DC) e, desta forma, garantir adequada perfusão e oxigenação tecidual, impedindo a instalação do metabolismo anaeróbico nos tecidos. O DC ou o índice cardíaco (IC) destacam-se na avaliação hemodinâmica, pois refletem diretamente o estado em que o paciente se encontra. O DC pode ser obtido por diferentes métodos, invasivos ou não invasivos.

Ainda hoje, a termodiluição destaca-se por ser o padrão ouro na determinação do DC. O cateter de Swan-Ganz é inserido pelas veias jugulares ou femorais até a artéria pulmonar, permanecendo a porção distal do cateter na artéria pulmonar e a proximal na entrada do átrio direito, sendo a confirmação realizada pelas ondas de pulso características. A aferição do DC baseia-se na administração de solução gelada ( $<5^{\circ}\text{C}$ ) ou a uma temperatura conhecida na porção proximal do cateter, na forma de triplicata, que irá gerar uma diluição e alteração de temperatura que será mensurada novamente na artéria pulmonar pela porção distal do cateter, gerando uma área sob a curva e desta forma determinando o DC (GEHRCKE & OLESKOVICZ, 2017).

Todavia esta técnica apresenta algumas limitações, pois obrigatoriamente necessita da inserção de um cateter na artéria pulmonar, tornando o método invasivo, principalmente quando se deseja empregá-lo em pacientes críticos. Outro viés da técnica está na limitação de sua aplicabilidade em pacientes de pequeno porte e pela possibilidade de provocar arritmias, exigindo ainda habilidade por parte do avaliador. Assim, os estudos direcionam-se pela busca de métodos menos invasivos, mas que apresentem a mesma acurácia para obtenção do DC (GARCIA et al., 2011; YANG et al., 2013; GEHRCKE et al., 2015).

O acesso ao DC de forma não invasiva baseia-se no método de Fick o qual utiliza o consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ), calculado ou obtido diretamente pela técnica de calorimetria sobre a diferença artério-venosa do conteúdo de oxigênio sanguíneo (REZENDE et al., 2002). Logo, o DC apresenta

regulação metabólica intrínseca na qual depende proporcionalmente do  $VO_2$ , ou seja, em situações de alto  $VO_2$  o DC apresentar-se-á elevado também (HASKINS et al., 2005).

As amostras de sangue arterial são obtidas pela coleta periférica na artéria metatarsiana ou femoral e a amostra de sangue misto pela artéria pulmonar, porém, para esta última necessita-se a inserção de um cateter na artéria pulmonar, tornando o método igualmente invasivo. Assim sugere-se a substituição do sangue misto pela coleta de sangue venoso central na determinação do DC pelo método de Fick. A coleta de sangue venoso central pode ser feita pela inserção de um cateter longo pela veia jugular, indicando menor invasibilidade da técnica, ponto positivo a ser analisado na abordagem do paciente crítico, influenciando ainda diretamente no custo para obtenção dos diferentes cateteres (GHERCKE et al., 2015). Ghercke et al. (2017) correlacionaram as saturações venosas mista e central em cães sob diferentes estados hemodinâmicos e obtiveram correlação positiva e significativa de ( $r=0,68$ ) com o índice cardíaco revelando que a utilização da saturação venosa central pode ser estimativa do estado hemodinâmico. Observaram ainda diferença média de 0,4% para mais no sangue venoso misto em relação ao central, o que é clinicamente irrelevante.

A calorimetria indireta fornece por meio de análise inspirada e expirada do ar pelo paciente os valores de  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , coeficiente respiratório (RQ) e gasto energético real (GE). O monitor ainda é amplamente utilizado para a avaliação metabólica e para monitoração de pacientes críticos com desequilíbrio metabólico, mas, além disso, o fornecimento do  $VO_2$  possibilita a utilização do método de Fick para determinação do DC de forma mais precisa, diminuindo o fator de erro que anteriormente podia ocorrer pela obtenção do  $VO_2$  calculado (DIENER 1997; SÉVERINE et al., 2014).

Ainda, tentou-se desenvolver um sistema de monitoração do DC que substitui os valores de  $VO_2$  pela produção de dióxido de carbono e os valores de dióxido de carbono sanguíneos ou a variação do expirado de  $CO_2$ , valores estes obtidos por meio de circuitos de reinalação parcial de  $CO_2$  e capnometria. Este método patenteado ficou conhecido como NICO. Devido às válvulas e circuitos de reinalação apresentarem um grande espaço morto, o sistema NICO, acaba sendo efetivo em humanos e em cães apenas acima de 15-20 kg, não sendo acurado em animais menores (GHERCKE & OLESKOVICZ, 2017).

Além dos diferentes métodos para obtenção do DC, existem outras variáveis que podem influenciar na acurácia deste parâmetro. Por exemplo, o conteúdo de oxigênio nos diferentes sangues arterial, venoso central e misto são necessários para posteriormente calcular-se o DC pelo método de Fick, o qual considera a diferença do conteúdo de oxigênio arterio-venoso central ou arterio-venoso misto em sua fórmula. Além da influência da amostra sanguínea, o cálculo do conteúdo de oxigênio

ainda pode sofrer influência direta pelos valores da hemoglobina quando analisada pelo método hemogasométrico ou laboratorial, interferindo diretamente nos valores do DC. A hemoglobina assume papel importante no contexto da análise do conteúdo de oxigênio, visto que o coeficiente de dissolução do oxigênio na hemoglobina é de 1,34, enquanto que no sangue é de apenas 0,0031. Gehrcke et al. (2015) sugerem que a hemoglobina obtida por meio da análise hemogasométrica tenha influenciado negativamente na obtenção do DC pelo método de Fick em seu estudo, sendo responsável pela baixa concordância entre a calorimetria indireta com o método da termodiluição (padrão ouro), em cães submetidos a diferentes estados hemodinâmicos, o que possivelmente não teria ocorrido caso tivesse utilizado a hemoglobina obtida pelo método laboratorial, justificando assim a proposta do presente estudo.

Com base na literatura é possível observar a utilização da equação de Fick ainda nos dias atuais como alternativa à estimativa do DC. A calorimetria indireta tem se mostrado uma proposta positiva por ser um método prático, minimamente invasivo e seguro aos pacientes, fornecendo dados adicionais em tempo real em relação ao qual substrato está sendo metabolizado pelo paciente. Entretanto, sabe-se das limitações, principalmente em relação as variáveis calculadas por meio dos parâmetros fornecidos pela calorimetria indireta, para a determinação final do DC pelo método de Fick. Desta forma, objetivou-se correlacionar a hemoglobina entre os métodos de análise hemogasométrico e laboratorial, objetivando-se diminuir sua influência sobre o resultado final de DC e desta forma correlacionar novamente os métodos de calorimetria indireta com o padrão ouro da termodiluição na determinação do DC e das demais variáveis hemodinâmicas. Para desta forma poder avaliar com segurança e fidedignidade as variáveis hemodinâmicas de uma forma minimamente invasiva, principalmente em pacientes críticos que não tolerariam grandes invasibilidades de técnicas de monitoração.

## 2.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Nas últimas décadas, as buscas por métodos minimamente invasivos para monitoração do DC aumentaram consideravelmente. Porém, ainda hoje a termodiluição continua sendo o padrão ouro para a determinação deste parâmetro, técnica esta considerada invasiva e de alto custo. Uma alternativa para a monitoração do DC de forma minimamente invasiva é a calorimetria indireta pelo método de Fick, apresentando-se como uma alternativa na monitoração de pacientes em estado crítico. Muitos estudos em cães já foram realizados, porém alguns apresentam erros metodológicos na determinação do DC pela calorimetria pois utilizaram em seus cálculos a hemoglobina fornecida

pelo aparelho de hemogasometria, superestimando os valores de DC frente a termodiluição ou até mesmo pela análise estatística empregada não ser a mais indicada. Além da utilização da hemoglobina de forma errônea, estes estudos avaliaram a calorimetria pelo método de Fick com a utilização do sangue venoso misto, cuja sua obtenção só é permitida pela inserção de um cateter na artéria pulmonar, tornando a técnica igualmente invasiva quando comparada a termodiluição, perdendo desta forma o objetivo de mínima invasibilidade. Baseado neste pré suposto por meio da utilização de cães saudáveis, propõem-se desenvolver um método menos invasivo, para avaliação do DC em cães, fundamentado na utilização do sangue venoso central em relação ao sangue venoso misto, para em um segundo momento, utilizar estes dados na monitoração de animais submetidos a cirurgias oncológicas (mastectomias), representados por pacientes adultos/geriátricos e com doenças concomitantes.

### 2.3 HIPÓTESES

A análise da hemoglobina pela técnica hemogasométrica não apresentará boa correlação com os valores obtidos pela análise laboratorial pelo método de cianometahemoglobina (método padrão).

A hemoglobina obtida pela análise laboratorial influenciará positivamente e de forma mais fidedigna na obtenção dos valores de débito cardíaco pelo método de Fick e consumo de oxigênio nos sangues arterial, venoso central e venoso misto.

O sangue venoso misto poderá ser substituído pelo venoso central para a obtenção de forma acurada do débito cardíaco pelo método de Fick, dispensando a necessidade de inserção de um cateter na artéria pulmonar, tornando sua detecção menos invasiva.

O débito cardíaco obtido pelo método de Fick, após ser corrigido pelo fator de correção determinado, apresentar-se-á próximo ao obtido pela termodiluição.

O método NICO modificado demonstrar-se-á um método efetivo e seguro para determinação do DC, nas diferentes fases hemodinâmicas, em relação a termodiluição.

### 2.4 OBJETIVO GERAL

Objetivou-se correlacionar os valores de hemoglobina obtidos nos sangues arterial, venoso central e misto por meio dos métodos de análise hemogasométrica e laboratorial, correlacionando ainda os valores de DC obtidos pela calorimetria indireta pelo método de Fick com o auxílio da hemoglobina laboratorial ou pelo método NICO modificado em relação a termodiluição (método

padrão). Determinar um fator de correção para o débito cardíaco obtido pelo método de Fick em relação ao método padrão da termodiluição.

## 2.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios em cães submetidos à normotensão, ventilação mecânica, hipotensão produzida por plano profundo de anestesia com isoflurano e hipertensão por meio de infusão de dobutamina.

Correlacionar os valores de hemoglobina obtidos por meio da análise hemogasométrica e laboratorial pelo método da cianometahemoglobina nos diferentes sangues arterial, venoso central e venoso misto.

Correlacionar o DC pela termodiluição (padrão ouro), com a calorimetria indireta pelo método de Fick.

Determinar um fator de correção para o DC obtido por meio da calorimetria indireta pelo método de Fick em relação a termodiluição, para que este fator possa ser utilizado na segunda fase do estudo para a obtenção do DC de forma não invasiva.

Determinar o DC pela calorimetria indireta e termodiluição frente a situações hemodinâmicas distintas: normotensão, hipotensão (pela profundidade do plano de anestesia com isoflurano) e hiperdinâmica (pela infusão contínua de dobutamina).

Determinar o consumo de oxigênio nos sangues arterial, venoso central e misto com auxílio da hemoglobina obtida pela análise laboratorial.

Avaliar a possibilidade de substituição da termodiluição pelo método de Fick na determinação do DC aplicando a análise estatística de Bland-Altman.

## 2.6 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal da Instituição de Origem (CEUA) sob protocolo 1554080317. Foram utilizados 8 cães machos, idade média  $2,3 \pm 1,9$  anos e peso médio,  $22,5 \pm 4,3$ kg, oriundos da rotina clínica do Hospital Veterinário, mediante assinatura do termo de consentimento (ANEXO I), encaminhados ao procedimento cirúrgico de orquiectomia eletiva. Previamente ao estudo os animais foram submetidos ao exame clínico e laboratorial (hemograma, creatinina, ureia, albumina e alaninoaminotransferase [ALT]) afim de se confirmar a ausência de alterações que pudessem comprometê-lo. Realizou-se ainda as tricotomias necessárias (região da veia jugular direta; veias cefálicas e da região da artéria femoral; bem como da

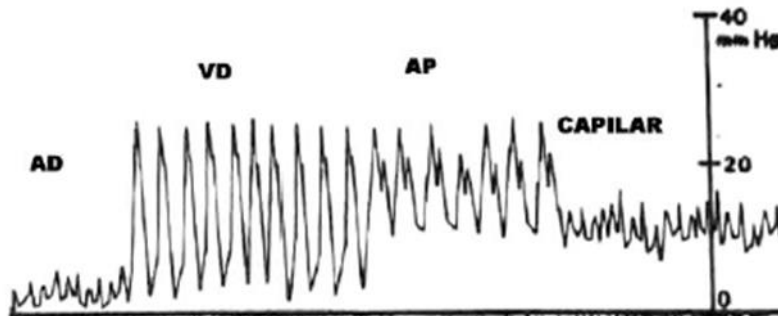
área cirúrgica). Na sequência, instituiu-se o jejum hídrico e alimentar de 6 e 12 horas respectivamente, para evitar qualquer intercorrência transoperatória.

No dia do delineamento experimental os animais receberam como medicação pré-anestésica (MPA) dexmedetomidina e morfina nas doses de  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  e  $0,5\text{ mg}/\text{kg}$  respectivamente pela via intramuscular (IM) e após 15 minutos foram avaliados em relação ao grau de sedação com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. 2010 (Anexo II). Posteriormente foram induzidos à anestesia geral com propofol dose efeito, sendo administrado  $1\text{ mg}/\text{kg}$ , pela via intravenosa (IV) a cada trinta segundos até que a intubação oro traqueal fosse permitida. Após a intubação, foram mantidos em anestesia geral inalatória com isoflurano à  $1,4\text{ V}\%$ , avaliado por meio do sensor de espirometria E-CAIOVX acoplado ao aparelho (GE B650-Datex Ohmeda), utilizando-se como gás diluente o oxigênio à  $40\%$  em um fluxo total de  $50\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$ . Em ato contínuo, a artéria femoral foi acessada com cateter 20 G para avaliação das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e para coleta de amostras de sangue arterial para análise hemogasométrica. Os animais permaneceram em decúbito lateral esquerdo e sobre colchão térmico durante toda a instrumentação e a fase experimental.

Após, realizou-se o bloqueio anestésico local com lidocaína sem vasoconstritor à  $2\%$  na região de acesso da veia jugular direita, antisepsia criteriosa da região e a punção à veia jugular direita com agulha 18 G, fio guia e dilatador venoso 6 F provenientes do kit introdutor do cateter de Swan-Ganz. Após, procedeu-se a inserção do cateter de Swan-Ganz 5 F com confirmação do posicionamento através da verificação de ondas características de pulso (Figura 1). O cateter foi então fixado para posterior mensuração do DC por termodiluição e coleta de amostras de sangue venoso misto através da via distal do cateter e de sangue venoso central pela via proximal para análise hemogasométrica. Ao término da instrumentação, os animais foram mantidos em plano de anestesia à  $1,4\text{ V}\%$  e  $\text{PAM} \geq 60\text{ mmHg}$ , permanecendo neste período durante 15 minutos, com fração inspirada ( $\text{FiO}_2$ ) de  $40\%$  e sob ventilação espontânea (Momento BASAL). Em seguida procedeu-se a monitoração dos parâmetros sob diferentes estados hemodinâmicos., iniciando-se com a ventilação mecânica (VM), ciclada a pressão, com pressão inspiratória de  $12\text{ cmH}_2\text{O}$ , relação inspiração/expiração de 1:2 e com frequência respiratória ajustadas para a manutenção da normocapnia ( $\text{EtCO}_2$  entre  $35\text{-}45\text{ mmHg}$ ) com período de estabilização de 15 minutos neste estado (Momento VM), permanecendo nesta modalidade até o final do estudo. Em seguida, iniciou-se a fase hipodinâmica (HIPO) com hipotensão induzida pelo isoflurano à  $3,5\text{ V}\%$  aguardando-se que os animais atingissem valores de  $\text{PAM} \leq 50\text{ mmHg}$ , então esperava-se 15 minutos de estabilização para aferição dos parâmetros. Imediatamente após a

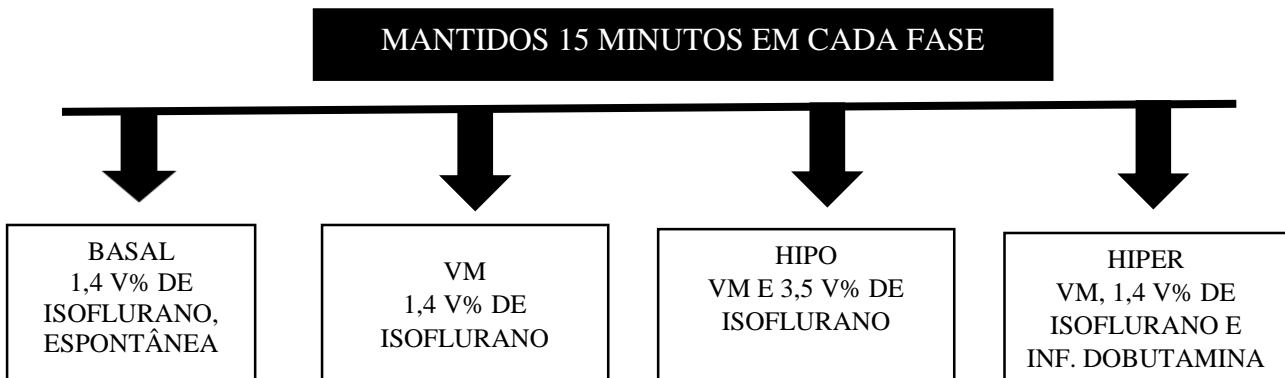
coleta de dados da fase HIPO, iniciava-se a fase hiperdinâmica (HIPER), onde os pacientes foram superficializados novamente à 1,4% de isoflurano e mantidos com PAM  $\geq$  60 mmHg, mantidos neste estado por 15 minutos, e após iniciou-se a infusão contínua de dobutamina na taxa de 5 ug/kg/min, aumentando-se a taxa conforme a necessidade em 25%, durante 15 minutos, caracterizando-se a fase HIPER com PAM no mínimo 30 % maior que o período basal (Figura 2).

Figura 01- Ondas de pulso e pressão características dos diferentes locais no coração. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; AP: artéria pulmonar.



Fonte: <http://www.unifesp.br/denf/NIEn/hemodinamica/pag/materialcateter.htm>

Figura 02- Momentos de avaliação das diferentes fases hemodinâmicas propostas no estudo.



VM: ventilação mecânica; HIPO: fase hipodinâmica; HIPER: fase hiperdinâmica.

Após coleta de dados no momento HIPER os animais foram submetidos ao procedimento de orquiectomia eletiva realizada sempre pelo mesmo cirurgião. Como medicação de suporte receberam: antibioticoterapia profilática com ampicilina na dose de 20 mg/kg pela via IV, imediatamente antes da realização do procedimento cirúrgico; lidocaína sem vasoconstritor na dose de 7 mg/kg na

anestesia loco regional intratesticular e ao término da cirurgia receberam meloxicam e dipirona nas doses de 0,2 mg/kg e 25 mg/kg ambos pela via IV.

Em todas as fases, após o período de estabilização de 15 minutos os seguintes parâmetros foram avaliados: pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) em mmHg por meio da aferição direta com o auxílio do monitor multiparamétrico (GE B650- Datex Ohmeda), como guia para definir as fases HIPO e HIPER. Com o cateter de Swan-Ganz obteve-se os valores de temperatura corporal central (TC) em C°, e os valores de débito cardíaco (L/min) pelo método de termodiluição em triplicata, por meio da administração de 3 mL de solução salina entre 0 e 5 C° na via proximal do cateter, e índice cardíaco (IC) em L/min/m<sup>2</sup> por meio do cálculo da razão entre o débito e a área de superfície corporal, pressão venosa central (mmHg) (PVC, por meio da via proximal do cateter), pressão na artéria pulmonar (mmHg) (PAP, por meio da via distal do cateter). Os demais parâmetros avaliados foram: frequência cardíaca (bat/min) (FC) e saturação periférica de oxigênio no sangue (%) (SpO<sub>2</sub>), por meio de pulso oxímetro posicionado na língua; frequência respiratória (mov/min) (*f*) e concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (mmHg) (EtCO<sub>2</sub>), por meio de capnometria acoplada ao circuito anestésico (Figura 3). Todos os parâmetros citados anteriormente foram avaliados pela leitura direta ao monitor multiparamétrico (GE B650- Datex Ohmeda) (Figura 4).

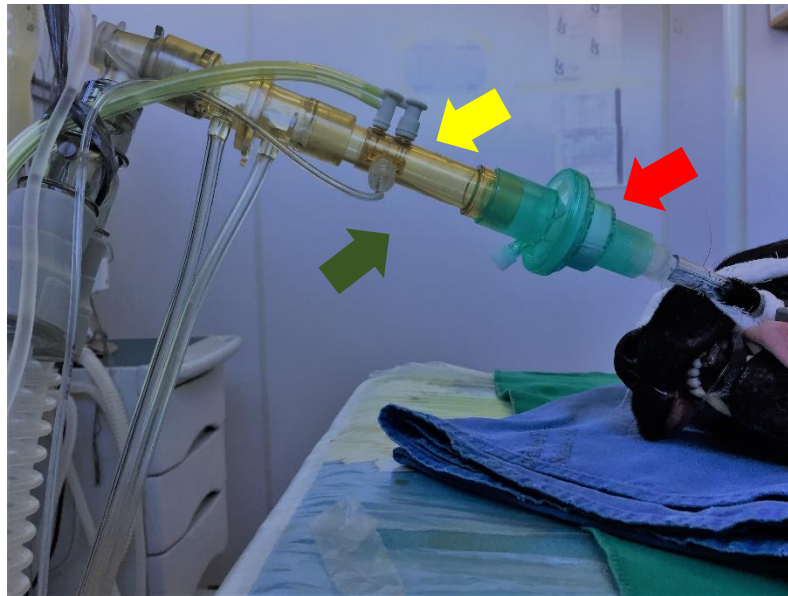
Concomitantemente, coletava-se 1 mL de sangue descarte para evitar hemodiluição da amostra e imediatamente coletava-se 0,6 ml de sangue arterial (femoral), 0,6 ml de sangue venoso misto pela via distal do cateter de Swan-Ganz e 0,6 ml pela via proximal para obtenção de sangue venoso central. As coletas foram realizadas com o auxílio de seringas de 1 ml previamente heparinizadas com 0,01ml de heparina sódica. Os parâmetros hemogasométricos obtidos foram: potencial hidrogeniônico (pH); Pressão parcial de oxigênio (mmHg) (PO<sub>2</sub>); Pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) (PCO<sub>2</sub>); Saturação de oxigênio (%) (SO<sub>2</sub>); Saturação calculada de oxigênio (%) (SO<sub>2</sub>Ⓢ); Excesso de base (mmol/L) (EB) e ânion Gap (mmol/L) (AG) avaliados por meio do aparelho (COBAS b 121).

Para avaliação pela calorimetria indireta acoplou-se o sensor (Sensor D'Lite Adulto, Módulo E-CAIOVX, monitor B650 Datex-Ohmeda, GE-Healthcare, Finlândia) (Figura 03) do módulo de gases e espirometria entre o traqueotubo e o circuito anestésico mantendo uma angulação do sensor/traqueotubo próxima à 45° com o objetivo de evitar o acúmulo de secreções e umidade o que segundo o fabricante pode gerar erros na leitura. Ainda, conforme orientações do fabricante utilizou-se uma fração inspirada de oxigênio de 40 % (limite máximo para leitura = 85%), aguardando-se no



mínimo 5 minutos (50 ciclos respiratórios) para estabilização dos gases. Desta forma obteve-se os seguintes parâmetros a cada minuto; consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) em ml por minuto (ml/min) e indexados pela área de superfície corporal ( $VO_{2m^2}$  e  $VCO_{2m^2}$ ) obtendo-se os valores em ml/m<sup>2</sup>/min. Ainda, avaliou-se os valores do coeficiente respiratório (RQ) indicando a relação entre o  $VCO_{2m^2}$  e o  $VO_{2m^2}$ , e o gasto energético diário (GE) em quilocalorias por dia (Kcal/dia) com valores médios a cada 2 horas. E pelo módulo analisador de gases avaliou-se ainda a concentração expirada final de isoflurano (EtISO) em V% para manutenção do plano anestésico estável;

Figura 03- Sensor de calorimetria indireta (D'Lite®) acoplado entre o traqueotubo e o circuito anestésico em um cão.



Seta amarela: módulo de gases e espirometria Sensor D'Lite Adulto, Módulo E-CAIOVX; Seta vermelha: filtro para retenção de umidade; Seta verde: ângulo de 45° para adequada aferição dos parâmetros de calorimetria indireta pelo monitor GE B650- Datex Ohmeda.

Fonte: Próprio autor.

Avaliaram-se ainda as variáveis calculadas para débito cardíaco em L/min e os conteúdos de oxigênio nos sangues arterial, venoso misto e venoso central em mL/dL (Anexo III). Obtiveram-se 2 equações para o DC, uma utilizando-se a diferença arterial e venosa mista do conteúdo de oxigênio e outra com a diferença arterial e venosa central do conteúdo de oxigênio. Por meio da produção de dióxido de carbono obtida pela calorimetria indireta e junto dos valores de dióxido de carbono

sanguíneos ou a variação do expirado de CO<sub>2</sub>, valores estes obtidos por meio de circuitos de reinalação parcial de CO<sub>2</sub> e capnometria avaliou-se também o DC por um método não invasivo patenteado como NICO modificado.

A fim de demonstrar a importância da hemoglobina na determinação dos conteúdos de oxigênio e do DC realizou-se a coleta de 1 mL de sangue (arterial, venoso central e misto), para análise laboratorial da hemoglobina, nos mesmos momentos de coleta de sangue para as análises hemogasométricas, afim de correlacionar os valores da hemoglobina obtidos pelo laboratório pelo método de cianometahemoglobina e pela hemogasométrica. Previamente à coleta de sangue para o laboratório, coletava-se 1 mL de sangue descartado para evitar hemodiluição da amostra. Desta forma para a utilização da hemoglobina nos cálculos do conteúdo de oxigênio e DC a padronização deu-se da seguinte forma: inicialmente utilizou-se a média das três hemoglobinas, arterial, venosa central e mista. Em seguida aplicou-se a média da hemoglobina arterial e venosa central. E por último os cálculos foram baseados nos valores individuais de cada uma das respectivas hemoglobinas.

Os dados foram analisados pelo software Prisma, sendo submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância para amostras repetidas (ANOVA-RM) seguida do teste de Dunnett para diferenças entre as fases hemodinâmicas com o mesmo método e com teste t pareado para diferenças entre os métodos. Para análise de concordância entre os métodos de termodiluição e diferentes equações de Fick utilizou-se a análise de Bland-Altman onde foi calculado o viés médio entre os métodos (Diferença média entre o método de referência e o método testado) e a média entre os métodos (Média entre o método de referência e o método testado), ambos demonstrados em um gráfico de dispersão. Calculou-se os limites inferior (LIC) e superior (LSC) de concordância como  $\pm 1,96$  vezes o desvio padrão do viés médio (DPV). A porcentagem de erro foi calculada como a relação entre o intervalo de concordância e a média dos valores obtidos por ambos os métodos ( $1,96 * DPV / \text{média entre os métodos}$ ). Ainda, verificou-se a correlação entre os diferentes métodos na determinação do débito cardíaco e entre os valores de hemoglobina, por meio de regressão linear e correlação de Pearson, avaliado segundo Evans (1996) em que: r entre 0,0 a 0,19 muito fraca; 0,20 a 0,39 fraca; 0,40 e 0,59 moderada, 0,60 a 0,79 forte e 0,80 a 1,0 muito forte correlação.

Figura 04- Monitor Multiparamétrico B650 (GE Datex-Ohmeda) com módulo de gases e espirometria E-CAIOVX. Na parte inferior do monitor são demonstrados os parâmetros de calorimetria indireta (seta vermelha).



Fonte: Próprio autor.

## 2.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realização do estudo, preconizou-se a padronização do sexo (macho), peso de  $22,5 \pm 4,2$  Kg, idade de  $2,3 \pm 2$  anos e avaliação clínica (hemograma) criteriosa para os animais serem incluídos no delineamento experimental, tornando a amostra homogênea e os dados fidedignos.

Em relação a escala de sedação utilizada, a pontuação desta escala varia de 0 à 20 pontos, sendo 0 ausência de sedação e 20 a sedação máxima observada. Em sua composição a escala avalia a postura do animal, colocação em decúbito lateral, resposta ao som, relaxamento muscular, estado geral e pinçamento interdigital. O presente estudo observou que a escala utilizada foi sensível para detectar a sedação e os escores médios foram de  $15,25 \pm 4,68$  pontos e os principais sinais observados foram: presença de decúbito lateral, com dificuldade de permanecer em estação; ausência de resistência para ser posicionado em decúbito lateral; total relaxamento muscular, onde a cavidade oral poderia ser aberta sem qualquer resistência; em relação ao estado geral demonstravam-se deprimidos e em resposta ao pinçamento interdigital apresentavam-se com diminuição da resposta motora ou até mesmo esta apresentava-se ausente; indicando desta forma alto grau de sedação.

A intensa sedação observada justifica-se pelos fármacos utilizados na MPA. A dexmedetomidina, um fármaco alfa dois agonista, proporciona sedação, hipnose, amnésia e ansiólise,

além de analgesia. Seus efeitos sedativos são mediados centralmente no lócus coeruleus núcleo localizado no tronco cerebral, onde se encontra grande quantidade de receptores do tipo  $\alpha$ -2 adrenérgicos. Diminuem ainda a liberação de catecolaminas circulantes, atenuando a excitação do sistema nervoso central, através da diminuição da liberação de noradrenalina central e periférica em cães (AFONSO; REIS, 2012; ELFENBEIN et al., 2009). Além da dexmedetomidina administrada em associação a morfina, um fármaco opioide, responsável por proporcionar excelente efeito analgésico além de sedação dose dependente (SANTOS et al. 2015). Desta forma é possível afirmar que ocorreu sinergismo entre os fármacos e seus efeitos sedativos acabaram sendo potencializados, favorecendo a ocorrência dos elevados escores observados.

O protocolo de MPA foi instituído objetivando-se promover a diminuição do requerimento dos agentes de indução da anestesia. No presente estudo utilizou-se o propofol como agente indutor e a dose média necessária para que a indução e a intubação oro-traqueal fossem permitidas foi de  $2 \pm 0,67$  mg/kg. É possível observar que o requerimento de propofol foi menor do que a descrita na literatura, onde as doses sem MPA do propofol em cães variam entre 8-10 mg/kg e com a MPA entre 4-6 mg/kg. O propofol é um agente anestésico de ultracurta ação, hipnótico e não barbitúrico. A sua administração pode ocasionar a diminuição da PA e da FC, além de depressão respiratória acentuada, até mesmo apneia quando administrado de forma rápida. Devido a estas características, quanto menor o requerimento dos agentes indutores, menores serão as alterações observadas. Assim é possível afirmar que o protocolo de MPA além de promover maiores escores de sedação, foi responsável ainda por diminuir de maneira significativa o requerimento de propofol para a indução da anestesia (DUKE, 1995; PIRES et al., 2000).

Na análise da FC (Tabela 1) é possível observar que na fase HIPO ocorreu um aumento de 33,7% em relação ao momento basal. Já para a PAS, PAM e PAD foi possível observar na fase HIPO uma diminuição de 38,2%, 40,7% e 38,4% respectivamente, enquanto que na fase HIPER houve um aumento de 91%, 59,2% e 52,3% respectivamente para as determinadas pressões, em relação ao momento basal. Estes valores justificam-se, pois, para instaurar a fase hipodinâmica realizou-se o aumento do fornecimento de isoflurano para a manutenção da anestesia para 3,5 V%. O isoflurano é um fármaco que causa depressão da PA dose-dependente, resultando em vasodilatação e redução da resistência vascular sistêmica de forma dose dependente (TEIXEIRA, 2012). Desta forma já era esperado uma diminuição da PA na fase hipodinâmica e um aumento da frequência cardíaca de forma reflexa. O aumento da FC nesta fase ocorreu de forma compensatória, para aumentar indiretamente o DC, pois, ao se detectar a diminuição da RVP ocasionada pelo isoflurano o organismo necessitou a

utilização de mecanismos compensatórios para tentar manter a normotensão (VIEIRA; JUNIOR, 2014). Para a ocorrência da fase HIPER os animais foram submetidos a infusão contínua de dobutamina. A dobutamina é um fármaco com características inotrópicas positivas, aumentando a força de contratilidade cardíaca, sendo amplamente indicada em animais idosos, atuando em receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , além de receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. Sua utilização baseia-se na correção de quadros hipotensores desencadeados por agentes anestésicos, situações de choque séptico ou em pacientes com alterações cardíacas pré-estabelecidas (HOLLENBERG, 2011). Como os animais do presente estudo apresentavam-se normotensos e foram submetidos a infusão deste respectivo fármaco, observaram-se conseqüentemente os elevados valores para a PAS, PAM e PAD, descritos anteriormente. A pressão da arterial pulmonar (PAP) e a pressão venosa central (PVC) também se apresentaram aumentadas na fase hiperdinâmica em relação aos valores basais, devido a atuação da dobutamina sobre o sistema cardiovascular.

A saturação periférica de oxigênio (SPO<sub>2</sub>) (Tabela 1) não apresentou diferença significativa entre as fases do estudo. Porém, durante o estado hipodinâmico valores de 91±9% foram observados. Haskins (2007) afirma que valores abaixo de 95% indicam hipoxemia, enquanto valores abaixo de 90% equivalem-se a hipoxemia grave. Durante a fase hipodinâmica a pressão arterial apresentou-se baixa e provavelmente a perfusão dos tecidos não ocorreu de forma adequada, justificando tal valor observado.

Na análise da fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>) (Tabela 1) é possível evidenciar que durante o momento basal obtiveram-se valores de 56±5 mmHg, neste momento os animais apresentavam-se em ventilação espontânea, sugerindo que a trocas gasosas não estavam ocorrendo de forma efetiva, visto que os valores de referência devem permanecer entre 35-45 mmHg. Após a instituição da VM na fase seguinte houve uma redução de 23,2% para o EtCO<sub>2</sub>. Menores valores também foram observados durante os estados hipodinâmicos e hiperdinâmicos em relação ao momento basal de 28,5% e 16,07 % respectivamente. Hopper & Powell (2013) indicam a utilização da VM através da pressão positiva das vias aéreas em situações de hipoxemia, hipercapnia e quando ocorre excessivo trabalho respiratório.

De forma semelhante ao observado por Gehrcke et al., 2015, um resultado satisfatório foi a obtenção dos valores de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e de produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) mesmo no período basal no qual os animais apresentavam-se sob ventilação espontânea. No período basal os valores para o VO<sub>2</sub> e para a VCO<sub>2</sub> (Tabela 1) foram de 210±33 e 165±29 mL/min. Já, nas fases de VM e HIPO, houve uma diminuição de 14,5% e 21,8%, respectivamente para o VO<sub>2</sub> e de

19% para o  $VCO_2$  na fase HIPO. A ventilação mecânica e a anestesia podem reduzir o metabolismo do paciente, e, conseqüentemente o consumo de oxigênio por poupar a atividade metabólica muscular necessária para a execução dos movimentos respiratórios. Em relação à fase HIPER, mesmo sem diferença estatística quando comparado ao momento basal, observaram-se valores para  $VO_2$  e  $VCO_2$  de  $203 \pm 19$  e  $184 \pm 27$  mL/min. Estes resultados demonstram que o aumento na força de contração cardíaca e a estimulação simpática ocasionado pela infusão contínua de dobutamina pode aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio e conseqüentemente aumentar a produção de gás carbônico (SHEEREN et al., 1999; GEHRCKE et al, 2015). Ainda, a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico obtidos por meio da análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões foi possível determinar as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos. No presente estudo o coeficiente respiratório (RQ) (Tabela 1) variou entre 0,8 e 0,9 indicando que o substrato metabolizado para produção de energia foi o glicogênio, havendo preservação das proteínas (DIENER 1997).

O potencial hidrogeniônico (pH) (Tabela 2) apresentou-se em acidemia no momento basal na análise das três amostras de sangue arterial, venoso central e venoso misto. Os menores valores para o pH neste momento estão diretamente relacionados aos altos valores de  $PCO_2$  (Tabela 2) ocorrendo assim um quadro de acidose respiratória, diminuindo o pH sanguíneo. Para compensar este desequilíbrio, neste mesmo momento, maiores valores para o  $HCO_3^-$  também foram observados nos diferentes sangues arterial, venoso central e venoso misto, para restabelecer o pH no organismo. Após o momento basal e com a instituição da VM os valores de  $PCO_2$  diminuíram 22,8% no sangue arterial, 15,8% no sangue venoso central e 16,9% no sangue misto, e o pH se reestabeleceu naturalmente após a correção do quadro de acidose respiratória.

A  $PO_2$  (Tabela 2) no sangue arterial manteve-se durante todo o período de avaliação anestésica, apresentando-se quatro a cinco vezes maiores que a  $FiO_2$ , indicando uma adequada oxigenação arterial. A  $SO_2$  no sangue arterial também se apresentou adequada, indicando correta oxigenação tecidual. Nos demais sangues, venoso central e venoso misto a  $PO_2$  e a  $SO_2$  apresentaram-se menores em relação ao sangue arterial, nas diferentes fases do estudo. Os valores fisiológicos da saturação venosa mista de oxigênio devem se apresentar acima de 75% já que em estados metabólicos fisiológicos a taxa de extração de oxigênio varia entre 20 e 25%. Em casos de baixa perfusão e oxigenação tecidual a extração aumenta resultando na diminuição da saturação venosa mista, tornando-se um excelente indicador precoce de má oxigenação tecidual (CHRISTENSEN; PGCERT, 2012). Ao analisar o sangue venoso central a saturação deve se apresentar acima de 70%. A saturação

venosa central é menor que a venosa mista, pois, fisiologicamente existe diferença nas saturações venosas de oxigênio nos diferentes pontos do sistema circulatório. No presente estudo apenas na fase HIPO, pela baixa perfusão já descrita anteriormente, a saturação venosa central e mista apresentaram-se abaixo dos valores aceitáveis, permanecendo com valores de 54,9 e 56,4% respectivamente.

Tabela 01-Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura (TC), saturação periférica de oxigênio (SPO<sub>2</sub>), fração expirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>), fração expirada de isoflurano (ETISO), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar média (PAP), consumo de oxigênio em relação a superfície corpórea (VO<sub>2</sub>m<sup>2</sup>), produção dióxido de carbono em relação a superfície corpórea (VCO<sub>2</sub>m<sup>2</sup>), coeficiente respiratório (RQ) e gasto energético (GE) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina .

	<b>BASAL</b>	<b>VM</b>	<b>HIPO</b>	<b>HIPER</b>
<b>FC (bat/min)</b>	83±14	78±16	111±11A	90±28
<b><math>f</math> (mov/min)</b>	12±5	15±2	13±2	14±3
<b>TC (°C)</b>	37,5±0,6	37,4±0,7	37,5±0,7	37,4±0,8A
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	95±2	94±2	91±9	95±2
<b>ETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	56±5	43±5A	40±5A	47±5A
<b>ETISO (%)</b>	1,4±0,3	1,5±0,1	3,2±0,3A	1,3±0,1
<b>PAS (mmHg)</b>	89±37	106±9	55±6A	170±43A
<b>PAM (mmHg)</b>	76±8	79±8	45±5A	121±21A
<b>PAD (mmHg)</b>	65±11	67±8	40±4A	99±16A
<b>PVC (mmHg)</b>	3±2	4±1	5±2A	5±3A
<b>PAP (mmHg)</b>	11±1	12±1	12±2	17±4A
<b>VO<sub>2</sub>m<sup>2</sup> (ml/m<sup>2</sup>/min)</b>	210±33	178±22A	163±22A	203±19
<b>VCO<sub>2</sub>m<sup>2</sup> (ml/m<sup>2</sup>/min)</b>	165±29	168±22	132±25A	184±27
<b>RQ</b>	0,8±0,2	0,9±0,1	0,8±0,1	0,9±0,2
<b>GE (Kcal/dia)</b>	1073±188	1089±179	1066±182	1065±189

A – Letras maiúsculas indicam diferença em relação ao momento BASAL após teste de Dunnett ( $p \leq 0,05$ ).

O déficit de base (BE) (Tabela 2) no sangue arterial manteve-se ligeiramente diminuído em todas as fases do estudo em relação aos demais sangues, venoso central e venoso misto. Já o ânion GAP que representa a soma dos ânions menos a soma dos cátions não mesuráveis, apresentou-se discretamente elevado no sangue arterial em relação aos demais sangues, venoso central e misto durante todos os períodos de avaliação. Porém, ambos os parâmetros permaneceram dentro dos valores esperados para a espécie (LUNA, 2002).

Tabela 02- Valores médios e desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>), saturação da oxihemoglobina (SO<sub>2</sub>), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), excesso de base (BE) e ânion GAP (AG), nos sangues arterial (art), venoso central (vc) e venoso misto (mix) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.

	<b>BASAL</b>	<b>VM</b>	<b>HIPO</b>	<b>HIPER</b>
<b>pH<sub>art</sub></b>	7,26±0,1	7,33±0,1Aa	7,32±0,1Aa	7,28±0,1a
<b>pH<sub>mix</sub></b>	7,24±0,1	7,3±0,1Aab	7,26±0,1b	7,256±0,1b
<b>pH<sub>vc</sub></b>	7,24±0,1	7,3±0,1Ab	7,27±0,1b	7,25±0,1b
<b>P<sub>art</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	159±25a	173±23a	169±15a	163±29a
<b>P<sub>mix</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	59±5b	51±4Ab	35±5Ab	57±7b
<b>P<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	59±6b	51±5Ab	35±7Ab	58±8b
<b>P<sub>art</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	57±4a	44±4Aa	43±5Aa	50±6Aa
<b>P<sub>mix</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	63±6b	53±6Ab	57±6Ab	54±4Aab
<b>P<sub>vc</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	65±7b	54±5Ab	58±7Ab	55±3Ab
<b>S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>c (%)</b>	98,9±0,5a	99,3±0,3Aa	99,3±0,2Aa	99±0,5a
<b>S<sub>mix</sub>O<sub>2</sub>c (%)</b>	84±3,6b	80,1±4,5b	56,4±6,5Ab	82,2±5,4b
<b>S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub>c (%)</b>	83,7±4,2b	80,2±4,3b	54,9±11,8Ab	83,2±5b
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-art (mmol/L)</b>	25±1,3	22,6±1,1Aa	21,8±1,1Aa	22,7±2A
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-mix (mmol/L)</b>	26,2±1,8	25,2±2Ab	25±1,5Ab	23,6±1,8A
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-vc (mmol/L)</b>	27,1±1,9	25,6±1,2Ab	25,4±1Ab	24±1,3A
<b>BE<sub>art</sub> (mEq/L)</b>	-1,9±1,3	-3,3±1,1Aa	-4,3±1,2Aa	-4,1±2A
<b>BE<sub>mix</sub> (mEq/L)</b>	-1,2±1,7	-1,3±1,9b	-1,9±1,6b	-3,5±1,9A
<b>BE<sub>vc</sub> (mEq/L)</b>	-0,3±1,7	-0,9±1,2b	-1,6±1Ab	-3,2±1,3A
<b>AG<sub>art</sub> (mEq/L)</b>	17,2±1,5	19,7±1,6Aa	19,9±1,1Aa	19,4±1,9A
<b>AG<sub>mix</sub> (mEq/L)</b>	16,5±1,4	17±1b	17,4±0,9b	17,7±1,4
<b>AG<sub>vc</sub> (mEq/L)</b>	15,3±1,2	17±0,8Ab	17,2±0,6Ab	17,9±0,8A

A – Letras maiúsculas indicam diferença em relação ao momento BASAL após teste de Dunnett (p≤0,05).

a-b – Letras minúsculas indicam diferença entre os diferentes tipos de sangue após teste de Tukey (p≤0,05).

Gehrcke et al., (2015) avaliaram a concordância entre a termodiluição e o método de Fick na determinação do DC, visando a substituição da termodiluição pelo método de Fick por ser um método menos invasivo. Porém ao analisar seus dados observaram que os dados de DC obtidos pelo método de Fick foram superestimados quando comparados aos obtidos pela termodiluição. Concluiu desta forma que o método de Fick não pode substituir a termodiluição, apesar de apresentar a mesma sensibilidade que a termodiluição para detectar as diferentes fases do estudo. Justificam a baixa concordância para o método de Fick em relação a termodiluição, por causa do método de obtenção



da hemoglobina, a qual foi obtida pela amostra hemogasométrica. O referido autor, para evitar maior discrepância nos resultados para o DC, optou pela realização da média das três hemoglobinas (arterial, venosa central e venosa mista) para o cálculo do conteúdo de oxigênio, para posteriormente calcular-se o DC.

Desta forma, o presente estudo objetivou avaliar a hemoglobina (Tabela 3) pelo método de análise hemogasométrica e laboratorial pela técnica da cianometahemoglobina. Observou-se que em todos os momentos a hemoglobina obtida pela análise hemogasométrica foi menor, ou seja, subestimada em relação a amostra analisada pelo laboratório. Empregou-se ainda o teste de correlação de Pearson entre os métodos, detectando-se que a amostra de sangue arterial apresentou a melhor correlação entre as fases do estudo, entre os métodos de análise, em relação aos demais sangues, venoso central e venoso misto. A correlação do sangue arterial para as fases de ventilação espontânea, VM, HIPO e HIPER foram de 0,775; 0,683; 0,686; e 0,737 respectivamente, indicando forte correlação. A melhor correlação foi de 0,804 na fase HIPER por meio da análise do sangue venoso central, indicando muito forte correlação. Já a pior correlação ocorreu na fase HIPO e HIPER com valores de 0,345 e 0,376 para o sangue venoso misto. Na análise geral para a hemoglobina (Tabela 4) para cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto observaram-se as seguintes correlações: 0,740; 0,756 e 0,574, respectivamente, indicando forte correlação para o sangue arterial e venoso central e moderada correlação para o sangue venoso misto. Baseado nos resultados obtidos no presente estudo é possível afirmar que o método de análise da hemoglobina pode influenciar diretamente nos resultados finais do DC obtidos pelo método de Fick, proporcionando valores errôneos e superestimados para o débito cardíaco, semelhantes aos observados por Gehrcke et al., (2015). A hemoglobina assume papel importante no contexto da análise do conteúdo de oxigênio, visto que o coeficiente de dissolução do oxigênio na hemoglobina é de 1,34, enquanto que no sangue é de apenas 0,0031. Ramos (2017) cita que o oxigênio é o principal componente utilizado pelos tecidos para a obtenção de energia e que sua disponibilidade adequada está associada a adequada relação ventilação/ perfusão que são os determinantes essenciais para o aporte desse gás ao sangue. Porém para que a chegada do oxigênio até a mitocôndria tecidual ocorra a hemoglobina assume papel primordial como carreadora deste gás. De fato, sem ela, os autores sugerem que o DC deveria aumentar 20 vezes para atender as demandas metabólicas de repouso, o que certamente impossibilitaria a vida.

Outro importante fator que pode comprometer os valores da hemoglobina é a forma de coleta das amostras de sangue. Da mesma forma que Gehrcke et al., (2015), no presente estudo coletou-se

as amostras de sangue com seringas previamente heparinizadas com heparina sódica coletando-se 1 mL de sangue descartado, 1,5 vezes o espaço morto dos acessos arteriais e venosos. No entanto a literatura indica que para melhor acurácia dos resultados e análises sanguíneas sejam utilizadas seringas próprias para tal, com heparina liofilizada e que seja coletado 5 vezes o volume do espaço morto do acesso afim de se evitar a diluição da amostra (ANDRIOLO et al., 2014).

Tabela 03- Valores médios e desvio padrão para os valores de hemoglobina (Hb) e correlação de Pearson (r) para avaliação entre os métodos de análise laboratorial (LAB) e hemogasométrica (HEMO) nos sangues: arterial (art); venoso central (vc) e venoso misto (mix); em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.

		<b>BASAL</b>	<b>VM</b>	<b>HIPO</b>	<b>HIPER</b>
<b>Hb<sub>art</sub></b> <b>(g/dL)</b>	<b>LAB</b>	13,64±1,8a	13,56±1,5a	13,03±1,8a	14,74±2,2Aa
	<b>HEMO</b>	12,49±1,8b	12,14±1,6b	12,46±1,4b	14,41±2,3Ab
	<b>r</b>	<b>0,775</b>	<b>0,683</b>	<b>0,686</b>	<b>0,737</b>
<b>Hb<sub>vc</sub></b> (g/dL)	<b>LAB</b>	13,38±1,7	13,51±1,7a	13,18±1,6	14,99±1,7Aa
	<b>HEMO</b>	12,60±1,9	12,94±1,8b	12,36±1,5	14,46±2,6Ab
	<b>r</b>	<b>0,765</b>	<b>0,694</b>	<b>0,533</b>	<b>0,804</b>
<b>Hb<sub>vmix</sub></b> (g/dL)	<b>LAB</b>	13,36±1,5a	13,33±2	13,09±1,9	14,20±1,4
	<b>HEMO</b>	12,64±1,7b	12,58±1,8	12,08±1,5	14,26±2,3A
	<b>r</b>	<b>0,733</b>	<b>0,748</b>	<b>0,345</b>	<b>0,376</b>

A – Letras maiúsculas indicam diferença em relação ao momento BASAL após teste de Dunnett ( $p \leq 0,05$ ).

a-b – Letras minúsculas indicam diferença entre os diferentes métodos de detecção da hemoglobina após teste de t pareado ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 04- Correlação geral da hemoglobina (Hb) entre os métodos de análise (laboratorial (LAB) e hemogasométrica (HEMO) nos sangues: arterial (art); venoso central (vc) e venoso misto (mix); em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.

	<b>Correlação Geral (r)</b>
<b>Hb<sub>art</sub> (LAB x HEMO)</b>	0,740
<b>Hb<sub>vc</sub> (LAB x HEMO)</b>	0,756
<b>Hb<sub>vmix</sub> (LAB x HEMO)</b>	0,574

Para comprovar que o fator determinante de erro para a detecção do DC pelo método de Fick, é a hemoglobina e não o conteúdo de oxigênio, realizou-se o cálculo do conteúdo de oxigênio baseado no valor médio das três hemoglobinas (arterial, venosa central e venosa mista), de maneira semelhante à forma que Gehrcke et al., (2015) determinaram; determinou-se ainda o conteúdo de oxigênio por meio da média entre a hemoglobina arterial e venosa central; ou determinou-se ainda o conteúdo de

oxigênio por meio dos valores individuais da hemoglobina de cada um dos sangues, arterial, venoso central e misto. Desta forma observou-se que os valores obtidos para o conteúdo de oxigênio (Tabela 05) foram semelhantes aos descritos na literatura e aos observados por Gehrcke et al., (2015) em seu estudo. Não houve diferença estatística entre os métodos de obtenção do conteúdo de oxigênio baseados na média da hemoglobina ou em seus valores individuais, para cada sangue, demonstrando que não há necessidade de trabalhar com a média das três hemoglobinas, visto que haveria ainda a necessidade de inserção de um cateter na artéria pulmonar para obtenção do sangue venoso misto, tornando a técnica ainda invasiva. Desta forma indica-se a utilização dos valores individuais da hemoglobina ou até mesmo a média da hemoglobina arterial e venosa central para o cálculo do conteúdo de oxigênio sem comprometer a fidedignidade dos resultados. Ao observar os dados, indica-se ainda a utilização da hemoglobina obtida pelo método de cianometahemoglobina pelo laboratório, por apresentar valores mais fidedignos. É possível analisar ainda (Tabela 5) que o conteúdo de oxigênio no sangue arterial apresentou-se discretamente mais elevado do que no sangue venoso central e misto, por ser um sangue rico em oxigênio. O conteúdo de oxigênio reflete diretamente a quantidade total de oxigênio dissolvido no plasma ou ligado a hemoglobina nos diferentes sangues e sua diminuição está diretamente relacionada com a baixa perfusão aos tecidos (GARCIA et al., 2011).

O presente estudo, defende que a hemoglobina deve ser obtida por meio da análise laboratorial e que esta pode influenciar negativamente nos valores de DC pelo método de Fick, quando analisada por outro método como o hemogasométrico. Neste sentido de forma semelhante a Gehrcke et al., (2015), propõem-se no presente estudo correlacionar e realizar novamente o teste de concordância entre a termodiluição e o método de Fick, agora calculado com a hemoglobina laboratorial, para determinar se a termodiluição pode ou não ser substituída pelo método de Fick. O DC pelo método de Fick foi calculado pela diferença artério-venosa central e pela diferença artério-venosa mista, além de ser calculado ainda pelo método NICO modificado onde o consumo de oxigênio é substituído pela produção de dióxido de carbono e os valores de dióxido de carbono sanguíneos. Estas diferentes formas de calcular o DC foram realizadas no presente estudo com o intuito de analisar qual delas aproxima-se mais aos valores obtidos pela termodiluição, objetivando-se determinar qual técnica apresenta melhor concordância com o método padrão de termodiluição para poder ser replicada na rotina clínica-cirúrgica de pequenos animais posteriormente, na fase II do presente estudo.

Tabela 05- Valores médios e desvio padrão para o conteúdo arterial, venoso central e venoso misto de oxigênio (Ca-vm-vcO<sub>2</sub>) (mL/dL) por meio da média da hemoglobina arterial, venosa central e venosa mista (Hb art+vm+vc/3), pela média da hemoglobina arterial e da venosa central (Hb art+vc/2) ou por meio dos valores individuais da hemoglobina em cada um dos respectivos sangues arterial, venoso central e venoso misto (Hb art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.

	<b>BASAL</b>	<b>VM</b>	<b>HIPO</b>	<b>HIPER</b>
<b>C<sub>art;mix;vc</sub>O<sub>2</sub> (HB art+mix+vc/3)</b>				
<b>C<sub>art</sub>O<sub>2</sub></b>	18,3±2,1a	18,4±2,2a	17,9±2,2a	19,7±2Aa
<b>C<sub>mix</sub>O<sub>2</sub></b>	15,4±2,3ab	14,7±2,4b	10±2,2Ab	16,3±2Ab
<b>C<sub>vc</sub>O<sub>2</sub></b>	15,3±2,4b	14,7±2,5b	9,8±3Ab	16,5±2b
<b>C<sub>art;vc</sub>O<sub>2</sub> (HB art+vc/2)</b>				
<b>C<sub>art</sub>O<sub>2</sub></b>	18,3±2,3	18,6±2,1	17,9±2,2	20,2±2,6A
<b>C<sub>vc</sub>O<sub>2</sub></b>	15,4±2,5	14,7±2,3	9,9±3,1A	16,8±2,5A
<b>C<sub>art;mix;vc</sub>O<sub>2</sub> (HB art;mix;vc)</b>				
<b>C<sub>art</sub>O<sub>2</sub></b>	18,6±2,4a	18,6±2a	17,9±2,4a	20,1±3Aa
<b>C<sub>mix</sub>O<sub>2</sub></b>	15,3±2,1b	14,6±2,8b	10±2,2Ab	15,8±1,6Ab
<b>C<sub>vc</sub>O<sub>2</sub></b>	15,2±2,5b	14,7±2,3b	9,9±3Ab	16,9±2,5b

A – Letras maiúsculas indicam diferença em relação ao momento BASAL após teste de Dunnett (p≤0,05).

a-b – Letras minúsculas indicam diferença entre os diferentes tipos de sangue após teste de Tukey (p≤0,05).

Na análise da Tabela 6 é possível observar as diferentes formas de obtenção do DC pelo método de Fick, além dos valores obtidos pela termodiluição, aplicando-se ainda a correlação de Pearson entre os diferentes métodos em relação a termodiluição (método padrão). Observou-se com a instituição do método de Fick, seja com a média das três hemoglobinas (arterial, venosa central e venosa mista) ou com os valores individuais da hemoglobina para cada um dos sangues, ou ainda pelo NICO modificado, a superestimação do DC em todas as fases do estudo em relação a termodiluição. A melhor correlação ocorreu na fase HIPO pelos diferentes métodos de Fick e a pior correlação durante a instituição da fase da ventilação espontânea (BASAL). A melhor correlação foi de 0,906 indicando muito forte correlação pelo método de Fick pela diferença artério-venosa mista com a média das três hemoglobinas na fase hipodinâmica. Muito forte correlação foi observada ainda pelo método de Fick pela diferença artério-venosa central com a média das hemoglobinas arterial e venosa central durante a fase hipodinâmica (0,894). Após a fase hipodinâmica, a fase que melhor correlação apresentou foi a hiperdinâmica onde observou-se forte correlação (0,723) para o método de Fick pela diferença artério-venosa central com a média das hemoglobinas arterial e venosa central em relação a termodiluição. Ainda na fase hiperdinâmica observou-se forte correlação de 0,734 pelo método de Fick pela diferença artério-venosa central com os valores individuais das hemoglobinas arterial, venosa central e venosa mista. Ao observar o método NICO modificado detectou-se melhor

correlação aos demais métodos testados em relação a termodiluição na fase de ventilação espontânea, apresentando forte correlação de 0,667 e na fase hiperdinâmica muito forte correlação de 0,930.

Baseado nisso é possível afirmar que o método de Fick correlacionou-se positivamente com a termodiluição, principalmente nas fases hipodinâmica e hiperdinâmica ao se utilizar os valores individuais da hemoglobina para a determinação do DC pelo método de Fick pela diferença artério-venosa central ou quando se utilizou a média da hemoglobina arterial e venosa central para o método de Fick pela diferença artério-venosa central, além da técnica do NICO modificado. Desta forma evidenciou-se que não há necessidade de se obter uma amostra de sangue venoso misto por meio do acesso à artéria pulmonar para poder instituir o método de Fick para avaliar o DC, tornando assim o método realmente minimamente invasivo, havendo a necessidade apenas da realização de um acesso arterial e venoso central (BLASCO et al., 2008). Já o sistema NICO modificado baseado na utilização da produção de gás carbônico e na estimativa da diferença artério venosa a partir da fração expirada de gás carbônico elimina a necessidade de um cateter central. O sistema do NICO possui um software que corrige alterações que poderiam interferir nos resultados como shunts e a saturação de oxigênio (YANG et al., 2013). Os melhores resultados observados com a aplicação do NICO modificado, devem-se principalmente a padronização do peso dos animais, os quais apresentavam-se acima de 20 kg, o qual poderia ser um empecilho caso o peso dos animais fosse menor (YOUNG; LOW 2010).

Além das várias possibilidades demonstradas no estudo para obtenção dos valores de DC pelo método de Fick, ao desejar aplica-lo em substituição à termodiluição, deve-se atentar para qual método estatístico utilizar na tentativa de substituição entre os métodos. Gehrcke & Oleskovicz (2017) descrevem detalhadamente a análise estatística que deve ser utilizada quando deseja-se substituir um método por outro na obtenção de determinado parâmetro, no caso do presente estudo, o DC. Pois até então a maioria dos autores utilizavam-se da comparação de médias, que pode sofrer interferências individuais, e do coeficiente de correlação. Porém, o coeficiente de correlação é uma medida de associação, ou seja, que demonstra apenas se uma variável é dependente e acompanha a outra (BLAND; ALTMAN, 1999; HIRAKATA; CAMEY 2009).

Tabela 06- Valores médios e desvio padrão para o débito cardíaco (DC) pelo método da termodiluição (TD), pelo método de Fick<sub>vc</sub> (venoso) e pelo método de Fick<sub>mix</sub> (venoso misto), por meio da média da hemoglobina arterial, venosa central e venosa mista (Hb art+vm+vc/3), pela média da hemoglobina arterial e da venosa central (Hb art+vc/2), por meio dos valores individuais da hemoglobina em cada um dos respectivos sangues arterial, venoso central e venoso misto (Hb art;vc;mix), ou pelo método de Fick<sub>CO2</sub>, (NICO) em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.

<b>DC (L/min)</b>	<b>BASAL</b>	<b>VM</b>	<b>HIPO</b>	<b>HIPER</b>
<b>TD</b>	3,2±1,1	2,7±1	1,4±0,6A	3,2±1,1
<b>Fick<sub>vc</sub> (Hb art+vc+mix/3)</b>	5,6±0,8	3,8±0,8A	1,7±0,5A	4,5±1,3A
<b>r</b>	<b>0,153</b>	<b>0,547</b>	<b>0,890</b>	<b>0,665</b>
<b>TD</b>	3,2±1,1	2,7±1	1,4±0,6A	3,2±1,1
<b>Fick<sub>mix</sub> (Hb art+vc+mix/3)</b>	5,7±0,8	3,8±0,8A	1,7±0,4A	4,3±1,3A
<b>r</b>	<b>-0,031</b>	<b>0,447</b>	<b>0,906</b>	<b>0,664</b>
<b>TD</b>	3,2±1,1	2,7±1	1,4±0,6A	3,2±1,1
<b>Fick<sub>vc</sub> (Hb art+vc/2)</b>	5,6±0,8	3,8±0,8A	1,6±0,5A	4,6±1,3
<b>r</b>	<b>0,142</b>	<b>0,546</b>	<b>0,894</b>	<b>0,723</b>
<b>TD</b>	3,2±1,1	2,7±1	1,4±0,6A	3,2±1,1
<b>Fick<sub>vc</sub> (Hb art;vc;mix)</b>	5,1±1	3,7±1A	1,7±0,4A	4,1±1,1
<b>r</b>	<b>-0,194</b>	<b>0,384</b>	<b>0,883</b>	<b>0,734</b>
<b>TD</b>	3,2±1,1	2,7±1	1,4±0,6A	3,2±1,1
<b>Fick<sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)</b>	5,1±1,2	3,8±1,1A	1,7±0,4A	3,5±1,6
<b>r</b>	<b>-0,412</b>	<b>0,313</b>	<b>0,684</b>	<b>0,670</b>
<b>TD</b>	3,2±1,1	2,7±1	1,4±0,6A	3,2±1,1
<b>Fick<sub>CO2</sub> (NICO)</b>	2,3±0,6	3,2±0,7A	2,7±0,5	3,2±0,8A
<b>r</b>	<b>0,667</b>	<b>0,279</b>	<b>0,567</b>	<b>0,93</b>

A – Letras maiúsculas indicam diferença em relação ao momento BASAL após teste de Dunnett ( $p \leq 0,05$ ).

Ao aplicar a análise estatística de Bland & Altman entre o método de Fick com a utilização do sangue venoso central, calculado pela média das três hemoglobinas (arterial, venosa central e mista) em relação ao método padrão da termodiluição (Tabela 7) observou-se que o viés médio observado para a fase de ventilação espontânea foi de 2,37 L/min com erro padrão de 45,5% (Gráfico 1). A fase de ventilação mecânica apresentou melhores resultados que a fase anterior e o viés médio foi de 1,10 L/min com erro de 32,5% (Gráfico 2). Os melhores resultados foram observados na fase hipodinâmica onde o viés médio foi de 0,28 L/min e o erro padrão de 10,2% (Gráfico 3). Os melhores

resultados de concordância entre os métodos na fase hipodinâmica eram esperados por meio da análise de correlação que foi de 0,890, indicando forte correlação. A correlação neste caso serviu apenas para demonstrar que os valores dependem e se associam, mas em hipótese alguma deve ser interpretada como possibilidade para substituição entre os métodos. Já a fase hiperdinâmica apresentou viés médio de 1,29 L/min e erro padrão de 38,5% (Gráfico 4). Na interpretação da análise de Bland & Altman o viés representa o quanto as diferenças se afastam de zero, ou seja, quanto os métodos discordam entre si. Ou seja, para que um método possa ser substituído por outro o viés deve se apresentar o mais próximo possível de zero (BLAND; ALTMAN, 1999; HIRAKATA; CAMEY 2009). Outro ponto importante a ser abordado na análise de Bland & Altman é o erro padrão que não deve ser superior que 30%. Caso maiores valores para o erro sejam observados, isso significa que a substituição dos métodos não deve ser realizada (CRITCHLEY & CRITCHLEY 1999). Desta forma analisando o método de Fick com a utilização do sangue venoso central, calculado pela média das três hemoglobinas (arterial, venosa central e mista) em relação a termodiluição, a substituição poderia ocorrer apenas na fase hipodinâmica, a qual apresentou um erro de apenas 10,2%.

Tabela 07- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96 \cdot \text{DPV}$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $\text{Fick}_{\text{vc}}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $\text{art+vc+mix}/3$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X $\text{Fick}_{\text{vc}} (\text{Hb } \text{art+vc+mix}/3)$	0,153	2,37	1,29	-0,16	4,91	45,5
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X $\text{Fick}_{\text{vc}} (\text{Hb } \text{art+vc+mix}/3)$	0,547	1,10	0,92	-0,70	2,92	32,5
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X $\text{Fick}_{\text{vc}} (\text{Hb } \text{art+vc+mix}/3)$	0,890	0,28	0,29	-0,28	0,85	10,2
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X $\text{Fick}_{\text{vc}} (\text{Hb } \text{art+vc+mix}/3)$	0,665	1,29	1,09	-0,85	3,43	38,5

Gráfico 01- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea.

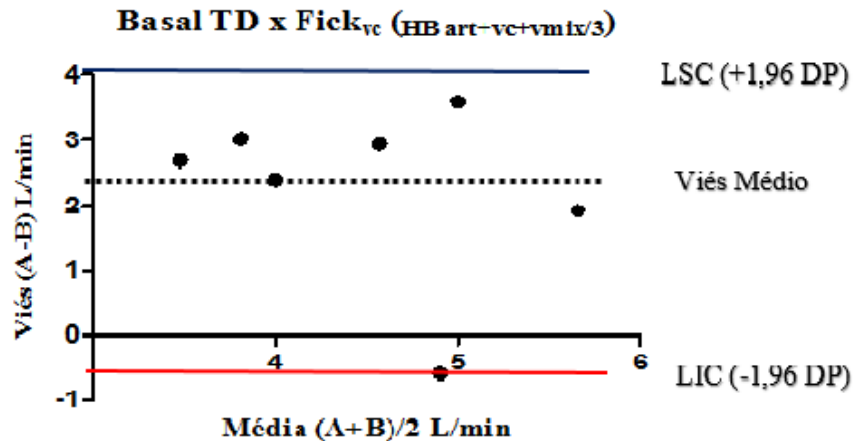


Gráfico 02- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das três hemoglobinas (HB) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica.

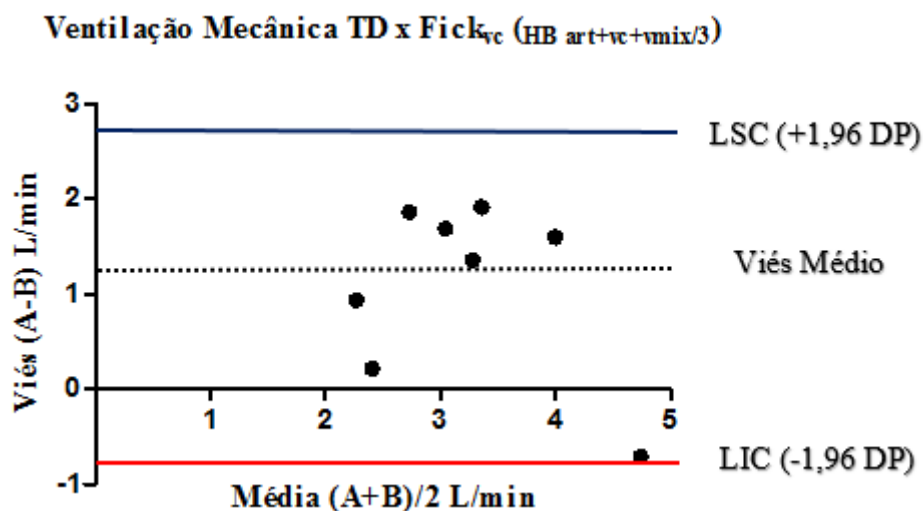




Gráfico 03- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães na fase hipodinâmica.

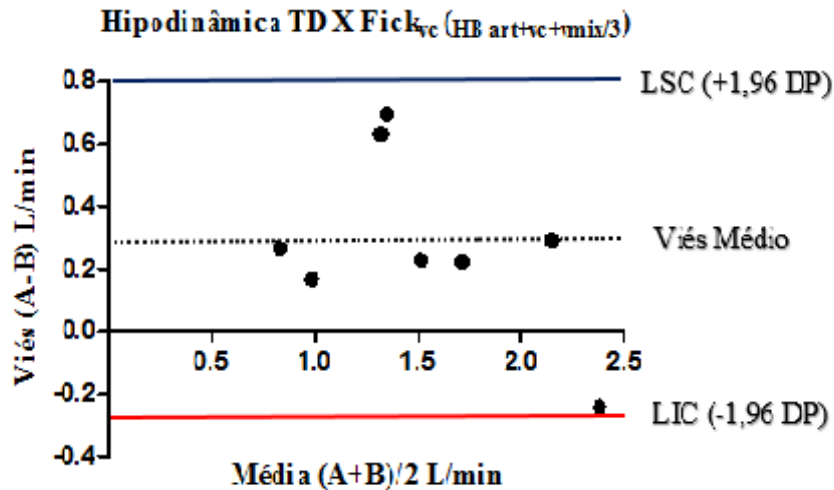
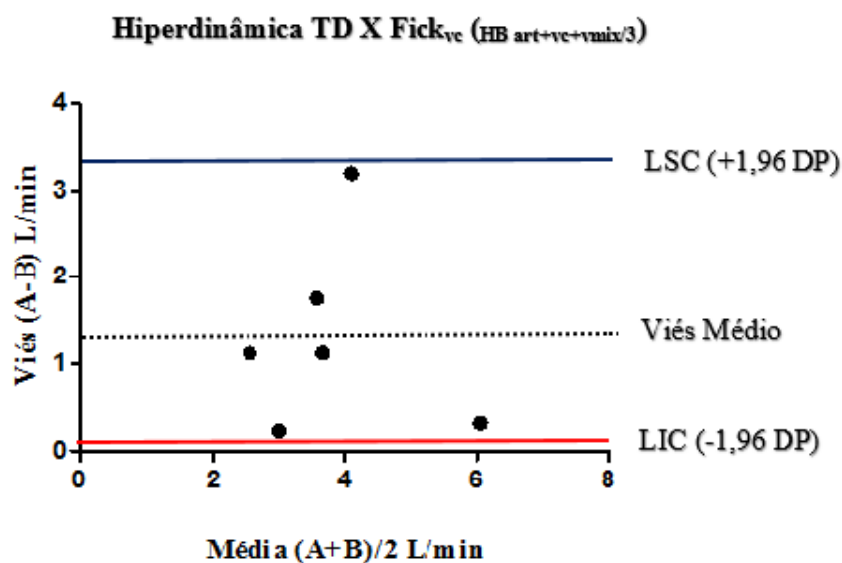


Gráfico 04- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães na fase hiperdinâmica.



Ao aplicar a análise de Bland & Altman entre o método de Fick com a utilização do sangue venoso misto, calculado pela média das três hemoglobinas (arterial, venosa central e mista) em relação ao método padrão da termodiluição (Tabela 8), pequenas alterações foram detectadas em relação ao método de Fick com a utilização do sangue venoso central e com a média das três hemoglobinas. Nas fases de ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica o viés médio e o erro padrão observado foram de (2,48 L/min e 50,8%; 1,11 L/min e 36,4%; 0,27 L/min e 11,1%; e 1,11 L/min e 38,5%) (Gráficos 5, 6, 7 e 8) respectivamente. Baseado nestes resultados é possível detectar que o erro foi discretamente mais elevado em relação ao método de Fick com a utilização do sangue venoso central, quando comparado a termodiluição, tornando-se um ponto negativo quando deseja-se aplicar a substituição entre diferentes métodos de avaliação. Somando-se a isso, neste caso haveria a necessidade de inserção de um cateter na artéria pulmonar, tornando o método invasivo e desnecessário ao interpretar os melhores resultados obtidos pelo método de Fick com sangue venoso central, dispensando a inserção de um cateter na artéria pulmonar, necessitando apenas de um acesso arterial e venoso central que podem ser acessados de forma mais fácil e minimamente invasiva.

Tabela 08- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto ( $Fick_{mix}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X $Fick_{mix}$ (HB $art+vc+mix/3$ )	-0,031	2,48	1,44	-0,33	5,31	50,8
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X $Fick_{mix}$ (HB $art+vc+mix/3$ )	0,447	1,11	1,03	-0,91	3,13	36,4
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X $Fick_{mix}$ (HB $art+vc+mix/3$ )	0,906	0,27	0,33	-0,36	0,92	11,6
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X $Fick_{mix}$ (HB $art+vc+mix/3$ )	0,664	1,11	1,09	-1,02	3,26	38,5

Gráfico 05- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea.

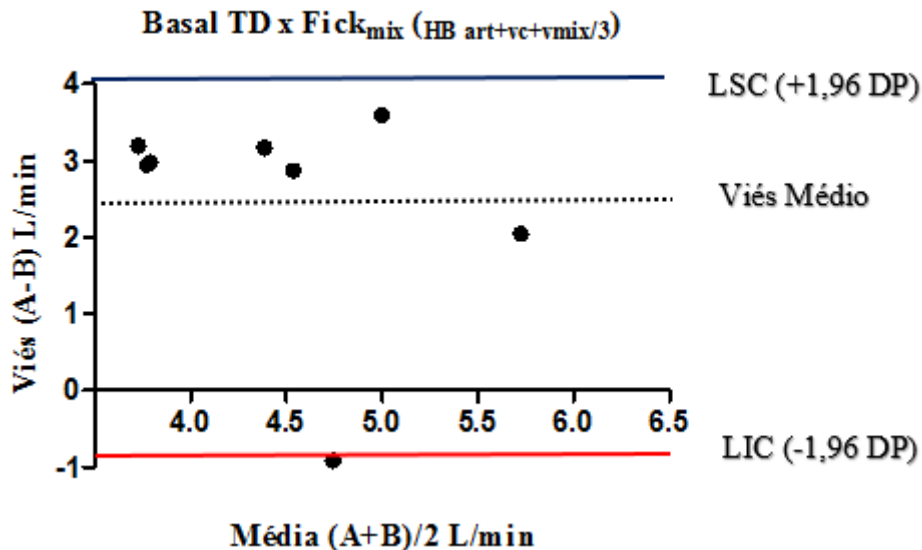


Gráfico 06- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica.

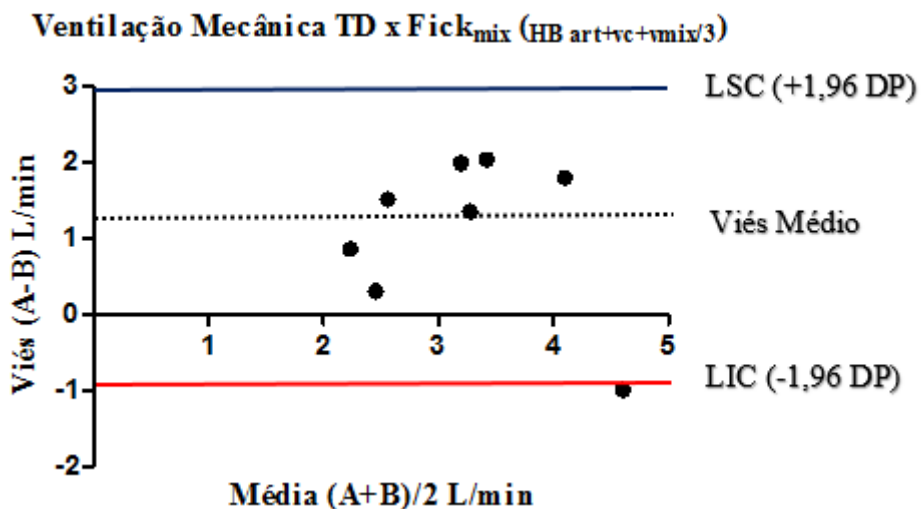


Gráfico 07- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães na fase hipodinâmica.

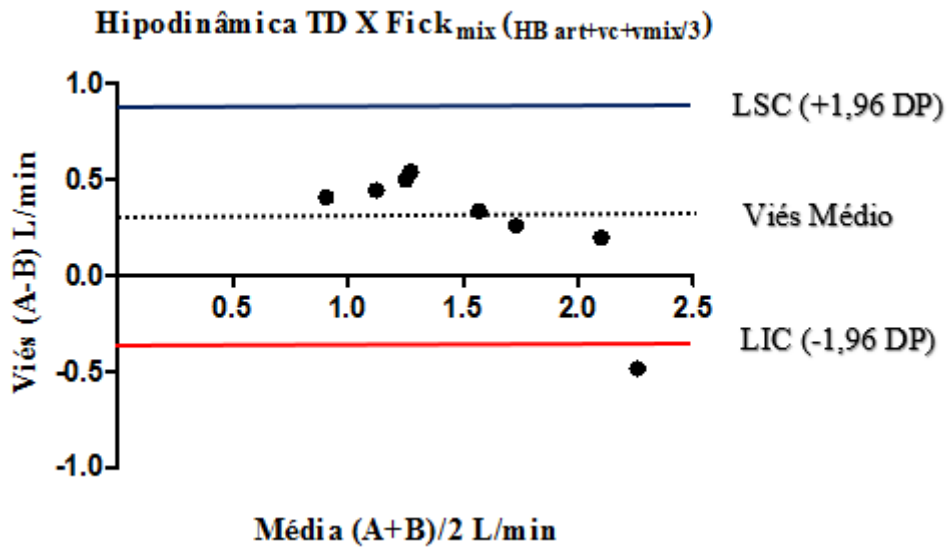
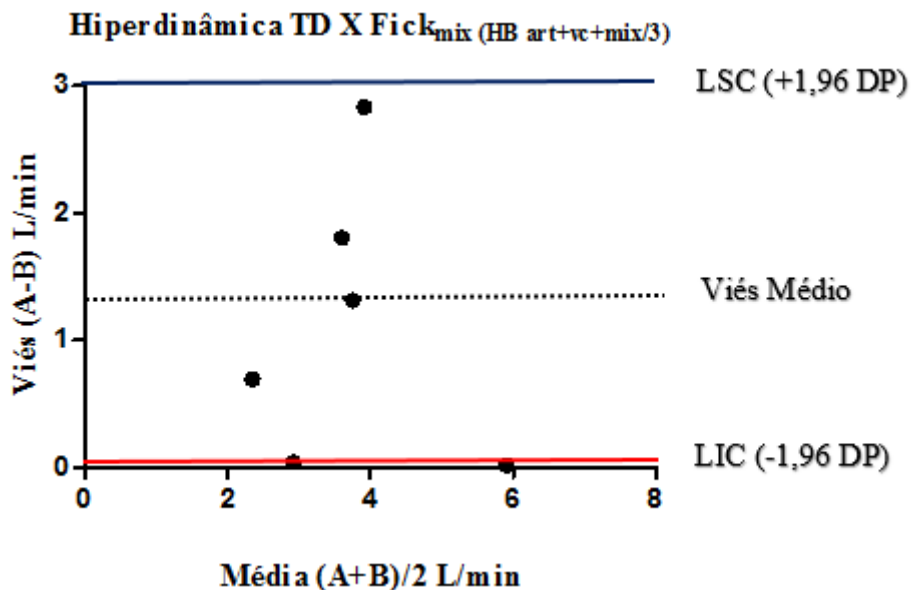


Gráfico 08- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães na fase hiperdinâmica.



Na análise de Bland & Altman entre o método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com a média das duas hemoglobinas arterial e venosa central (Tabela 9) e a termodiluição observaram-se os melhores resultados do estudo em relação aos demais métodos de Fick com a média das três hemoglobinas ou com seus valores individuais quando comparados a termodiluição. Neste caso o viés médio e erro padrão para as fases de ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica foram de (-2,35 L/min e 45,5%; -1,08 L/min e 32,8; -0,27 L/min e 9,9; -1,35 L/min e 33,5%) (Gráficos 9,10,11 e 12) respectivamente. Porém, apesar de apresentar a menor ocorrência de erro padrão em relação ao demais métodos citados anteriormente, neste caso apenas na fase hipodinâmica a termodiluição poderia ser substituída pelo método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com a média das duas hemoglobinas arterial e venosa central, por apresentar-se abaixo de 30%. É interessante ressaltar ainda que quando comparado o método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com a média das três hemoglobinas e com a média das duas hemoglobinas arterial e venosa central houve uma diminuição no erro padrão na fase hipodinâmica e hiperdinâmica de (10,2% e 38,5% para 9,9% e 33,5%) respectivamente. Neste caso o DC calculado pelo método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com a média das duas hemoglobinas arterial e venosa central, não necessitou do sangue venoso misto para sua determinação e mesmo assim apresentou-se mais efetivo e fidedigno quando comparado a termodiluição.

Tabela 09- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96 \cdot \text{DPV}$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art+vc/2)	0,142	-2,35	1,29	-4,89	0,17	45,5
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art+vc/2)	0,546	-1,08	0,93	-2,9	0,73	32,8
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art+vc/2)	0,894	-0,27	0,28	-0,84	0,28	9,9
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art+vc/2)	0,723	-1,35	0,95	-3,22	0,51	33,5

Gráfico 09- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea.

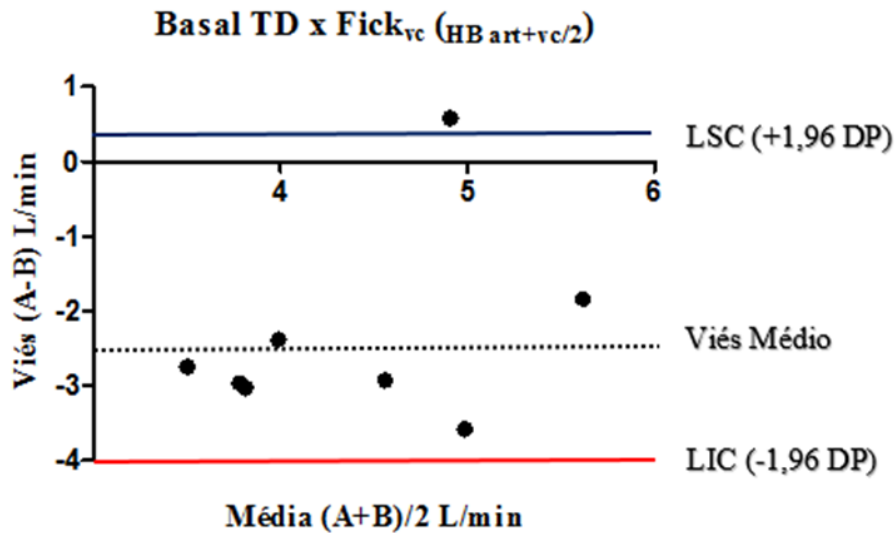


Gráfico 10- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica.

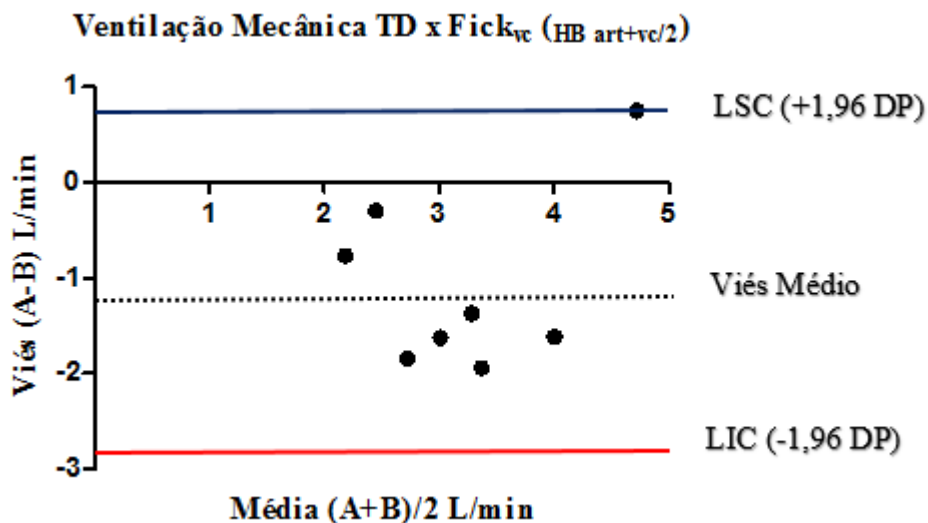


Gráfico 11- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães na fase hipodinâmica.

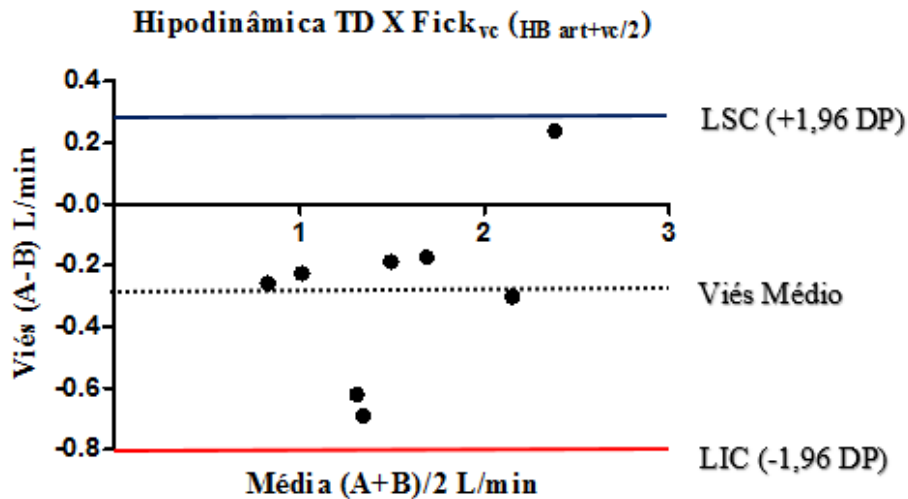
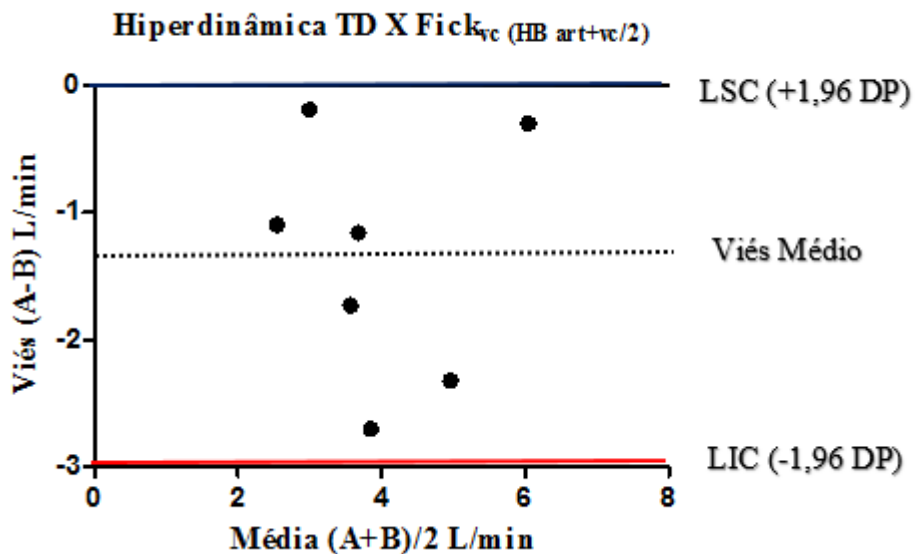


Gráfico 12- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães na fase hiperdinâmica.



Na análise de Bland & Altman entre o método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com o valor individual da hemoglobina de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (Tabela 10) e o método da termodiluição, observaram-se para as fases da ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica os seguintes viés médios e erros padrões (-1,83 L/min e 59,7%; -1,05 L/min e 41%; -0,28 L/min e 10,9%; -0,86 L/min e 33,2%) (Gráficos 13, 14, 15 e 16). Os erros padrões observados foram semelhantes aos obtidos pelo método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com a média das três hemoglobinas, indicando desta forma que não há à necessidade de trabalhar com os valores médios da hemoglobina afim de diminuir a ocorrência de erro na determinação do DC, esclarecendo assim um dos objetivos do estudo. Mais uma vez é possível observar que apenas a fase hipodinâmica apresentou erro abaixo de 30%.

Tabela 10- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art;vc;mix)	-0,194	-1,83	1,69	-5,16	1,48	59,7
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art;vc;mix)	0,384	-1,05	1,16	-3,34	1,23	41
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art;vc;mix)	0,883	-0,28	0,31	-0,89	0,33	10,9
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (HB art;vc;mix)	0,734	-0,86	0,94	-2,72	0,98	33,2



Gráfico 13- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea.

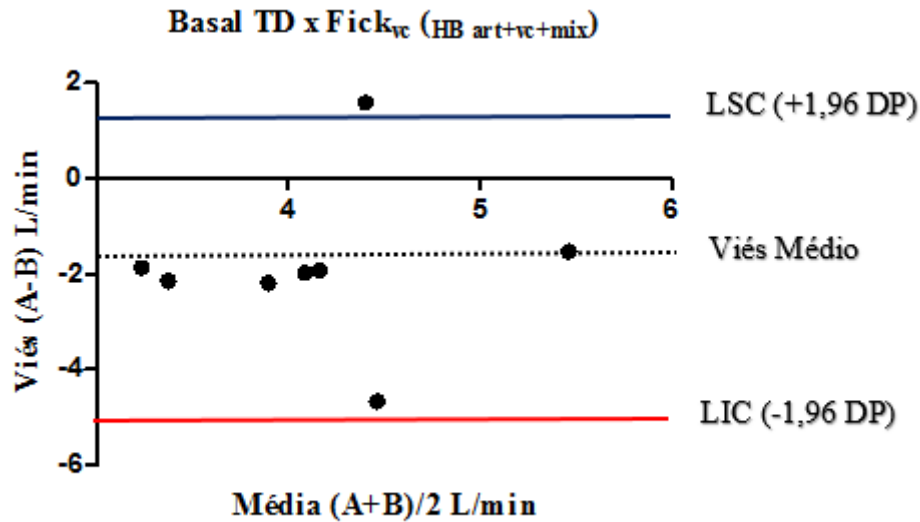


Gráfico 14- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica.

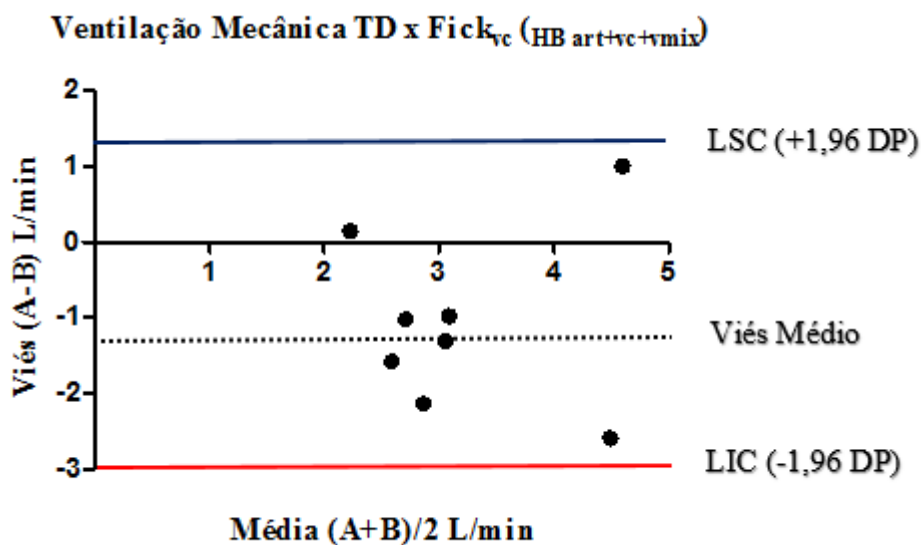


Gráfico 15- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hipodinâmica.

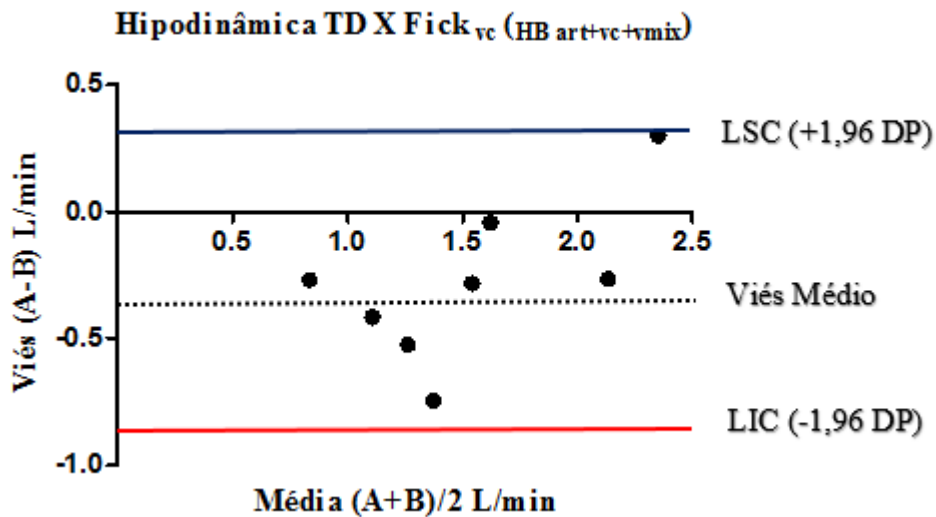
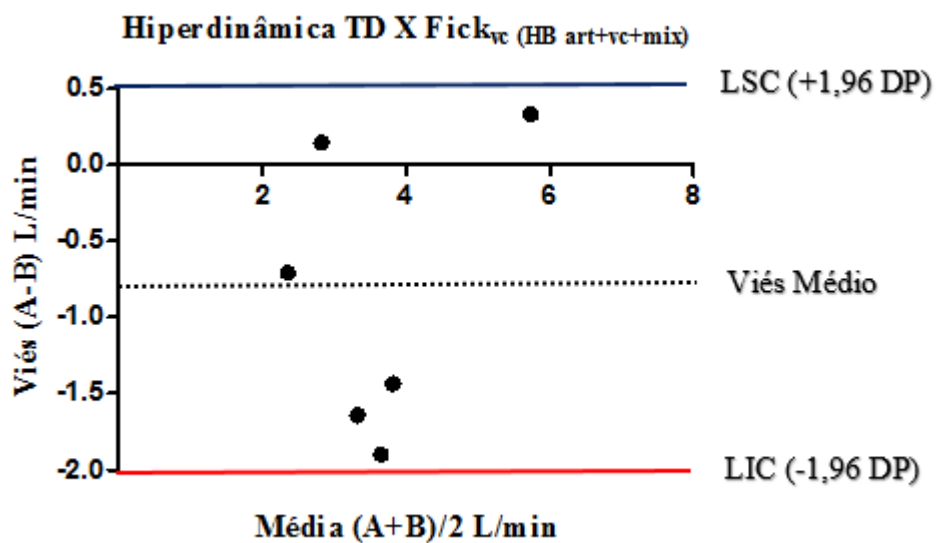


Gráfico 16- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor médio da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hiperdinâmica.



Já ao aplicar a análise de Bland & Altman ao método de Fick com a utilização do sangue venoso misto, com os valores individuais da hemoglobina para o sangue arterial, venoso central e venoso misto em relação a termodiluição (Tabela 11), maiores valores para o erro padrão foram observados quando comparados ao erro padrão obtido pelo método de Fick com a utilização do sangue venoso central, com os valores individuais da hemoglobina para cada sangue em relação a termodiluição. O viés médio e o erro padrão por meio da análise de concordância entre o método de Fick com a utilização do sangue venoso misto, com os valores individuais da hemoglobina para cada um dos sangues e a termodiluição foi de -1,91 L/min e 69,2% para a ventilação espontânea (Gráfico 17); -1,11 L/min e 45,9% para a ventilação mecânica (Gráfico 18); -0,29 L/min e 15,9% na hipodinâmica (Gráfico 19); e de -0,33 L/min e 43,8% para a hiperdinâmica (Gráfico 20). Representando assim os maiores erros padrões na determinação do DC pelo método de Fick em comparação a termodiluição.

Engoren & Barbee (2017) avaliaram o DC em humanos em Unidades de Terapia Intensiva por três métodos distintos; termodiluição, método de Fick e bioimpedância e não observaram boa concordância entre os métodos, concluindo desta forma que os métodos não podem ser substituídos entre si. Os valores médios obtidos pelos autores para o DC foram de 6 L/min para a termodiluição, 5,3 L/min para a bioimpedância e de 8,6 L/min para a termodiluição, sendo o viés médio entre a termodiluição e o método de Fick de  $1,7 \pm 3,8$  L/min, indicando baixa concordância entre os métodos e uma superestimação do DC por meio do método de Fick.

Tabela 11- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96 \cdot DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	-0,412	-1,91	1,96	-5,76	1,92	69,2
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	0,313	-1,11	1,30	-3,67	1,43	45,9
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	0,684	-0,29	0,45	-1,17	0,59	15,9
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	0,670	-0,33	1,24	-2,7	2,10	43,8

Gráfico 17- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação espontânea.

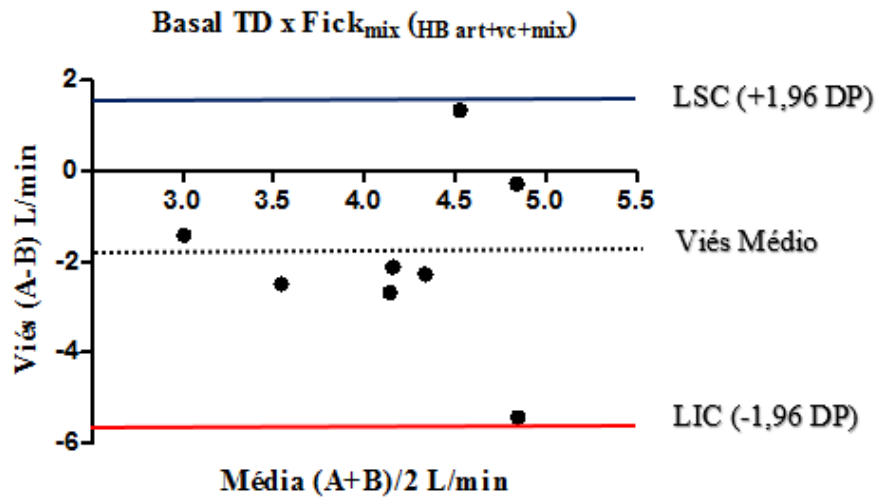


Gráfico 18- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4% em ventilação mecânica.

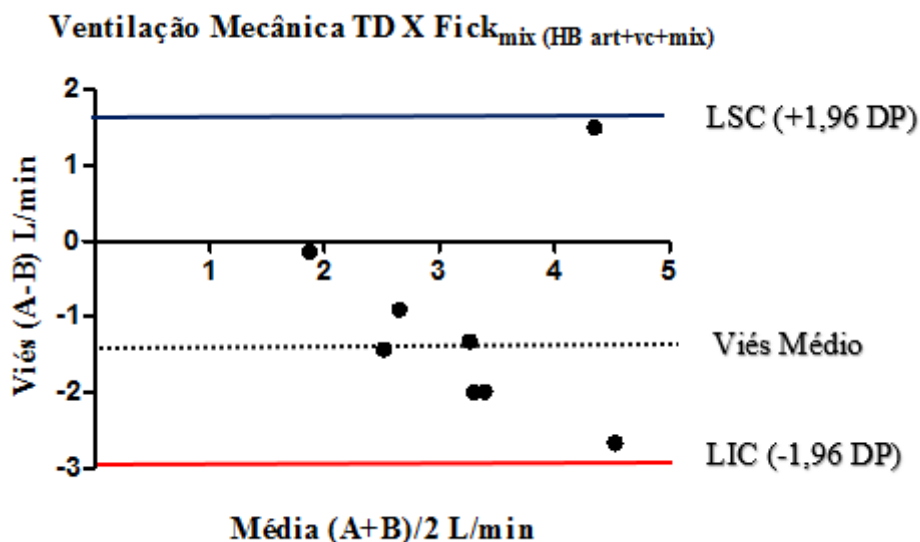


Gráfico 19- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hipodinâmica.

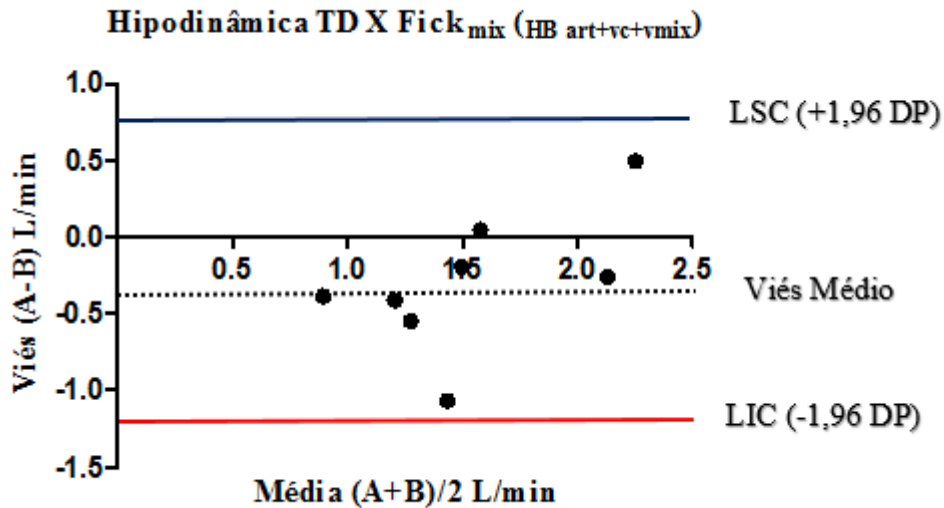
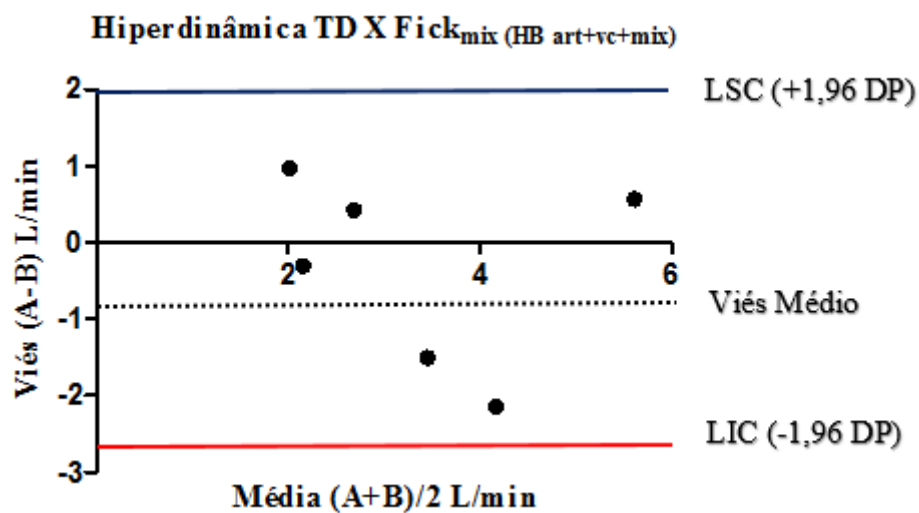


Gráfico 20- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com o valor individual da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães na fase hiperdinâmica.



Por fim objetivou-se aplicar a análise de Bland & Altman no método do NICO modificado em relação a termodiluição (Tabela 12). Desta forma observou-se viés médio e desvio padrão semelhante aos observados pelo método de Fick com a utilização do sangue venoso misto, com a média ou o valor individual para a hemoglobina no sangue arterial, venoso central e venoso misto em relação a termodiluição. Na comparação do NICO modificado à termodiluição foram evidenciados valores de viés médio e erro padrão na ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica de 0,87 L/min e 30,4% (Gráfico 21); -0,48 L/min e 39,2% (Gráfico 22); -1,26 L/min e 19,1% (Gráfico 23); e de 0,11 L/min e 48,4% (Gráfico 24) respectivamente. É importante ressaltar que o método do NICO modificado foi o que apresentou menor erro padrão para a ventilação espontânea 30,4% em relação aos demais métodos de Fick comparados a termodiluição. Estes resultados baseiam-se principalmente pela homogeneidade da amostra onde houve criteriosa padronização do peso e desta forma o método do NICO modificado não foi prejudicado devido ao porte dos animais. Haryadi et al., (2000) validaram a utilização do NICO em cães anestesiados com halotano, e submetidos ao clampeamento da veia cava inferior e infusão de inotrópicos, obtendo correlação alta de ( $r=0,93$ ) com diferença média de -0,07 L/min e porcentagem de erro de 27%. Kutter et al. (2015) avaliaram o DC em nove suínos saudáveis por meio da termodiluição e método de Fick modificado pela avaliação do  $CO_2$  e detectaram boa concordância entre os métodos, sendo o viés médio e desvio padrão de  $0,26\pm 0,47$  L/min e o erro padrão de 30%, demonstrando que há possibilidade de substituição entre os métodos para a avaliação do DC nesta espécie.

Segundo o Consenso Brasileiro de monitoração e suporte hemodinâmico (2006), o método NICO apresenta concordância com a termodiluição, na ausência de lesão pulmonar. As variações na produção de gás carbônico e na fração expirada de gás carbônico refletem apenas as trocas gasosas que ocorrem nas áreas perfundidas e ventiladas dos pulmões. Para isto faz-se necessário incluir no sistema um fator de correção para o fluxo de sangue desviado dos pulmões (shunt pulmonar).

Tabela 12- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96 \cdot \text{DPV}$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco pelos métodos de termodiluição (TD) e pela produção e expirado de CO<sub>2</sub> (FickCO<sub>2</sub>) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X FickCO <sub>2</sub>	0,667	0,87	0,86	-0,81	2,57	30,4
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X FickCO <sub>2</sub>	0,279	-0,48	1,11	-2,66	1,68	39,2
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X FickCO <sub>2</sub>	0,569	-1,26	0,54	-2,32	-0,19	19,1
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X FickCO <sub>2</sub>	0,930	0,11	1,37	-2,57	2,79	48,4

Gráfico 21- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de CO<sub>2</sub> (FickCO<sub>2</sub>) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4 V% em ventilação espontânea.

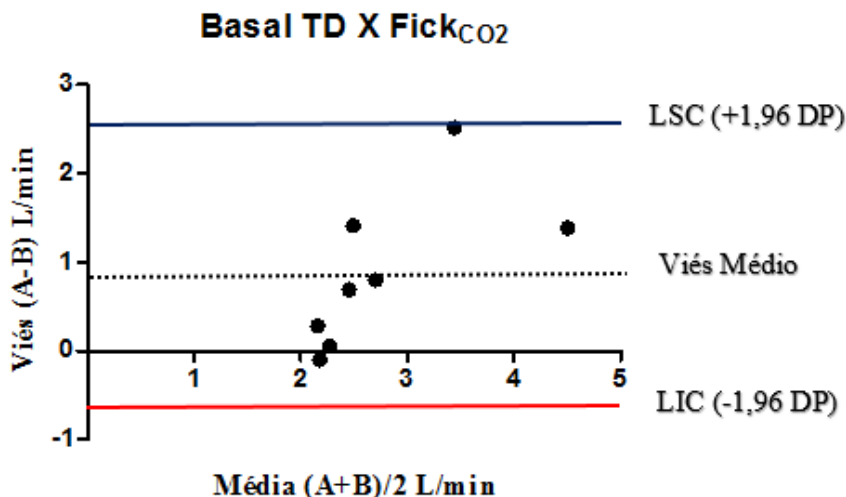


Gráfico 22- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de CO<sub>2</sub> (Fick<sub>CO2</sub>) em cães anestesiados com isoflurano à 1,4 V% em ventilação mecânica.

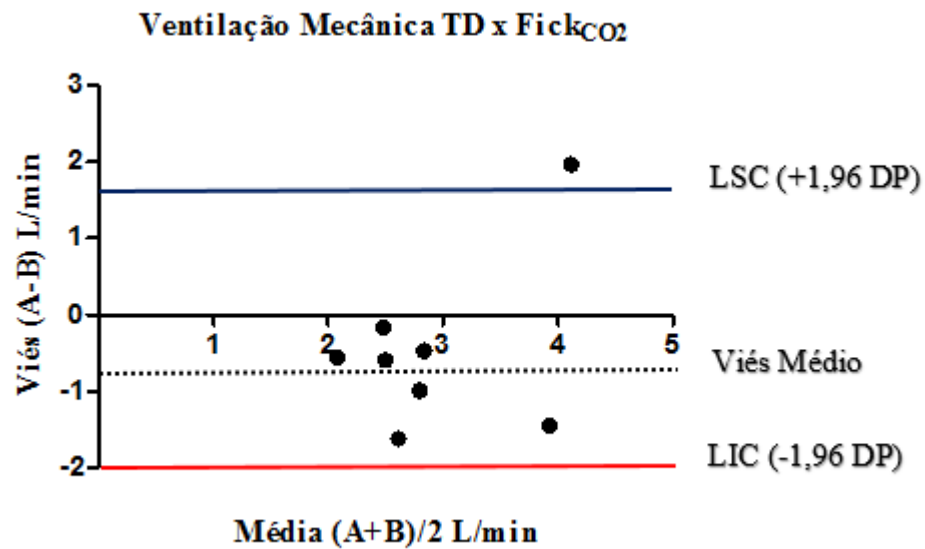


Gráfico 23- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de CO<sub>2</sub> (Fick<sub>CO2</sub>) em cães na fase hipodinâmica.

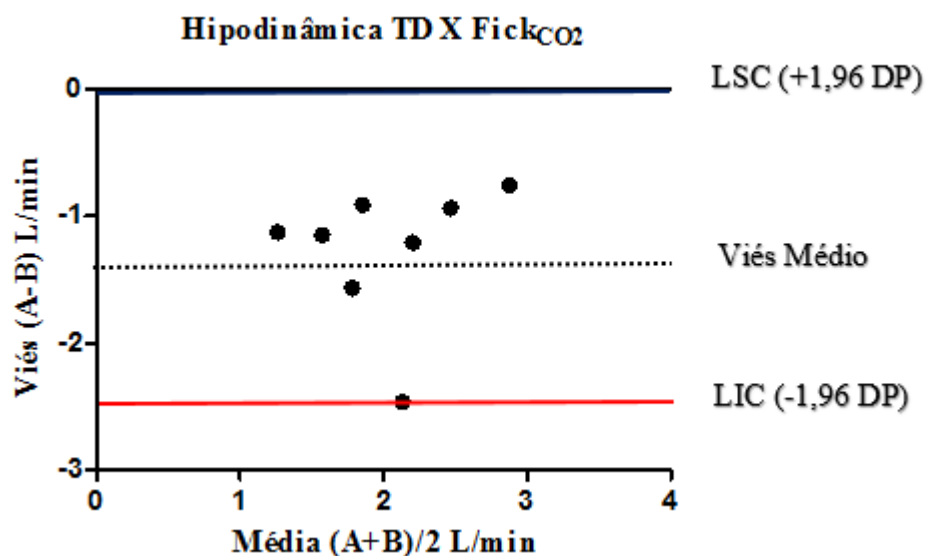
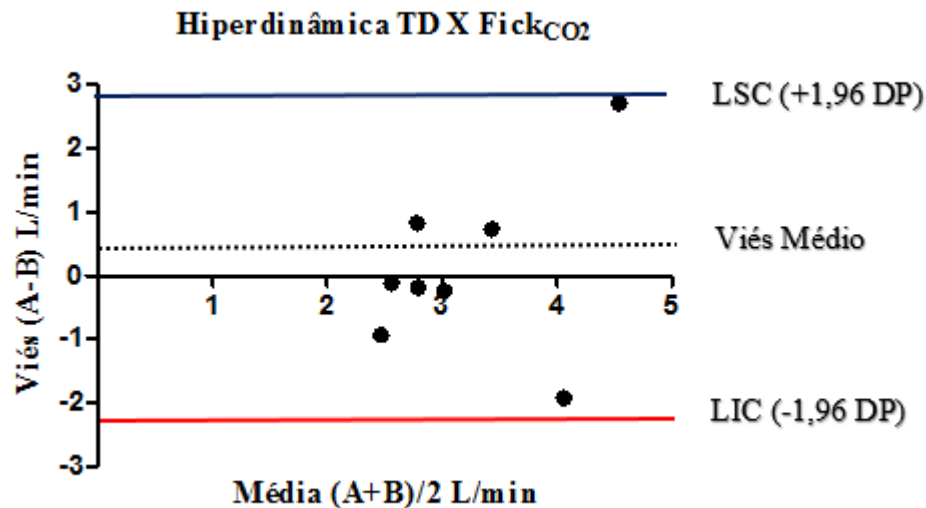




Gráfico 24- Análise gráfica de Bland-Altman da diferença e média entre os métodos, com representação do viés médio (linha tracejada) e dos limites de confiança inferior (LIC) e superior (LSC) dos valores de débito cardíaco (L/min) pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização dos valores de produção e expirado de CO<sub>2</sub> (Fick<sub>CO2</sub>) em cães na fase hiperdinâmica.



Na análise geral, o presente estudo observou melhor concordância na fase hipodinâmica entre os diferentes métodos de Fick em relação a termodiluição para a detecção do DC, onde todos apresentaram-se com erro padrão abaixo de 30%, o que não foi possível observar nas demais fases do estudo. Gehrcke et al., (2015) observaram por meio da análise de Bland & Altman porcentagens de erro médio de 80%, 61%, 58% e 37% com valores obtidos com a amostra venosa mista e pela média das três hemoglobinas (arterial, venosa central e mista) e de 87%, 63%, 51% e 71% para a amostra venosa central também com a média das três hemoglobinas em cães durante as fases de ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica. É importante ressaltar que por mais que no presente estudo apenas a fase hipodinâmica apresentou erro abaixo de 30%, as demais fases apresentaram erro padrão bem abaixo aos observados pelo autor supracitado. Desta forma, os valores superestimados de DC obtidos pelo método de Fick observados por Gehrcke et al., (2015) não se justificam apenas pela média das três hemoglobinas utilizadas em seu estudo e nem pelos valores de conteúdo de oxigênio observados, mas principalmente pelo método de análise da hemoglobina que em seu estudo foi o hemogasométrico.

O presente estudo utilizou os valores de hemoglobina obtidos pela análise laboratorial para o cálculo do conteúdo de oxigênio e posteriormente para o cálculo do DC pelo método de Fick baseado na diferença artério-venosa central ou artério-venosa mista, acreditando que esta seja a principal

responsável pela diferença discrepante em relação ao erro padrão detectado por Gehrcke et al., (2015). Além dos cuidados para a análise da hemoglobina, não se pode descartar possíveis erros durante a coleta do sangue para sua avaliação, pois, este processo pode sofrer falha humana. Por exemplo durante as coletas, previamente coleta-se uma amostra de sangue descartada que depois acaba retornando ao animal, caso não seja padronizado de forma correta o volume deste sangue descartado, a amostra pode sofrer hemodiluição e a hemoglobina pode ser subestimada. Esta pode ser uma das justificativas para que o erro padrão das fases de ventilação espontânea, mecânica e hiperdinâmica tenham-se apresentado discretamente acima de 30%. O que deve ficar claro é a necessidade de padronização absoluta nas coletas e nos métodos de leitura das variáveis envolvidas para a obtenção do DC pelo método de Fick para que se possa ter ainda mais fidedignidade aos resultados e não depositando ao método em questão a ineficiência em detectar o DC. Outro ponto importante deve-se ao sistema respiratório, que não deve apresentar vazamentos, pois, a calorimetria detecta o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico por meio das trocas gasosas entre o ar inspirado e expirado e caso existam vazamentos no sistema estes valores podem sofrer alterações, colocando em risco sua fidedignidade e comprometendo diretamente os valores de DC obtidos pelo método de Fick e pelo método NICO modificado (DIENER, 1997).

Baseado nos resultados obtidos anteriormente com o método de Fick em relação a termodiluição, e com intuito de aproximar os valores entre as duas técnicas, afim de diminuir o erro padrão e aproximar o viés médio de zero, objetivou-se desenvolver um fator de correção para o método de Fick em suas diferentes formas de utilização da hemoglobina em relação a termodiluição. Desta forma realizou-se uma regra de três entre os métodos em cada um dos momentos de avaliação e para cada animal e após aplicou-se novamente a análise de Bland & Altman buscando a melhor concordância entre os métodos. O fator de correção desenvolvido apresenta-se exposto na tabela 13, e acredita-se que este fator possa ajudar positivamente em outros estudos que visam a substituição da termodiluição pelo método de Fick para a estimação do DC. Ou seja, para aproximar os valores de DC obtidos pelo método de Fick à termodiluição basta apenas multiplicar o valor de DC evidenciado pelo método de Fick pelo fator de correção. Assim, além de apresentar um fator de correção para o método de Fick baseado nas diferentes formas de utilização da hemoglobina, desenvolveu-se ainda, um fator de correção para cada fase do presente estudo (ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica), auxiliando de forma panorâmica todas as possibilidades que o animal possa apresentar e guiando o médico veterinário a escolher o melhor fator de correção para a determinada situação. Geralmente pacientes críticos que precisam de uma maior monitoração podem

se apresentar em hipotensão devido a situações de choque séptico, ou até mesmo fadiga respiratória necessitando de ventilação mecânica. Cabe ao médico veterinário detectar qual a fase que o animal esteja enfrentando e desta forma aplicar o correto fator de correção no método de Fick, obtendo o DC de forma mais fidedigna e minimamente invasiva.

Tabela 13- Fator de correção para o débito cardíaco (DC) pelo método de Fick<sub>vc</sub> (venoso) e pelo método de Fick<sub>mix</sub> (venoso misto), por meio da média da hemoglobina arterial, venosa central e venosa mista (Hb art+vm+vc/3), pela média da hemoglobina arterial e da venosa central (Hb art+vc/2) ou por meio dos valores individuais da hemoglobina em cada um dos respectivos sangues arterial, venoso central e venoso misto (Hb art;vc;mix), ou pelo método de Fick<sub>CO2</sub> em cães anestesiados com isoflurano em ventilação espontânea (BASAL), sob ventilação mecânica (VM), com hipotensão induzida por isoflurano (HIPO) e hipertensão (HIPER) induzida por dobutamina.

<b>DC (L/min)</b>	<b>BASAL</b>	<b>VM</b>	<b>HIPO</b>	<b>HIPER</b>
<b>Fick<sub>vc</sub> (Hb art+vc+mix/3)</b>	0,583175	0,709127	0,811184	0,771515
<b>Fick<sub>mix</sub> (Hb art+vc+mix/3)</b>	0,58026	0,712673	0,803744	0,815849
<b>Fick<sub>vc</sub> (Hb art+vc/2)</b>	0,584719	0,712576	0,811662	0,687401
<b>Fick<sub>vc</sub> (Hb art;vc;mix)</b>	0,671699	0,73939	0,807408	0,842034
<b>Fick<sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)</b>	0,670139	0,737443	0,811944	1,037755
<b>Fick<sub>CO2</sub></b>	1,386892	0,859122	0,516703	1,069525

Ao aplicar novamente a análise de Bland & Altman para o método de Fick com a utilização do sangue venoso central e com a média das três hemoglobinas em relação a termodiluição (Tabela 14), observou-se que os valores de viés se aproximaram de zero para todas as fases do estudo, indicando agora, após a aplicação do fator de correção que os valores entre os métodos apresentaram maior concordância. Evidenciou-se ainda que houve discreta diminuição do erro padrão após a aplicação do fator de correção em relação ao método de Fick com a utilização do sangue venoso central e com a média das três hemoglobinas em relação a termodiluição anteriormente. Antes da aplicação do fator de correção observaram-se viés médio e erro padrão para as fases de ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica de (2,37 L/min e 45,5%; 1,10 L/min e 32,5%); 0,28 L/min e 10,2%; 1,29 L/min e 38,5%), após a instituição do fator de correção, ambos os valores de viés e erro diminuíram para as fases de ventilação espontânea, mecânica e hiperdinâmica para (0,045 L/min e 40,9%; 0,006 L/min e 31,8%; 0,057 L/min e 33,9%), demonstrando que agora a variação do viés foi mínima e que a substituição entre as técnicas pode ser realizada sugerindo uma menor interferência sobre a clínica do paciente.

Tabela 14- Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central ( $Fick_{vc}$ ), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto ( $art+vc+mix/3$ ) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X $Fick_{vc}$ (Hb $art+vc+mix/3$ )	0,153	0,045	1,16	-2,24	2,34	40,9
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X $Fick_{vc}$ (Hb $art+vc+mix/3$ )	0,547	0,006	0,90	-1,76	1,77	31,8
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X $Fick_{vc}$ (Hb $art+vc+mix/3$ )	0,890	-0,03	0,32	-0,66	0,60	11,3
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X $Fick_{vc}$ (Hb $art+vc+mix/3$ )	0,607	0,057	0,96	-1,83	1,94	33,9

Na análise de Bland & Altman para o método de Fick com a utilização do sangue venoso misto e com a média das três hemoglobinas (Tabela 15), observou-se também diminuição do viés e do erro para as fases de ventilação espontânea, mecânica e hiperdinâmica quando comparado aos valores obtidos anteriormente sem a aplicação do fator de correção. Sem o fator de correção foram observados viés e erro padrão de 2,48 L/min e 50,8% para a fase de ventilação espontânea; 1,11 L/min e 36,4% para a ventilação mecânica; 0,27 L/min e 11,6% na hipodinâmica; e 1,11 L/min e 38,5% na hiperdinâmica. Já após a aplicação do fator de correção foi possível observar viés médio e erro padrão de (0,093 L/min e 44,2%; 0,024 L/min e 34,2%; -0,05 L/min e 13,1%; 0,1 L/min e 35,3%) respectivamente para as fases do estudo citadas anteriormente. Após a aplicação do fator de correção, as fases de ventilação mecânica e hiperdinâmica aproximaram-se ainda mais do erro de 30%, apesar de todas as fases apresentarem viés próximo de zero indicando concordância entre os métodos.

Tabela 15- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com a média das três hemoglobinas (Hb) arterial, venoso central e venoso misto (art+vc+mix/3) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art+vc+mix/3)	-0,031	0,093	1,25	-2,37	2,56	44,2
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art+vc+mix/3)	0,447	0,024	0,97	-1,88	1,93	34,2
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art+vc+mix/3)	0,906	-0,05	0,37	-0,78	0,68	13,1
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art+vc+mix/3)	0,664	0,10	1	-1,85	2,06	35,3

Na análise de Bland & Altman sobre os métodos de Fick: com a utilização do sangue venoso central, com a média das duas hemoglobinas (arterial e venosa central) (Tabela 16); e com a utilização do sangue venoso central (Tabela 17) ou venoso misto (Tabela 18) com os valores individuais da hemoglobina para o sangue arterial, venoso central e venoso misto, em relação a termodiluição, observaram-se também diminuição do viés e do erro padrão, para a ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica, os quais foram de (-0,04 L/min e 41,3%; -0,007 L/min e 31,8%; 0,035 L/min e 11,3%; -0,04 L/min e 31,8%); (-0,17 L/min e 51,2%; -0,08 L/min e 37,1%; 0,04 L/min e 12,4 %; -0,06 L/min e 31,4%); e (-0,22 L/min e 57,9%; -0,12 L/min e 40,3%; 0,024 L/min e 16,3 %; -0,31 L/min e 41,3%), respectivamente.

Tabela 16- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com a média das duas hemoglobinas (Hb) arterial e venoso central (art+vc/2) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art+vc/2)	0,142	-0,04	1,17	-2,33	2,25	41,3
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art+vc/2)	0,546	-0,007	0,90	-1,77	1,76	31,8
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art+vc/2)	0,894	0,035	0,32	-0,59	0,66	11,3
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art+vc/2)	0,652	-0,04	0,90	-1,82	1,73	31,8

Tabela 17- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue venoso central (Fick<sub>vc</sub>), com o valor médio da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art;vc;mix)	0,194	-0,17	1,45	-3,03	2,67	51,2
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art;vc;mix)	0,546	-0,08	1,05	-2,14	1,97	37,1
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art;vc;mix)	0,883	0,04	0,35	-0,64	0,73	12,4
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>vc</sub> (Hb art;vc;mix)	0,669	-0,06	0,89	-1,81	1,68	31,4

Tabela 18- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e método de Fick com a utilização do sangue misto (Fick<sub>mix</sub>), com o valor médio da hemoglobina (Hb) de cada um dos sangues, arterial, venoso central e venoso misto (art;vc;mix) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	-0,412	-0,22	1,64	-3,44	2,99	57,9
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	0,313	-0,12	1,14	-2,36	2,11	40,3
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	0,684	0,024	0,46	-0,88	0,93	16,3
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>mix</sub> (Hb art;vc;mix)	0,652	-0,31	1,17	-2,61	1,97	41,3

Na análise de Bland & Altman para o método do NICO modificado corrigido (Tabela 19) em relação a termodiluição, observou-se para as fases de ventilação espontânea, ventilação mecânica, hipodinâmica e hiperdinâmica, uma diminuição do viés e do erro de (-0,02 L/min e 30%; -0,04 L/min e 37,8%; 0,018 L/min e 18%; -10 L/min e 49,5%) respectivamente. Aliado a diminuição do viés que indica a concordância entre os métodos, evidenciou-se que a fase de ventilação espontânea apresentou erro de 30%, podendo haver substituição entre os métodos para a ventilação espontânea e a fase

hipodinâmica baseado no erro padrão. Ao analisar o viés médio, todas as fases apresentaram-se próximas de zero, indicando que o fator de correção instituído contribuiu positivamente.

Tabela 19- Valores de correlação de Pearson entre os métodos (r), Viés (média da diferença entre método referência e alternativo), desvio padrão do viés (DPV), limites de confiança ( $\pm 1,96*DPV$ ) inferior (LIC) e superior (LSC) e porcentagem de erro dos resultados de débito cardíaco corrigido pelos métodos de termodiluição (TD) e pela produção e expirado de CO<sub>2</sub> (FickCO<sub>2</sub>) em cães submetidos a ventilação espontânea, ventilação mecânica, às fases hipodinâmica e hiperdinâmica.

<b>FASES HEMODINÂMICAS</b>						
<b>BASAL (RESP. ESPONTÂNEA)</b>	r	VIÉS	DPV	LIC	LSC	ERRO (%)
TD X Fick <sub>CO2</sub>	0,667	-0,02	0,85	-1,70	1,65	30
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
TD X Fick <sub>CO2</sub>	0,279	-0,04	1,07	-2,15	2,07	37,8
<b>HIPODINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>CO2</sub>	0,568	0,018	0,51	-0,98	1,02	18
<b>HIPERDINÂMICA</b>						
TD X Fick <sub>CO2</sub>	0,930	-0,10	1,40	-2,85	2,63	49,5

Após a aplicação do fator de correção para o método de Fick e quando comparado a termodiluição por meio da análise de Bland & Altman, observou-se diminuição no viés médio e no erro padrão na maioria das situações de mensuração do débito cardíaco pelo método de Fick, seja pela diferença artério-venosa central ou pela a diferença artério-venosa mista, com a média ou com os valores individuais da hemoglobina. O viés médio aproximou-se de zero, indicando concordância entre os métodos analisados e o erro padrão na maioria das situações aproximou-se de 30%, limite máximo aceito para a substituição entre as técnicas. Desta forma é possível afirmar que o fator de correção desenvolvido contribuiu positivamente para a obtenção da melhor concordância entre os métodos. Este fator de correção foi desenvolvido por meio de uma amostra de oito animais, a qual foi delineada de forma homogênea baseada na idade, peso e higidez para aumentar a fidedignidade dos dados obtidos. Após a aplicação do fator de correção, menores valores de erro foram evidenciados, porém apenas a fase hipodinâmica entre os métodos testados e a fase de ventilação espontânea no NICO modificado apresentaram valores de erro iguais ou menores a 30%. Tal resultado pode ser justificado pelo tamanho da amostra, pois, mesmo apresentando-se homogênea acredita-se que a amostragem deveria ser maior, principalmente quando objetiva-se desenvolver um fator de correção para uma variável tão importante e que tem alta aplicabilidade como o DC. Os resultados obtidos no presente estudo foram positivos, demonstrando-se promissores no intuito de promover a substituição da termodiluição pelo método de Fick, caracterizado por ser um método minimamente invasivo.

Somando-se a isso além da possibilidade de monitorização do DC de forma minimamente invasiva, a calorimetria além de fornecer o consumo de oxigênio, proporciona valores relacionados a produção de gás carbônico, gasto energético e coeficiente respiratório que são essenciais na monitoração de pacientes idosos e críticos nas unidades de terapia intensiva.

## 2.8 CONCLUSÕES DO ESTUDO

- 1) A hemoglobina deve ser analisada sempre pelo método laboratorial (padrão) para diminuir a ocorrência de erros na determinação do conteúdo de oxigênio e débito cardíaco pelo método de Fick.
- 2) Recomenda-se o uso da sangue venoso central, utilizando-se os valores médios de hemoglobina arterial e venosa central com fator de correção de 0,58; 0,71; 0,81; e 0,68 para animais normotensos e em ventilação espontânea; animais normotensos e em ventilação mecânica; hipotensos e hipertensos em ventilação mecânica, respectivamente, para equivalência dos valores de DC obtidos pela calorimetria em relação a termodiluição.
- 3) O método não invasivo de monitoração do débito cardíaco (NICO) modificado demonstrou ser o melhor método para obtenção do débito cardíaco para a fase de ventilação espontânea, com erro padrão de 30%.
- 4) Dispensa-se a obtenção do sangue venoso misto para a detecção do débito cardíaco pelo método de Fick, tornando assim o método minimamente invasivo.
- 5) O fator de correção para o débito cardíaco obtido no presente estudo para cada uma das respectivas fases e formas de utilização do método de Fick com os valores individuais ou com a média da hemoglobina e ainda com a utilização ou não do sangue misto, demonstrou-se positivo e promissor para a substituição da termodiluição pelo método de Fick.
- 6) Sugerem-se novos estudos para que se possa ampliar a amostra de animais para a determinação do fator de correção para o débito cardíaco nas diferentes fases do estudo que foram propostas, para torna-lo ainda mais fidedigno.

## 2.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar do rigor metodológico e da padronização na homogeneidade da amostra de animais nesta primeira fase do estudo, sugere-se como limitações do estudo o pequeno número de animais utilizados para a determinação do fator de correção entre calorimetria indireta pelo método de Fick



em relação a termodiluição para a determinação do débito cardíaco. Outro fator limitante foi a utilização de seringas previamente heparinizadas com heparina sódica.

## 2.10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO J., REIS F. Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos, **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 1, 2012.

ANDRIOLO, A. et al. **Recomendações da sociedade brasileira de patologia clínica/ medicina laboratorial (SBPC/ML): Coleta e Preparo da Amostra Biológica**. Barueri, SP : Manole : Minha Editora, 2014, 261p.

BLAND, J. M., ALTMAN, D. G. Measuring agreement in method comparison studies. **Statistical Methods in Medical Research**, v.8, p.135-160, 1999.

BLASCO, V., LEONE, M., TEXTORIS, J., VISITINI, P., ALBANÉSE, J., MARTIN, C. Venous oximetry: physiology and therapeutic implications. **Annales Françaises D'anesthésie et de Réanimation**, v.27, n.1, p.74–82, 2008.

CHEW, M. S. Haemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill A Review. **Cardiology Research and Practice**, p.1-7, 2012.

CONSENSO BRASILEIRO DE MONITORAÇÃO E SUPORTE HEMODINÂMICO, Consenso Brasileiro de monitoração e suporte hemodinâmico – parte III: métodos alternativos de monitorização do débito cardíaco e da volemia, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, 2006.

CRITCHLEY, L. A. H., CRITCHLEY, J. A. J. H. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. **Journal of clinical Monitoring**, v.15, p. 85–91, 1999.

DIENER, J.R.C. Calorimetria indireta. **Revista Associação. Medica Brasileira**, v.43, p.245-253, 1997.

- DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. **Canine Veterinary Journal**. v.36, p.181-183, 1995.
- DUKE, T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 54, p. 276-282, 2013.
- ELFENBEIN, J. R., SANCHEZ, L. C., ROBERTSON, S. A., COLE, C. A., SAMS, R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 2, p. 162-172, 2009.
- ENGOREN, M., BARBEE, D. Comparison of cardiac output determined by bioimpedance, thermodilution and the Fick method, **American Journal of Critical Care**, n. 22, 2017.
- GARCIA, X., MATEU, L., MAYNAR, J., MERCADAL, J., OCHAGAVIA, A., FERRANDIZ, A. Estimación del gasto cardíaco . Utilidad en la práctica clínica . Monitorización disponible invasiva y no invasiva. **Medicina Intensiva**, v.35, p.552-561, 2011.
- GEHRCKE, M. I., REGALIN, D., RONCHI, S. J., COMASSETTO, F., MORAES, A. N., OLESKOVICZ, N. Calorimetria indireta na monitoração hemodinâmica e metabólica em cães sob diferentes situações hemodinâmicas, **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 5, p. 1263-1271, 2015.
- GHERCKE, M. I., REGALIN, D., PADILHA, V. S., COMASSETTO, F., SILVA, G., MORAES, A. N., OLESKOVICZ, N. Arterial mixed venous or central venous hemogasometry and end tidal CO<sub>2</sub> in dogs under diferente hemodynamic states. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.45, p. 1448, 2017.
- GEHRCKE, M. I. & OLESKOVICZ, N. Aspectos atuais na monitoração do débito cardíaco em cães, **Archives of Veterinary Science**, v.22, n.1, p.28-39, 2017.
- HARYADI, D. G., ORR, J. A., KUCK, K., MCJAMES, S., WESTENSKOW, D. R. Partial CO<sub>2</sub> rebreathing indirect Fick technique for non-invasive measurement of cardiac output. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 16, p. 361-374, 2000.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, J. T., THURMON, J. C., GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell Publishing, p.533-558, 2007.

HIRAKATA, V. N., CAMEY, S. A. Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman, **Revista HCPA**, v. 29, n. 3, 2009.

HOFMEISTER, E. H., KEENAN, K., EGGER, C. M. Dobutamine-induced bradycardia in a dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 107-111, 2005.

HOLLENBERG, S. M. Inotrope and Vasopressor Therapy of Septic Shock. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 23, p. 127-148, 2011.

HOPPER, K., POWELL, L. L. Basics of mechanical ventilation for dogs and cats. **Veterinary Clinical Small Animal**, v. 43, p. 955-969, 2013.

KUTTER, A. P. N., MOSING, M., HARTNACK, S., RASZPLEWICZ, J., RENGGLI, M., MAUCH, J. Y., HOFER, C. K. The influence of cute pulmonary hypertension on cardiac output measurements: calibrated pulse contour analysis, transpulmonary and pulmonary artery thermodilution against a modified fick method an animal model, **Society for Technology in Anesthesia**, v, 12, 2015.

LUNA, S. P. L. Equilíbrio ácido-básico. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap. 10, p. 121-139, 2002.

MARTINS, M. A., COLETTI, F. A., CAMPOS, A. D., FILHO-BASILE, A. Indirect calorimetry can be used to measure cardiac output in septic patients? **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.23, p.118-125, 2008.

PIRES, J. S., CAMPELLO, R. A. V., FARIAS, R. X., GUEDES, A. G. P. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil, **Ciência Rural**, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

RAMOS, R. P. Como a anemia pode influenciar negativamente as trocas gasosas? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.43, n. 1, p. 1-2, 2017.

REZENDE, M. L. Monitoramento Hemodinâmico Invasivo em Pequenos Animais. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 23, n. 1, p. 93-100, 2002.

SANTOS, G. C. A., CLARK, R. M. O., SAID, R. A., RAMOS, C. M. S., MUNHOZ, A. D. Avaliação clínica da analgesia pós-operatória proporcionada pelo cetoprofeno associado à morfina pela via intravenosa ou epidural em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n.2, p. 817-826, 2015.

SCHEEREN, T. W., SCHWARTE, L. A., ARNDT, J. O. Metabolic regulation of cardiac output during inhalation anaesthesia in dogs. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.43, n.4, 421–430, 1999.

SILVA, W. O. Monitorização hemodinâmica no paciente crítico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n.3, p.57-65, 2013.

TEIXEIRA, R. C. R. **Efeito analgésico do tramadol administrado isoladamente, associado à dipirona ou ao meloxicam no período pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia ou mastectomia e ovariossalpingohisterectomia.** Dissertação (Dissertação como pré-requisito do programa de Pós-graduação em Ciência Animal) - Universidade de Vila Velha, Espírito Santo, 2012.

VIEIRA, B. H. B. & JUNIOR, E. M. Vasoativos para terapia da hipotensão intraoperatória em cães e gatos, **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, v.10, n.18, p. 3039, 2014.

YANG, X. X., CRITCHLEY, L. A., ROWLANDS, D. K., FANG, Z., HUANG, L. Systematic error of cardiac output measured by bolus thermodilution with a pulmonary artery catheter compared with that measured by an aortic flow probe in a pig model. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.27, n.6, p.1133–1139, 2013.

YOUNG, B. P., LOW, L. L. Noninvasive monitoring cardiac output using partial CO<sub>2</sub> rebreathing, **Critical Care Clinics**, v. 26, n. 2, p. 383-392, 2010.

### 3 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE DIFERENTES INFUSÕES ANALGÉSICAS EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA UNILATERAL TOTAL

#### RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança clínica, eficácia analgésica trans e pós-operatória, o requerimento de isoflurano bem como correlacionar a monitoração minimamente invasiva (calorimetria) durante a infusão contínua de diferentes infusões analgésicas em pacientes oncológicos. Foram utilizadas 28 cadelas, mestiças, com peso médio de  $15,9 \pm 10$  Kg e idade média de  $8,6 \pm 3$  anos. Para a instrumentação, foram induzidas à anestesia geral com propofol dose efeito IV, intubadas com sonda endotraqueal de tamanho compatível e mantidas sob anestesia geral inalatória com isoflurano sob ventilação espontânea. Ao final da instrumentação, os animais foram mantidos em 1 CAM de isoflurano durante 15 minutos com  $FiO_2$  0,4, neste momento aferiu-se todos os parâmetros (Basal), sendo alocados aleatoriamente em quatro grupos (n=7): Morfina/Lidocaína/Cetamina (GMLK): receberam dexmedetomidina 5  $\mu$ g/kg e morfina 0,5 mg/kg via IM, cetamina 2 mg/kg e propofol 2 mg/kg via IV, *bolus* de lidocaína 1,5 mg/kg IV, e infusão contínua de cetamina, lidocaína e morfina (10  $\mu$ g/kg/min; 50  $\mu$ g/kg/min e 4,4  $\mu$ g/kg/min, respectivamente); Dexmedetomidina/Morfina/Lidocaína/Cetamina (GDMLK): receberam dexmedetomidina 5  $\mu$ g/kg e morfina 0,5 mg/kg via IM, cetamina 2 mg/kg e propofol 2 mg/kg via IV, *bolus* de lidocaína 1,5 mg/kg IV, e infusão contínua de dexmedetomidina, cetamina, lidocaína e morfina (0,016  $\mu$ g/kg/min; 10  $\mu$ g/kg/min; 50  $\mu$ g/kg/min e 4,4  $\mu$ g/kg/min, respectivamente); Dexmedetomidina (GD): receberam dexmedetomidina 5  $\mu$ g/kg e morfina 0,5 mg/kg IM, propofol 2 mg/kg IV, *bolus* de 1 mL de NaCl 0,9% e infusão contínua de dexmedetomidina (0,016  $\mu$ g/kg/min) IV; Solução salina (GC): receberam dexmedetomidina 5  $\mu$ g/kg e morfina 0,5 mg/kg IM, propofol 2 mg/kg IV, *bolus* de 1 mL de NaCl 0,9% e infusão contínua de solução salina 5 mL/kg/h, IV. Após a indução anestésica todos os animais foram submetidos à anestesia com isoflurano de forma dose-dependente, mantidos sob ventilação controlada ciclada à pressão de 12 cm H<sub>2</sub>O, *f* de 12 movimentos/minuto, relação inspiração/expiração 1:2, e submetidos à mastectomia unilateral total realizado sempre pelo mesmo cirurgião experiente, tendo início 15 minutos após o início das infusões contínuas, com duração padronizada em 60 minutos. Todos os parâmetros cardiopulmonares, hemodinâmicos, hemogasométricos, calorimétricos e de avaliação dolorosa foram avaliados a cada 15 minutos no período trans operatório. No pós-operatório imediato (2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a

cirurgia) avaliou-se o grau de analgesia por meio da Escala de dor Composta de Glasgow (GCMPS) e da Escala Analógica Visual (EVA) e o grau de sedação com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. 2010. Observaram-se menores valores para FC em M2 e M4 em GC, GD, GMLK e GDMLK com uma diminuição de 49,2% e 42,7%; 31,8% e 44,2%; 56,3% e 53,6%; e de 31,8% e 56,4% respectivamente. A diminuição do requerimento de isoflurano foi de 45,6%, 60%, 60% e 73,2% para GC, GD, GMLK e GDMLK em M5 respectivamente. A SaO<sub>2</sub> e a SvcO<sub>2</sub> mantiveram-se dentro dos limites esperados para a espécie. O IC diminuiu em M4 43% para GC, 65,7% em GD, 69,2% no GMLK e 70% para GDMLK. Já o IRVS aumentou 134%, 234% e 325% para GD, GMLK e GDMLK em M4 respectivamente. Ausência de resgates analgésicos foram observados no período transoperatório para o GDMLK e no período pós-operatório para o GMLK. Conclui-se que tratamentos propostos no presente estudo reduzem o requerimento de isoflurano no período transoperatório, sendo seguros e eficientes, pois as alterações sobre as variáveis hemodinâmicas não repercutiram sistemicamente e do ponto de vista analgésico proporcionaram menores escores algícos resultando em diminuição no requerimento de resgates analgésicos no período trans e pós-operatório.

**Palavras-chave:** Infusão contínua, câncer, analgesia, hemodinâmica, cão.

#### ABSTRACT:

The objective of this study was to evaluate clinical safety, trans and postoperative analgesic efficacy, isoflurane requirement as well as to correlate minimally invasive monitoring (calorimetry) during continuous infusion of different analgesic infusions in cancer patients. Twenty-eight crossbred dogs were used, with a mean weight of 15,9±10 kg and mean age of 8,6±3 years. For the instrumentation, they were induced to general anesthesia with propofol dose IV effect, intubated with endotracheal probe of compatible size and maintained under general inhalation anesthesia with isoflurane in spontaneous ventilation. At the end of the instrumentation, the animals were maintained in 1 CAM of isoflurane for 15 minutes with FiO<sub>2</sub> 0,4, at this moment all parameters (Basal) were checked and randomly assigned to four groups (n = 7): Morphine/Lidocaine/Ketamine (GMLK): received 5 µg/kg dexmedetomidine and morphine 0,5 mg/kg via IM, ketamine 2 mg/kg and propofol 2 mg/kg IV, bolus lidocaine 1,5 mg/kg IV, and infusion continuous of ketamine, lidocaine and morphine (10 µg/kg/min, 50 µg/kg/min and 4,4 µg/kg/min, respectively); Dexmedetomidine/Morphine/Lidocaine/Ketamine (GDMLK): received dexmedetomidine 5 µg/kg and morphine 0,5 mg/kg via IM, ketamine 2 mg/kg and propofol 2 mg/kg IV, lidocaine bolus 1,5 mg/kg IV, and continuous infusion of

dexmedetomidine, ketamine, lidocaine and morphine (0,016 µg/kg/min, 10 µg/kg/min, 50 µg/kg/min and 4,4 µg/kg/min respectively); Dexmedetomidine (GD): received dexmedetomidine 5 µg/kg and morphine 0,5 mg/kg IM, propofol 2 mg/kg IV, 1 ml bolus of 0,9% NaCl and continuous infusion of dexmedetomidine (0,016 µg/kg/min) IV; Saline Solution (GC): Dexmedetomidine 5 µg/kg and morphine 0,5 mg/kg IM, propofol 2 mg/kg IV, 1 ml bolus of 0,9% NaCl and continuous infusion of saline solution 5 mL/kg/h, IV; After anesthetic induction, all animals underwent isoflurane anesthesia in a dose-dependent manner, maintained under controlled pressure cycling at 12 cmH<sub>2</sub>O, at 12 movements / minute, at 1:2 inspiration/expiratory ratio, and submitted to mastectomy unilateral total performed by the same experienced surgeon, beginning 15 minutes after the beginning of continuous infusions, with a standardized duration of 60 minutes. All cardiopulmonary, hemodynamic, hemogasometric, calorimetric and pain assessment parameters were evaluated every 15 minutes in the trans operative period. In the immediate postoperative period (2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after surgery), the degree of analgesia was evaluated using the Glasgow Composite Pain Scale (GCMPS) and the Visual Analogue Scale (EVA) and the degree of sedation with the aid of the Sedation Rating Scale Adapted from Young et al. 1990 and modified by Girard et al. 2010. Lower values for HR in M2 and M4 were observed in GC, GD, GMLK and GDMLK with a decrease of 49,2% and 42,7%; 31,8% and 44,2%; 56,3% and 53,6%; and 31,8% and 56,4%, respectively. The reduction of the isoflurane requirement reached 45,6%, 60%, 60% and 73,2% for GC, GD, GMLK and GDMLK in M5 respectively. SaO<sub>2</sub> and SvcO<sub>2</sub> remained within the range expected for the species. Cardiac index decreased in M4 43% for GC, 65,7% in GD, 69,2% in GMLK and 70% in GDMLK. The IRVS increased 134%, 234% and 325% for GD, GMLK and GDMLK in M4 respectively. No analgesic rescues were observed in the intraoperative period for GDMLK and in the postoperative period for GMLK. It is concluded that the treatment proposed in the present study reduce the isoflurane requirement in the transoperative period and are considered safe and efficient since the changes on the hemodynamic variables did not systemically repercussion and from the analgesic point of view the infusions provided lower pain scores resulting in decrease in the requirement of analgesics in the trans and postoperative period.

**Key words:** Continuous infusion, cancer, analgesia, hemodynamics, dog.

### 3.1 REVISÃO DE LITERATURA



As neoplasias mamárias são as mais comuns em cadelas, correspondendo a 52% dos tumores que as afetam. Fêmeas não castradas ou castradas tardiamente, em especial acima de seis anos de idade, apresentam maior propensão em desenvolvê-las (HEUADLUND, 2008; JOHNSON, 2010). Embora a sua etiologia não seja completamente entendida, há evidências de envolvimento hormonal, pois cadelas submetidas ao procedimento de ovariectomia eletiva quando jovens apresentam menor incidência de desenvolvimento destas neoplasias (JOHNSON, 2010).

O tratamento indicado para estas neoplasias é a ressecção cirúrgica, com uma ampla margem de segurança (WHITE, 2007). O procedimento de mastectomia unilateral total é considerado invasivo e a área cirúrgica é extensiva, resultando em inflamação, edema e experiência dolorosa moderada a intensa (GAKIYA et al., 2011). A dor pós-operatória causa efeitos mórbidos, aumenta o tempo de recuperação e internamento de pequenos animais tornando-se necessário uma adequada analgesia para uma rápida recuperação pós-operatória (COMASSETTO et al., 2017; SARRAU et al., 2007).

O adequado controle da dor pós-operatória é necessário, visto que 50 a 70% dos animais submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentam dor moderada a intensa, exigindo assim um maior entendimento de sua fisiopatologia. O controle da dor quando realizado de forma eficiente reduz o tempo e os gastos decorrentes de internamentos prolongados, melhora a qualidade de vida, reduzindo ainda alterações cognitivas pós-operatórias destes animais (AGUIRRE et al., 2014; LORDON; STANLEY, 2001).

A dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos. A impossibilidade de comunicação verbal dos pacientes veterinários, em hipótese alguma deve ser interpretada como ausência de dor, não significando que o tratamento para atenuá-la não seja necessário (ADAMANTOS, 2008; ALVES et al., 2017). A dor é uma experiência complexa, integrando a nocicepção e outros estímulos sensoriais a nível cortical. Klaumann; Wouk & Sillas (2008), consideraram a nocicepção como componente fisiológico da dor. O termo nocicepção relaciona-se com o reconhecimento de sinais que forneçam informações sobre o dano tissular, detectados por nociceptores periféricos (POSNER, 2007; LEMKE & CREIGHTON, 2010).

A dor pós-operatória quando não corretamente diagnosticada e tratada, deixa de ser um mecanismo de defesa natural e torna-se nociva, provocando alterações sistêmicas relevantes relacionadas com a ativação do sistema neuroendócrino. Uma vez ativado, este eixo determina uma série de mudanças que retardam a recuperação do paciente (FANTONI; MASTROCINQUE, 2005).

Observam-se mudanças principalmente em relação ao comportamento e sobre as variáveis fisiológicas, sendo as estas mais sensíveis na ocorrência da dor aguda (McKUNE et al., 2015).

Devido à grande subjetividade e dificuldade na avaliação da dor em pacientes veterinários, parte-se do princípio que a experiência dolorosa é semelhante em animais e em seres humanos, e que desta forma qualquer estímulo nocivo que cause dor no homem, também será nociva aos animais (HARDIE, 2002; PERRET-GENTIL et al., 2014). A identificação da ocorrência de dor é considerada o quinto sinal vital, consistindo-se em uma experiência individual, podendo ser traduzida em danos observáveis, mensuráveis e objetivos.

A avaliação dolorosa mais fidedigna é baseada na compreensão dos parâmetros fisiológicos e comportamentais de animais submetidos ao estresse decorrente da experiência dolorosa. O estresse é uma resposta biológica a fatores que ameacem a homeostase, o fator estressante pode ser físico, químico ou emocional (MUIR, 2009). Na tentativa de identificar as evidências de dor, escalas foram criadas, no entanto não existe um modelo único, universal e válido que permita esse tipo de avaliação. As escalas podem ser classificadas como unidimensionais avaliando apenas a intensidade da dor, as multidimensionais que incluem fatores fisiológicos e comportamentais e as compostas que permitem a interação com o avaliador (ROBERTSON, 2008).

Na avaliação dolorosa através dos parâmetros fisiológicos, pode-se observar aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, midríase e aumento da temperatura corporal (MICH; HELLYER, 2008). Ainda situações estressantes e dolorosas podem alterar a secreção de hormônios, que regulam diretamente o bem-estar do animal. A sensibilização das glândulas adrenais pelo hormônio adrenocorticotrófico resulta na liberação de catecolaminas e corticosteroides que podem ser dosados no soro e plasma (HELLYER et al., 2007; MALM et al., 2005; PADILHA, 2015). O cortisol apresenta-se consistente para avaliar o estresse em cães e gatos, com padrão de resposta rápido, aumentando significativamente entre 12 e 36 horas, com alterações significativas após 90 minutos do estímulo doloroso. O cortisol é responsável por marcantes alterações nos leucócitos, demonstrando um leucograma de estresse, caracterizado por neutrofilia, eusinopenia e linfopenia. A hiperglicemia também se torna evidente após o aumento dos níveis de cortisol e catecolaminas, pois estes interferem diretamente no metabolismo da glicose (FOX et al., 1998; STOCKHAM & SCOTT, 2011).

Para avaliação algica do presente estudo, utilizar-se-á a Escala Analógica Visual (EVA) e a Escala de dor Composta de Glasgow (GCMPs). A EVA caracteriza-se por ser um sistema de classificação semi objetivo utilizado para quantificar a intensidade ao estímulo máximo possível da

dor, é representada por uma linha horizontal de zero a 100 mm, indicando ausência de dor a máxima dor possível, onde o avaliador demarca um ponto e posteriormente com o auxílio de uma régua milimétrica, observa a pontuação atribuída ao animal (HELLYER et al., 2007) RIALLAND et al., 2012). Já a GCMPS baseia-se na interpretação dos sinais comportamentais para avaliação dolorosa, nesta escala a subjetividade e a variabilidade por parte do avaliador ficam limitadas, aumentando a precisão nos escores de dor observados. A pontuação para esta escala varia de 0 a 24 pontos, indicando que quanto maior a pontuação, maior a ocorrência de dor pós-operatória (MITCH; HELLYER, 2008).

Para evitar a ocorrência dos efeitos deletérios da dor, uma promissora proposta na Medicina Veterinária é a analgesia multimodal. Essa modalidade analgésica consiste da associação de várias classes farmacológicas, que visam otimizar o manejo da dor, limitando sua ocorrência. Outra vantagem da analgesia multimodal baseia-se na utilização de baixas doses de cada fármaco, que atuarão de forma sinérgica, causando mínimos ou nenhum efeito adverso (ALVES et al., 2017). Fármacos como os derivados das fenciclidinas, alfa dois agonistas, anestésicos locais como a lidocaína e os opioides são utilizados em grande escala, por meio da anestesia total intravenosa (TIVA) ou pela anestesia parcial intravenosa (PIVA) (LORDON; STANLEY, 2001; DUKE, 2013).

Contudo, apesar de ser uma estratégia simples e de fácil aplicabilidade, um manejo multimodal efetivo deve levar em conta uma abordagem objetiva da nocicepção, baseando-se na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, neuroendócrinos e bioquímicos envolvidos, tendo em vista as intervenções farmacológicas ou técnicas apropriadas para cada situação e paciente. Esta analgesia multimodal deve ser utilizada sempre que possível, pois atua prevenindo a sensibilização central, responsável pelo desenvolvimento da dor persistente e crônica (Alves et al., 2017).

A TIVA pode ser utilizada por meio da administração de fármacos anestésicos e analgésicos, onde o plano de anestesia é mantido exclusivamente pelos fármacos administrados pela via intravenosa, sendo indicada para pacientes que não toleram ou que não possam ser submetidos a anestesia inalatória. Já a PIVA, modalidade escolhida no presente estudo, baseia-se no fornecimento de fármacos analgésicos pela via intravenosa, cujo objetivo além de fornecer analgesia, consiste em reduzir o requerimento de agentes halogenados inalatórios para manutenção do plano de anestesia tornando o procedimento anestésico mais seguro, garantindo maior estabilidade hemodinâmica e permitindo com que o animal tenha uma recuperação mais rápida e suave da anestesia (MATHEWS et al., 2014; PYPENDOP; ILKIW, 2005).

Desta forma, por meio da PIVA é possível implementar a analgesia multimodal, fornecendo ao paciente simultaneamente diferentes classes farmacológicas. Os fármacos geralmente utilizados nesta modalidade são os agonistas opioides pela excelente analgesia e estabilidade hemodinâmica em baixas doses; os alfa dois agonistas pela analgesia visceral e potencialização do plano de anestesia; os anestésicos locais, representados pela lidocaína com efeitos anti-inflamatórios e sedativos; e a cetamina pelos efeitos analgésicos, evitando principalmente a sensibilização central (DUKE, 2013).

A morfina, classificada como um fármaco opioide, fornece analgesia por meio do agonismo dos receptores  $\mu$ , sendo considerada um dos analgésicos mais eficientes para o controle da dor e desta forma aparece em praticamente todos os protocolos analgésicos na PIVA, nas doses de 3,3-4,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Além de excelente efeito analgésico, quando associada a cetamina e a lidocaína, podem reduzir o requerimento do agente inalatório isoflurano em cães em até 45% (ALVES et al., 2017; CESARE et al., 2017).

A cetamina um agente dissociativo, demonstra seu efeito analgésico pelo antagonismo dos receptores NMDA (N-metil-de-aspartato), prevenindo a ocorrência de sensibilização central, previne a ocorrência de hiperalgesia induzida por opioides, além de efeito anti-inflamatório e propriedades neuroprotetores. Seu excelente efeito analgésico é observado por meio da utilização de doses subanestésicas na forma de bolus 1  $\text{mg}/\text{kg}$  ou sob infusão contínua na taxa de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (DUKE, 2013; ROUX, 2010).

A lidocaína é o único fármaco da classe dos anestésicos locais que podem ser administradas na infusão contínua pois os demais representantes desta classe destacam-se por serem cardiotoxicos quando administrados pela via intravenosa. A lidocaína promove analgesia pelo antagonismo dos canais de sódio, impedindo a propagação do estímulo de dor, mantendo os neurônios hiperpolarizados e sua taxa na PIVA é de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Destaca-se ainda por promover efeito anti-inflamatório e reduzir o requerimento de agente inalatório isoflurano (AGUADO: BENITO: SEGURA, 2011; CHIAVACCINI: CLAUDE: MEYER, 2017; DUKE, 2013).

A dexmedetomidina, um fármaco alfa dois agonista, atua por meio do agonismo dos receptores alfa dois, altamente seletiva por estes receptores, promove sedação e excelente analgesia visceral por atuar diretamente no tronco cerebral e corno dorsal da medula espinhal. Após administração em bolus único pela via intramuscular em cães, na dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  apresenta meia vida de 94 minutos, garantindo longo período de ação deste fármaco, principalmente quando administrada em infusão contínua. As doses recomendadas variam entre 1-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , porém os

estudos mostram que doses de 1 µg/kg/h são responsáveis por excelentes efeitos analgésicos e com mínimos efeitos adversos, não justificando a utilização de maiores doses para alcançar maiores efeitos analgésicos (ALVES et al., 2017; CESARE et al., 2017; CHIAVACCINI: CLAUDE: MEYER, 2017; DUKE, 2013).

Porém todos os fármacos citados anteriormente, em altas doses podem causar efeitos indesejáveis: a morfina pode causar bradicardia, hipotensão e depressão respiratória, além de náusea e vômito; a cetamina pode promover aumento da pressão intracraniana e intraocular, causar disforia, além de aumentar a frequência cardíaca e depressão respiratória; a dexmedetomidina pode diminuir consideravelmente o débito cardíaco e frequência cardíaca, causar hipertensão inicial seguida de hipotensão e depressão respiratória; e a lidocaína além de bradicardia pode promover intoxicações caso a dose tóxica seja ultrapassada. Desta forma, os estudos mais recentes visam avaliar a eficiência dos fármacos analgésicos, com a utilização da menor dose possível na TIVA ou PIVA, visando principalmente a redução da ocorrência de efeitos adversos e garantindo maior segurança a estas infusões analgésicas (CHIAVACCINI: CLAUDE: MEYER, 2017; DUKE, 2013).

Assim, além da eficácia analgésica, os fármacos utilizados na PIVA devem se apresentar seguros ao paciente evitando alterações nos parâmetros hemodinâmicos, cardiopulmonares e hemogasométricos. A monitoração hemodinâmica e da oxigenação tecidual tem sua importância como guia de terapia dos pacientes veterinários, principalmente aqueles em estado crítico, que experimentam estímulos algícos intensos (HASKINS et al., 2005). Neste sentido, o débito cardíaco é um dos parâmetros hemodinâmicos mais importantes pois está relacionado com a demanda e a oferta de oxigênio aos tecidos e deve sofrer a menor influência farmacológica possível. Desta forma, e por esta importância, a estimativa no débito cardíaco torna-se essencial na monitoração hemodinâmica do paciente crítico que não tolera bem grandes alterações fisiológicas decorrentes de estímulo algíco (GARCIA et al., 2011; SILVA et al., 2013).

Para monitoração hemodinâmica, desde 1970, o método de eleição (padrão ouro) na medicina e de maior acurácia para aferição do DC é pela inserção de um cateter arterial pulmonar ou cateter de Swan-Ganz, conhecido como método de termodiluição. Para aplicar esta técnica torna-se necessário a inserção de um cateter pelas veias jugulares ou femorais até a artéria pulmonar, confirmada pelas ondas características de pulso. Porém devido ao seu alto custo, alto grau de invasibilidade, com risco de promover arritmias e infecções sistêmicas, a técnica acaba por ser dificultosa na prática hospitalar e outros métodos alternativos para determinação do DC podem ser utilizados, como a calorimetria indireta (GARCIA et al., 2011). A calorimetria indireta fornece por

meio da análise inspirada e expirada do ar pelo paciente os valores de consumo de oxigênio, produção de gás carbônico, coeficiente respiratório e gasto energético real, podendo ser utilizado com sucesso para monitoração de pacientes críticos. Além disso, o fornecimento do consumo de oxigênio possibilita a utilização do método de Fick para determinação do DC de forma minimamente invasiva (MARTINS et al., 2008). Desta forma, por meio de uma monitoração minimamente invasiva, baseada na utilização da calorimetria indireta, objetivou-se avaliar segurança de diferentes infusões contínuas analgésicas, bem como sua influência sobre a redução no requerimento de agente inalatório isoflurano no período transoperatório de cadelas submetidas a mastectomia total unilateral, além de avaliar a eficácia analgésica destas infusões no período trans e pós-operatório com o auxílio da EVA e da GCMPS, por meio de um avaliador experiente.

### 3.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

O aumento na expectativa de vida dos animais de companhia, associado ao aumento nos índices de neoplasias nos pacientes veterinários, principalmente neoplasias mamárias, cujo tratamento baseia-se no procedimento cirúrgico, desafia o médico veterinário anestesta a desenvolver protocolos anestésicos e analgésicos seguros e eficazes para garantir segurança e conforto durante o período transanestésico e bem-estar no período pós-operatório. Muitos protocolos anestésicos e analgésicos têm sido utilizados na rotina clínica de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas, no entanto, poucos são os estudos que referenciam todas as alterações hemodinâmicas e metabólicas desses protocolos. Neste contexto, devido à escassa literatura no que concerne aos efeitos analgésicos, bem como as principais alterações hemodinâmicas por meio de uma monitoração invasiva durante as infusões de diferentes fármacos utilizados usualmente na rotina clínica oncológica, deseja-se avaliar a aplicabilidade da calorimetria indireta em relação à segurança das infusões propostas no estudo, bem como a eficiência analgésica destas respectivas infusões em cadelas submetidas ao procedimento de mastectomia unilateral total.

### 3.3 HIPÓTESES

A infusão analgésica de dexmedetomidina associada a morfina, cetamina e lidocaína sem vasoconstritor, reduzirá o requerimento de isoflurano no período transoperatório, bem como diminuirá o requerimento de resgates analgésicos trans e pós-operatórios em relação as demais infusões do estudo, produzindo, no entanto, diminuição do débito cardíaco no período transoperatório.

A infusão analgésica de morfina, lidocaína sem vasoconstritor e cetamina, promoverá analgesia adequada no período trans e pós-operatório e será a infusão que promoverá maior estabilidade dos parâmetros cardiovasculares e demonstrar-se-á a infusão mais segura em relação aos demais grupos do estudo.

A infusão contínua de dexmedetomidina isolada promoverá analgesia satisfatória no período trans e pós-operatório, reduzirá o requerimento de isoflurano no período transoperatório, e demonstrar-se-á segura em relação aos parâmetros cardiovasculares.

Os animais que receberem infusão analgésica de dexmedetomidina isolada ou associada a morfina, lidocaína sem vasoconstritor e cetamina irão apresentar maior resistência vascular sistêmica, com menores valores de débito e índice cardíaco em relação aos demais grupos de estudo.

O consumo e a taxa de extração de oxigênio serão menores nos animais que receberem infusão analgésica de dexmedetomidina associada a cetamina, morfina e lidocaína sem vasoconstritor em relação aos demais grupos de estudo.

Os animais que receberem infusão contínua de solução salina, necessitarão maior requerimento de isoflurano para manutenção do plano de anestesia, bem como, apresentarão maior necessidade de resgates analgésicos no período trans e pós-operatórios e apresentarão maiores valores para o débito cardíaco e para o consumo de oxigênio quando comparados aos demais grupos do estudo.

### 3.4 OBJETIVO GERAL

Objetiva-se quantificar o requerimento de anestésico geral inalatório (isoflurano) durante a infusão contínua transoperatória de diferentes tratamentos, bem como avaliar a segurança, baseado na monitoração do DC pelo método de Fick e pelas demais variáveis hemodinâmicas, além de avaliar a eficácia analgésica trans e pós-operatória destas infusões em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total.

### 3.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o débito cardíaco pelo método de Fick, com uso do sangue venoso central, utilizando-se os valores médios de hemoglobina arterial e venosa central com fator de correção de 0,58 e 0,71 para animais normotensos e em ventilação espontânea; e animais normotensos e em ventilação mecânica respectivamente.

Utilizar os valores de consumo de oxigênio fornecidos diretamente pelo aparelho de calorimetria indireta para o cálculo do débito cardíaco pelo método de Fick.

Avaliar o requerimento do agente inalatório, isoflurano, no período transoperatório baseado no plano de anestesia adequado (globo ocular rotacionado, reflexos palpebrais lateral e medial ausentes, ausência de tônus mandibular e ausência de reflexo de deglutição), durante a infusão dos diferentes tratamentos.

Avaliar a segurança por meio da determinação do débito cardíaco e das demais variáveis hemodinâmicas e a eficácia por meio da avaliação analgésica trans e pós-operatória das diferentes infusões em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral.

Avaliar a perfusão e oxigenação tecidual por meio da avaliação da saturação venosa central de oxigênio ( $S_{vc}O_2$ ) e pela taxa de extração de oxigênio ( $EO_2$ ).

Avaliar o grau de sedação pós-operatória com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. 2010.

Avaliar a analgesia pós-operatória por meio da utilização da Escala Analógica Visual e a Escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas tratadas no período transoperatório com diferentes infusões, submetidas à mastectomia unilateral total.

### 3.6 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade de Origem (CEUA) sob protocolo 1554080317. Foram utilizadas 28 cadelas, sem raça definida (SRD), peso médio de  $15,1 \pm 11,3$  kg, idade de  $8,6 \pm 3$  anos, hígidas (avaliadas clinicamente e laboratorialmente, previamente ao estudo, através de hemograma [eritrócitos, volume globular, volume globular médio, concentração de hemoglobina globular média, proteína sérica total e plaquetas] e perfil bioquímico [ureia, creatinina, alaninoaminotransferase (ALT) e albumina]). Como critério de exclusão, além destes exames, os animais foram submetidos a outros exames como eletrocardiografia para avaliação cardíaca; raios-X de tórax para descartar metástase pulmonar e clinicamente deveriam estar sem ulceração da massa tumoral além de apresentar comportamento dócil.

Estes animais eram provenientes da rotina clínico cirúrgica do Hospital de Clínica Veterinária (HCV) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Município de Lages-SC e somente foram incluídos no estudo mediante autorização dos tutores através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I). Os animais passaram por um período de ambientação de 24 horas, sendo mantidos em ambiente hospitalar durante todo o período do ensaio (canil) em gaiolas



individuais, e mantidos a luz natural e temperatura ambiente, recebendo ração comercial premium 2 vezes ao dia e água “*ad libidum*”. No dia anterior ao estudo as cadelas foram avaliadas, em relação ao seu comportamento e nível de dor por meio da Escala Analógica Visual (EVA) (Anexo IV) e Escala de dor Composta de Glasgow (GCMPS) (Anexo V), além da avaliação da sedação com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. 2010 (Anexo II), por meio de um avaliador experiente, o qual não teve acesso aos tratamentos que os animais foram submetidos posteriormente. Em ato contínuo os animais foram submetidos à jejum sólido de 12 horas e hídrico de seis horas antes do procedimento cirúrgico. Ainda no dia anterior do estudo, os animais eram submetidos à tricotomia da região do antebraço; do membro pélvico correspondente à região da artéria metatarsiana; e da região ventral ao tórax e abdômen correspondentes a área cirúrgica, além da tricotomia da região das veias jugulares direita e esquerda.

No dia da cirurgia, após antisepsia criteriosa realizou-se o acesso das duas veias cefálicas com cateter compatível ao tamanho do animal e em seguida procedeu-se a indução da anestesia geral com propofol, dose efeito por via intravenosa, intubados com sonda endotraqueal de tamanho compatível com o animal e mantidos sob anestesia geral inalatória com isoflurano à 1,4 V%, sob ventilação espontânea utilizando como gás diluente o oxigênio à 40% (FiO<sub>2</sub> 0,4) ao fluxo total de 50 mL/Kg/min. Em ato contínuo realizou-se o acesso à artéria metatarsiana com cateter 22G acopladas ao adaptador PRN, conectadas a uma linha de base ao nível do coração e esta conectada ao Monitor Multiparamétrico (GE B650– Datex Ohmeda) para avaliação das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), bem como para coleta de sangue para análises hemogasométricas, (coletou-se uma amostra descartada contendo 1 mL de sangue arterial, seguido da coleta de 0,6 mL de sangue arterial para posterior análise hemogasométrica, sendo na sequência readministrado ao animal a amostra descartada) a viabilidade do acesso arterial foi mantida por meio da administração de 1 mL de solução heparinizada ao final de cada coleta hemogasométrica. As amostras hemogasométricas foram coletadas em seringas de 1 mL, previamente heparinizadas com heparina sódica e analisadas pelo aparelho de hemogasometria (COBAS b 121). Na sequência foi realizado antisepsia criteriosa da região da veia jugular direita para posterior bloqueio anestésico local com lidocaína sem vasoconstritor à 2% na região de acesso da veia jugular para inserção de um cateter periférico número 18 G para posterior aferição da pressão venosa central. Ao final do período de instrumentação, os animais permaneceram em 1 CAM de isoflurano (monitoração por meio do analisador de gases acoplado ao monitor multiparamétrico (GE B650– Datex Ohmeda), com valores

mínimos aceitáveis de PAM de 60 mmHg, com fração inspirada de oxigênio de 40% (FiO<sub>2</sub> 0,4) sob ventilação espontânea. Após este período de instrumentação (15 min) os parâmetros foram avaliados, conforme descritos a seguir, correspondendo ao momento basal (M-15). Na sequência o isoflurano foi suspenso, esperando-se desta forma o animal extubar e em seguida deu-se sequência aos protocolos descritos adiante.

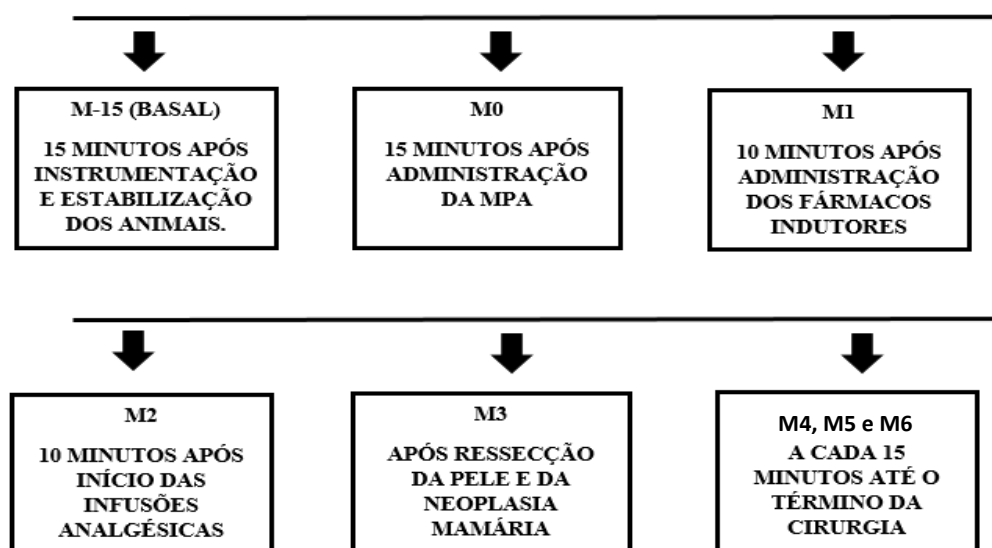
Após avaliação dos parâmetros basais os animais foram alocados aleatoriamente em quatro grupos (n=7 cada): Grupo morfina/lidocaína/cetamina (**GMLK**): receberam como medicação pré-anestésica dexmedetomidina (Orion Pharma, Espoo, Finlândia; Zoetis, Campinas/SP, Brasil) e morfina (Cristália, Itapira/SP, Brasil) nas doses de 5 µg/kg e 0,5 mg/kg pela via intramuscular. Após 15 minutos os parâmetros eram novamente avaliados, e administrou-se o agente indutor pela via intravenosa com cetamina [5%] (Cristália, Itapira/SP, Brasil) associado ao propofol (Cristália, Itapira/SP, Brasil) ambos na dose de 2 mg/kg. Após a indução e intubação esses animais foram submetidos à anestesia inalatória com isoflurano (Cristália, Itapira/SP, Brasil) de forma dose-dependente, mantidos sob ventilação controlada ciclada à pressão de 12 cm H<sub>2</sub>O, *f* (frequência respiratória) ajustada para manutenção da normocapnia, relação inspiração/expiração 1:2, e após 10 minutos os parâmetros foram mensurados novamente. Posteriormente administrou-se na forma de *bolus* lidocaína sem vasoconstritor (S/V) (Hipolabor Farmacêutica LTDA, Sabará/MG, Brasil) na dose de 1,5 mg/kg pela via intravenosa, iniciando imediatamente as infusões contínuas analgésicas de cetamina, lidocaína e morfina nas doses de 10 µg/kg/min; 50 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min, respectivamente pela via intravenosa, a qual foi mantida durante todo o período transoperatório; Grupo dexmedetomidina/morfina/lidocaína/cetamina (**GDMLK**): receberam como medicação pré-anestésica dexmedetomidina e morfina nas doses de 5 µg/kg e 0,5 mg/kg pela via intramuscular. Após 15 minutos os parâmetros foram novamente avaliados, e administrado o agente indutor pela via intravenosa com cetamina associado ao propofol ambos na dose de 2 mg/kg. Após a indução e intubação esses animais foram submetidos a anestesia inalatória e ventilação controlada como descrito para o grupo anterior, após 10 minutos os parâmetros eram novamente mensurados. Posteriormente administrou-se na forma de *bolus* lidocaína S/V na dose 1,5 mg/kg pela via intravenosa, iniciando imediatamente as infusões contínuas analgésicas de dexmedetomidina, cetamina, lidocaína e morfina nas doses de 0,016 µg/kg/min; 10 µg/kg/min; 50 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min, respectivamente pela via intravenosa, a qual foi mantida durante todo o período transoperatório; Grupo dexmedetomidina (**GD**): receberam como medicação pré-anestésica dexmedetomidina e morfina nas doses de 5 µg/kg e 0,5 mg/kg pela via intramuscular e após 15

minutos avaliou-se os parâmetros novamente. Então, administrou-se como agente de indução da anestesia o propofol na dose de 2 mg/kg. Após a indução e intubação esses animais foram submetidos à anestesia inalatória com isoflurano e ventilação controlada da mesma forma como descrito para os demais grupos, após 10 minutos os parâmetros eram novamente mensurados. Posteriormente administrou-se na forma de *bolus* 1 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% (mimetizando o volume de lidocaína S/V que foi administrado no GMLK e GDMLK) pela via intravenosa, iniciando imediatamente a infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 0,016 µg/kg/min, pela via intravenosa, durante todo o período transoperatório; Grupo controle (GC): receberam como medicação pré-anestésica dexmedetomidina e morfina nas doses de 5 µg/kg e 0,5 mg/kg pela via intramuscular e após 15 minutos os parâmetros foram avaliados novamente. Então, administrou-se como agente de indução da anestesia o propofol na dose de 2 mg/kg. Após a indução e intubação esses animais eram submetidos à anestesia inalatória com isoflurano e ventilação controlada da mesma forma como descrito para os demais grupos, após 10 minutos os parâmetros foram novamente mensurados. Posteriormente administrou-se na forma de *bolus* 1 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% (mimetizando o volume de lidocaína S/V que foi administrado no GMLK e GDMLK) pela via intravenosa, iniciando imediatamente a infusão contínua de solução salina na taxa de 5 mL/kg/h, pela via intravenosa, durante todo o período transoperatório.

Para preparar as infusões analgésicas calculou-se a taxa de infusão para cada um dos respectivos fármacos que foram usados no estudo. Desta forma obteve-se o volume a ser administrado por hora de cada fármaco isolado. Após multiplicou-se este valor por 2 (considerando um tempo máximo de duas horas de infusão analgésica transoperatória) correspondendo ao tempo total de infusão transoperatória. Este volume final foi adicionado a uma seringa de 60 mL, a qual foi completada com solução fisiológica 0,9% para compor os 60 mL. Desta forma administrou-se com o auxílio de uma bomba de seringa (Samtronic ST 6000), a quantidade de 30 mL/hora desta infusão analgésica. O volume final da solução foi padronizado em todos os grupos, para que as avaliações de todos os parâmetros fossem realizadas sem conhecimento do tratamento administrado.

Os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico de mastectomia total unilateral realizado sempre pelo mesmo cirurgião experiente, sendo que a cirurgia se iniciava 10 minutos após o início das infusões contínuas.

Os momentos de avaliação transoperatória deram-se da seguinte forma:



Os parâmetros avaliados foram: frequência cardíaca (FC) realizada em batimentos por minuto (bpm), através da leitura em monitor multiparamétrico e saturação periférica da oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) em porcentagem (%) obtida por oximetria de pulso; a pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e a diastólica (PAD) obtida em mm/Hg através de aferição direta com o auxílio do monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi deixado na altura do átrio direito, e conectado ao cateter inserido na artéria metatarsiana; pressão venosa central (PVC) obtida em mm/Hg com auxílio de monitor multiparamétrico com sensor conectado ao cateter periférico inserido na veia jugular direita; a frequência respiratória (*f*), em movimentos respiratórios por minuto (mpm) ajustada no ventilador, conforme descrito anteriormente, para a manutenção da PaCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg; a concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) em mmHg e a fração expirada de isoflurano (FeISO) em porcentagem (%), avaliadas através da leitura direta no monitor multiparamétrico com módulo analisador de gases acoplado, cujo sensor era adaptado entre a sonda endotraqueal e o sistema do ventilador pulmonar, em um ângulo de 45° conforme indicação no manual do monitor multiparamétrico; a temperatura corporal (TC), obtida em graus Celsius (°C), por meio do termômetro esofágico, cuja leitura foi fornecida pelo monitor multiparamétrico (GE B650–Datex Ohmeda); o gasto calórico indireto (EE), quociente respiratório (RQ), consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e volume de gás carbônico produzido (VCO<sub>2</sub>), avaliados por visualização direta em um monitor multiparamétrico, com um módulo de calorimetria indireta acoplada, com sensor acoplado no filtro de umidade logo após a saída do traqueotubo e avaliados em todos os momentos experimentais. Todos os parâmetros descritos anteriormente foram avaliados com o auxílio do monitor multiparamétrico (GE B650–Datex Ohmeda). Já os parâmetros calculados: débito cardíaco (DC) em L/min, índice

cardíaco (IC) em  $\text{m}^2/\text{L}/\text{min}$ , índice de trabalho ventricular esquerdo (ITVE) em  $\text{Kg}/\text{min}/\text{m}^2$ , índice resistência vascular sistêmica (IRVS) em  $\text{dynes}/\text{sec}/\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ , conteúdo arterial ( $\text{C}_a\text{O}_2$ ) e conteúdo venoso central de oxigênio ( $\text{C}_{\text{vc}}\text{O}_2$ ) em  $\text{g}/\text{dL}$ , oferta de oxigênio ( $\text{DO}_2$ ) em  $\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ , extração de oxigênio ( $\text{EO}_2$ ) em % foram calculados (Anexo III) e avaliados apenas nos seguintes momentos (M-15, M1, M2 e M4) em relação as demais parâmetros que foram avaliados ainda nos momentos M0 e M5. Para a variável débito cardíaco, após sua obtenção pelo método de Fick, aplicou-se o fator de correção desenvolvido no capítulo I, aonde multiplicou-se o valor de DC por 0,58 no momento basal (M-15) e por 0,71 nos demais momentos de avaliação. O fator de correção 0,58 corresponde a superestimação do DC obtido pelo método de Fick em relação a termodiluição em cães normotensos e ventilação espontânea; e o fator de 0,71 a superestimação do DC pelo método de Fick em relação a termodiluição em cães normotensos sob ventilação mecânica.

Os demais parâmetros avaliados foram: a hemogasometria arterial realizada por meio da colheita de sangue através de cateter posicionado na artéria metatarsiana sempre com retirada de 1 mL de descarte para cada coleta, e após coletado 0,6 mL de sangue arterial em seringa previamente heparinizadas com heparina sódica. Após a coleta, o sangue era homogeneizado, as bolhas de ar retiradas com cuidado e a seringa ocluída realizando-se análise imediata da amostra no aparelho de hemogasometria (COBAS b 121) o qual forneceu valores referentes à: pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), em mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), em mm/Hg; potencial de hidrogênio (pH); bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), em mEq/L; Déficit ou Excesso de base (DB ou EB), em mEq/L; e saturação de oxihemoglobina ( $\text{SaO}_2$ ), em %, Sódio ( $\text{Na}^+$ ) em mmol/L, Potássio ( $\text{K}^+$ ) mmol/L, Calcio ionizado (iCa) mmol/L, Cloro (Cl) mmol/L e Ânion GAP (AG) mmol/L (os parâmetros avaliados pela hemogasometria foram mensurados nos momentos M-15, M0, M1, M2 e M4). Já para a hemogasometria venosa central, coletou-se a amostra do cateter inserido na veia jugular, retirando-se 1 mL de descarte e então foi coletado 0,6 mL de sangue venoso central, e homogeneizado para avaliação pelo hemogásômetro de forma semelhante ao descrito para a hemogasometria arterial. A hemoglobina (Hb) em  $\text{g}/\text{dL}$ , nos sangues arterial e venoso central também foram avaliadas, nos mesmos momentos da análise hemogasométrica, porém pelo método laboratorial de cianometahemoglobina. Coletava-se 1 mL dos respectivos sangues, após a coleta de 1 mL de sangue descarte.

O requerimento de isoflurano foi avaliado por meio do analisador de gases (módulo de espirometria E-CAIOVX acoplado GE B650), cujo sensor foi adaptado entre a sonda endotraqueal e o sistema do ventilador pulmonar, em um ângulo de  $45^\circ$  conforme indicação no manual do monitor

multiparamétrico. Avaliou-se o requerimento de isoflurano, sempre pelo mesmo anestesista, cego aos tratamentos durante todo período transoperatório. O isoflurano foi fornecido de forma dose dependente e para isso padronizou-se o plano de anestesia adequado, para que na ocorrência de qualquer eventualidade de profundidade ou superficialidade do plano de anestesia, houvesse a possibilidade de diminuir ou aumentar o agente inalatório de manutenção. Considerou-se plano de anestesia adequado quando: o animal apresentasse globo ocular rotacionado; ausência de reflexos palpebrais lateral e medial; ausência de tônus mandibular; e ausência de reflexo de deglutição, avaliado sempre pelo mesmo Médico Veterinário Anestesista, que não estava ciente dos tratamentos administrados ao paciente. O fornecimento de isoflurano iniciava-se em 1,4 V% e aumentava-se ou diminuía-se o agente inalatório em 0,2V% conforme o plano de anestesia demonstrado pelo paciente. O plano de anestesia era avaliado constantemente e não apenas nos momentos de avaliação padronizados, caso houvesse a necessidade de alteração da vaporização do isoflurano, o procedimento cirúrgico não era interrompido. Avaliou-se ainda os tempos (minutos) para: paramentação; realização da cirurgia; e extubação dos animais.

Os resgates transoperatórios foram padronizados da seguinte forma: Analgesia transoperatória: em todos os grupos, caso houvesse aumento de 20% em ambos os parâmetros: frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) comparados com o momento M1, administrava-se 2,5 µg/kg de fentanil (Cristália, Itapira/SP, Brasil), pela via intravenosa, administrando-se um *bolus* a cada 1 minuto até os parâmetros permanecerem dentro dos limites esperados para a espécie, não havendo número limite para a realização dos *bolus*. Hipotensão: quando a PAM apresentasse valores abaixo de 60 mmHg, administrava-se dobutamina (Hypofarma, Ribeirão das Neves/MG, Brasil) na taxa de 5µg/Kg/min, pela via intravenosa.

No pós-operatório os animais foram encaminhados a uma sala de recuperação aquecida e acolchoada. A avaliação do grau de analgesia deu-se por meio da Escala de dor Composta de Glasgow (GCMPS) e da Escala Analógica Visual (EVA) com o auxílio de um avaliador experiente, cego ao estudo. Os resgates analgésicos no pós-operatório foram realizados com morfina na dose de 0,5 mg/kg, pela via intramuscular, após três resgates analgésicos consecutivos e caso os animais necessitassem de um quarto resgate, este foi realizado por meio da administração de acepromazina (Syntec do Brasil LTDA, Cotia/SP, Brasil) e morfina nas doses de 0,02 e 0,3 mg/kg, pela via IM, respectivamente. E se caso os escores de dor permanecessem altos na próxima avaliação algica, administrava-se cetamina e dipirona (Lema Injex, Vespasiano/MG, Brasil) nas doses de 2 e 25 mg/kg também pela via intramuscular, quando a EVA e/ou GCMPS, apresentassem valores iguais ou maiores que 30 e 6

pontos respectivamente. Além do grau de analgesia também se avaliou o grau de sedação destes animais com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. (2010). Os momentos de avaliação deram-se 24 horas após o internamento e antes do procedimento de cirurgia correspondendo ao momento (M0) e no pós-operatória foram: 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas (M2, M4, M6, M8, M12 e M24) respectivamente, após o término do procedimento cirúrgico.

Os animais receberam antibioticoterapia profilática com ampicilina (Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas LTDA, São Paulo/SP, Brasil) na dose de 20 mg/Kg pela via intravenosa e ao término do procedimento cirúrgico receberam meloxicam (Ouro Fino, Cravinhos/SP, Brasil) na dose de 0,2 mg/Kg pela via intravenosa. Após 24 horas de pós-operatório, ao final das avaliações algicas, os animais receberam pela via oral tramadol na dose de 6 mg/Kg, TID, durante 5 dias; cefalexina na dose de 30 mg/Kg, BID, durante 7 dias; e meloxicam 0,1 mg/Kg, SID, durante 3 dias.

Os dados foram analisados pelo software Prisma, sendo submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. Os dados paramétricos foram submetidos à Análise de Variância (One Way ANOVA), seguido pelo teste de Tukey para comparação entre grupos e para comparação entre tempos dentro do mesmo grupo, utilizou-se a Análise de Variância de uma Via com Repetições Múltiplas (One Way RM ANOVA), seguido pelo teste de Dunnet. Para os testes não paramétricos, aplicou-se o teste de Friedman seguido pelo teste de Dunn para comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo e o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para comparação entre grupos. Para a análise da necessidade de dobutamina e do requerimento analgésico trans e pós-operatório realizou-se a análise de sobrevivência pela curva de Kaplan Meyer. Diferença significativa foi considerada quando  $p < 0,05$ .

### 3.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Objetivando maior fidedignidade de resultados, optou-se pela padronização e homogeneidade dos animais e desta forma é possível observar que não houve diferenças estatísticas significativas para peso e idade (Tabela 20). Também não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos para o tempo de paramentação (Tabela 20), o qual baseava-se em: estabilizar o plano de anestesia, acoplar todo sistema de monitoração, além da realização dos acessos venosos e arteriais e para o tempo de realização da cirurgia (Tabela 20), realizada sempre por um cirurgião experiente cego aos tratamentos. Já, em relação ao tempo de extubação (Tabela 20), este apresentou-se consideravelmente maior para o GDMLK, apresentando diferença estatística significativa em relação aos demais grupos.

É possível afirmar que devido à maior associação farmacológica neste grupo, e conseqüentemente maior efeito cumulativo, associado ainda a hipotermia que estes animais apresentavam ao final da cirurgia acabou resultando em maior tempo para que a extubação pudesse ser realizada com segurança. Valores semelhantes para o tempo de extubação foram observados por Wendt-Homickle & Snyder, (2016), os quais detectaram um tempo médio de  $26 \pm 18$  minutos para que a extubação fosse realizada após a realização de procedimentos cirúrgicos ortopédicos em cães, com tempo médio de cirurgia de  $152 \pm 37$  minutos e temperatura ao final da cirurgia de  $37,1^\circ\text{C}$ , submetidos a infusão contínua transoperatória de morfina, lidocaína e cetamina (MLK), nas doses semelhantes ao presente estudo.

Tabela 20: Valores médios e desvio padrão para peso (quilograma), idade (anos), tempo de paramentação (minutos), tempo de cirurgia (minutos) e tempo para extubação (minutos) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

<b>Parâmetros</b>	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>Peso (kg)</b>	12 $\pm$ 4	15,3 $\pm$ 14,7	21,3 $\pm$ 12,1	15 $\pm$ 10,37
<b>Idade (anos)</b>	8,1 $\pm$ 2,9	9,4 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3,5	9 $\pm$ 1
<b>Tempo de Paramentação (minutos)</b>	20 $\pm$ 4	20 $\pm$ 6	20 $\pm$ 2	22 $\pm$ 3
<b>Tempo de Cirurgia (minutos)</b>	61 $\pm$ 17	78 $\pm$ 23	71 $\pm$ 18	63 $\pm$ 16
<b>Tempo de extubação (minutos)</b>	11 $\pm$ 5 a	17 $\pm$ 8 ab	16 $\pm$ 11 ab	26 $\pm$ 11 b

a-b –Letras minúsculas na coluna, indicam diferença estatística entre os grupos após teste de ONE WAY ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Outra preocupação metodológica foi adicionar ao estudo apenas animais hígdidos do ponto de vista clínico e laboratorial (Tabela 21) que não apresentassem outras alterações a não ser apenas a neoplasia mamária que foi o foco do estudo, classificados como ASA II. Os animais foram submetidos ainda ao exame radiográfico de tórax para descartar metástase pulmonar e ao exame eletrocardiográfico para descartar alteração de ritmo e doença cardíaca. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos para os exames laboratoriais solicitados, indicando desta forma integridade dos sistemas de metabolização e excreção medicamentosa, não interferindo nos resultados relacionados ao tempo de extubação nos diferentes grupos.



Tabela 21: Valores médios e desvio padrão de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ), volume globular (VG em %), proteína total sérica (PPT em g/dL), plaquetas ( $\times 10^3 \mu\text{L}$ ), leucócitos ( $/\mu\text{L}$ ), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), alaninaminotransferase (ALT em UI/dL) e albumina (g/dL) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

Parâmetros	GC	GD	GMLK	GDMLK
<b>Eritrócitos (<math>\times 10^6/\mu\text{L}</math>)</b>	6,3 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 1	5,9 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,7
<b>VG (%)</b>	46,7 $\pm$ 8,3	44,7 $\pm$ 7,5	40,7 $\pm$ 5,8	46,7 $\pm$ 6
<b>VGM (%)</b>	73,6 $\pm$ 4	70 $\pm$ 5,1	69 $\pm$ 5,3	70,4 $\pm$ 2,5
<b>CHGM (%)</b>	32,5 $\pm$ 0,8	33,3 $\pm$ 1,8	33,2 $\pm$ 0,9	33 $\pm$ 1,3
<b>PPT (g/dL)</b>	6,8 $\pm$ 0,24	6,8 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,4
<b>Plaquetas (<math>\times 10^3 \mu\text{L}</math>)</b>	432 $\pm$ 188	376 $\pm$ 109	320 $\pm$ 65	473 $\pm$ 102
<b>Leucócitos (<math>/\mu\text{L}</math>)</b>	10483 $\pm$ 3997	8831 $\pm$ 3155	10556 $\pm$ 1939	11364 $\pm$ 3826
<b>Ureia (mg/dL)</b>	41,3 $\pm$ 19,6	29,4 $\pm$ 4,3	30,9 $\pm$ 9,5	26,3 $\pm$ 10,2
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,84 $\pm$ 0,17	0,84 $\pm$ 0,27	0,87 $\pm$ 0,38	0,83 $\pm$ 0,17
<b>ALT (UI/dL)</b>	41,4 $\pm$ 14,3	33,4 $\pm$ 15	44,6 $\pm$ 22,6	40 $\pm$ 11
<b>Albumina (g/dL)</b>	2,92 $\pm$ 0,41	2,76 $\pm$ 0,31	2,53 $\pm$ 0,72	3,1 $\pm$ 0,6

Em relação a FC (Tabela 22), após 15 minutos da administração da medicação pré-anestésica (MPA) com dexmedetomidina e morfina, observaram-se menores valores para todos os grupos em relação ao momento basal, com uma diminuição de 58,7%, 36,2%, 50% e 62,4% para o GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente, em M0. Já em M2 e M5, momentos estes, correspondentes ao procedimento de mastectomia total unilateral a FC ainda se apresentou menor que o momento basal com uma porcentagem de 49,2%, 42,7%, 31,8% e 44,2% para o GC, GD, GMLK e GDMLK em M2 e de 56,3%, 53,6%, 31,8% e 56,4% para GC, GD, GMLK e GDMLK em M5. É possível verificar que a FC cardíaca se manteve menor nos grupos GC, GD e GDMLK em relação ao GMLK durante todos os momentos de avaliação. A bradicardia observada está relacionada à dexmedetomidina no protocolo de anestesia, que atua de forma dose dependente por meio da diminuição da liberação da noradrenalina pelos receptores alfa dois pré-sinápticos, diminuindo assim o sinal simpático, além de diminuir a sensibilidade barorreceptora e aumentar a atividade vagal (AFONSO & REIS, 2012). O GC diferente dos demais grupos de estudo não recebeu infusão contínua de nenhum fármaco durante o período transoperatório e desta forma a bradicardia que ocorreu deve-se principalmente à dexmedetomidina administrada na MPA. Cesare et al. (2017) citam que a dexmedetomidina quando administrada pela via intramuscular na dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  em cães, apresenta tempo de meia vida de 94 minutos corroborando com o presente estudo, pois, entre a administração da MPA e o final da cirurgia, o tempo médio total foi próximo de 100 minutos e desta forma a dexmedetomidina estava atuando ainda de forma significativa no GC. Já em relação ao GDMLK os menores valores

observados devem-se a sobreposição dos efeitos da dexmedetomidina sobre a cetamina, que não foi capaz de manter elevado este parâmetro, diferente do observado em GMLK que manteve a FC discretamente maior, devido a atividade simpatomimética da cetamina e pela sua atuação sobre o sistema vascular por meio da atenuação da função de barorreceptores pela alteração da função de receptores NMDA, propiciando ainda a liberação de noradrenalina por meio da inibição da receptação de catecolaminas, tanto em nível central como periférico (ALMEIDA et al., 2013). Gutierrez-Blanco et al. (2013) também observaram uma diminuição média de 35% para a FC em cães submetidos a ovariossalpingohisterectomia eletiva, durante a infusão contínua transoperatória de cetamina, dexmedetomidina e lidocaína nas taxas de 40 µg/kg/min, 3 µg/kg/h e 100µg/kg/min, respectivamente em relação aos animais que receberam a infusão contínua isolada de cetamina na taxa de 40 µg/kg/min. Moran-Munoz et al. (2017) também detectaram em cães, após 45 minutos de infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 2 µg/kg/h uma queda da FC de 47% em relação ao momento basal e de 40,8% quando comparada ao final dos 45 minutos da infusão contínua de lidocaína isolada na taxa de 100µg/kg/min.

Na avaliação da PAS, PAM e PAD (Tabela 22) é possível observar diferença estatística em relação ao momento basal (M-15) apenas em M0 para todos os grupos, momento este, correspondente a 15 minutos após a administração da MPA com dexmedetomidina e morfina nas doses de 5 µg/kg e 0,5 mg/kg, respectivamente. O incremento na PAS; PAM e PAD foram de 21,3%, 21,9%, 28,3% e 28,1%; 30,9%, 27,1%, 35,3% e 41,6%; e de 40,9%, 21,2%, 29,4% e 43,5% para o GC, GD, GMLK e GDMLK, respectivamente. É importante ressaltar que em M0 os animais estavam sob a influência apenas da MPA, que foi igual para todos os grupos, sem interferência das infusões contínuas que começaram a ser infundidas apenas em M2. Este aumento nas respectivas pressões arteriais justifica-se pela administração de dexmedetomidina na MPA, caracterizada por promover aumento transitório inicial desta variável. A dexmedetomidina promove aumento da pressão arterial de forma dose dependente, por meio da sua atuação nos receptores alfa dois pós-sinápticos, promovendo considerável vasoconstrição (AFONSO & REIS, 2012; PASCOE, 2015). Kuusela et al. (2000) ao avaliarem os efeitos farmacocinéticos da dexmedetomidina na dose de 10 µg/kg administrada na forma de *bolus* único em cães, observaram resultados semelhantes para a PAS e PAD as quais aumentaram em 21% e 40% respectivamente em relação ao momento basal, retornando aos valores normais após 30 minutos da administração do fármaco. Pascoe (2015) avaliou duas doses de infusão contínua de dexmedetomidina em cães e concluiu que ao administrar na forma de *bolus* a dexmedetomidina na dose de 0,5 µg/kg, seguida da infusão contínua na taxa de 0,5 µg/kg/h durante

180 minutos não houve influência sobre a pressão arterial sistólica e diastólica, permanecendo dentro dos limites de referência para a espécie, porém ao alterar a dose do *bolus* para 3 µg/kg, seguido da infusão contínua de 3 µg/kg/h, observou a ocorrência de hipertensão nos primeiros 10 minutos do início da infusão, mantendo-se esta hipertensão durante os 180 minutos de avaliação. Quirós-Carmona et al. (2014) também avaliaram duas doses de dexmedetomidina durante 90 minutos de infusão contínua em cães e observaram que ao administrar na forma de bolus 1 µg/kg seguido da infusão contínua de 1 µg/kg/h, correspondendo a dose baixa deste fármaco, não houve influência sobre a PAS, PAM e PAD. Já ao administrar na forma de bolus 2 µg/kg, seguido da infusão de 2 µg/kg/h, correspondendo a dose alta deste fármaco, observaram pequena influência no incremento das respectivas pressões em relação ao momento basal e em relação a administração da dose baixa padronizada, indicando segurança das respectivas doses sobre a variável PA. Nos demais momentos de avaliação do presente estudo não houve diferença estatística em relação ao momento basal e nem entre os grupos para a PAS, PAM e PAD as quais mantiveram-se dentro dos limites de referência para cães, indicando normotensão. Cabe salientar que após M2 teve início a infusão contínua dos respectivos tratamentos e os grupos GMLK e GDMLK receberam cetamina por meio da infusão contínua com os demais fármacos, porém não apresentaram maiores valores para este parâmetro em relação aos demais grupos que não a receberam no mesmo período. A Cetamina é conhecida por promover atividade simpatomimética, resultando no aumento da frequência cardíaca, débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica por meio da vasoconstrição que resultaria no aumento da PA (HONSHO et al., 2004), porém este efeito farmacológico não foi evidenciado sobre esta variável.

Sobre o requerimento transoperatório com dobutamina (Gráfico 25) é possível observar que apenas 1 animal do GMLK e do GDMLK necessitaram do respectivo fármaco entre os momentos M1 e M5. Porém na análise de sobrevivência da curva de Kaplan Meyer não houve diferença significativa para a ocorrência destes resgates. A necessidade transoperatória de dobutamina, deve-se principalmente aos efeitos farmacológicos dos analgésicos administrados por meio da infusão contínua que apresentaram efeito cumulativo no organismo, promovendo um plano anestésico relativamente profundo, que resultou na diminuição da PA. Desta forma, estes resultados não devem ser atribuídos ao isoflurano, visto que, seu fornecimento foi dose efeito e o seu requerimento reduziu consideravelmente nestes grupos. A pressão arterial depende diretamente do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular sistêmica (RVS), no presente estudo à medida que o DC diminuiu significativamente até o final do procedimento cirúrgico, houve um incremento considerável na RVS para preservar a PA e garantir adequada perfusão e oxigenação aos tecidos, o que nestes dois animais

provavelmente não foi suficiente. A cetamina administrada no período transoperatório não foi suficiente para impedir os efeitos depressores em GMLK e GDMLK, fato este, atribuído principalmente ao maior número de fármacos depressores, pelos diversos mecanismos envolvidos e pelas doses utilizadas, que culminaram com a ocorrência de hipotensão. Optou-se pela dobutamina, pois este fármaco apresenta características inotrópicas positivas, aumentando a força de contratilidade cardíaca, atuando em receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , além de receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. A dose indicada é de 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  (HOFMEISTER; KEENAN; EGGER, 2005). Sua utilização baseia-se na correção de quadros hipotensores desencadeados por agentes anestésicos, situações de choque séptico ou em pacientes com alterações cardíacas pré-estabelecidas (HOLLENBERG, 2011).

Em relação a PVC (Tabela 22) foram observadas diferenças significativas apenas em M0 para o GD e GDMLK, os quais apresentaram maiores valores em relação a M-15. Os valores da PVC permaneceram constantes durante os períodos de avaliação e em todos os momentos dentro dos limites de referência, que segundo Haskins et al. (2005) podem variar de zero a 5 mmHg. A PVC baseia-se na pressão de enchimento do ventrículo direito e representa a medida da capacidade relativa do coração em bombear o sangue venoso, sofrendo influência direta do índice cardíaco e sistólico que a medida que diminuem, aumentam os valores de PVC. Aguiar et al. (2004) citam que a PVC pode sofrer influência de quatro determinantes básicos: pressão intratorácica, volume intravascular, função ventricular direita e tono venoso. Valores semelhantes para PVC foram observados por Moran-Munoz et al. (2017) após 45 minutos da infusão contínua de dexmedetomidina isolada na taxa de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ou associada a lidocaína s/v na taxa de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em cães. De encontro ao presente estudo, Pascoe (2015) observou maiores valores para a PVC em cães, após a infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante 180 minutos e ao infundir dexmedetomidina na taxa de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  estes valores foram consideravelmente maiores em relação ao momento basal, chegando a valores de 11 mmHg, já nos primeiros 10 minutos da infusão farmacológica.

A T°C (Tabela 22) comportou-se de forma semelhante para todos os grupos de estudo, diminuindo gradativamente e ocasionado hipotermia durante todo o tempo de anestesia. Houve diferença estatística significativa para os grupos entre M1 a M5 em relação a M-15, sem diferença estatística entre os grupos. Soares, Cardoso & Junior, (2015) citam que os procedimentos anestésicos reduzem a temperatura corporal de forma tempo dependente, abolindo respostas fisiológicas termorreguladoras, como os tremores musculares. Associado a isto a anestesia geral promove depressão do centro termorregulador e dos mecanismos compensatórios à hipotermia, inibindo o tônus autonômico, bloqueando receptores beta adrenérgicos e reduzindo a produção de calor pelo

metabolismo. Ganem, (2004) expõe que outros fatores predisponentes a hipotermia são a diminuição do metabolismo pelos anestésicos, exposição do paciente a sala cirúrgica fria e a exposição da cavidade por meio das cirurgias, que neste caso foi de mastectomia total unilateral, resultando em extensa área cirúrgica. Os achados do presente estudo corroboram ainda com os observados por Belmonte et al. (2013), durante a infusão contínua de cetamina, lidocaína e fentanil, nas taxas de 10 µg/kg/min, 50 µg/kg/min e 0,03 µg/kg/min, em cães submetidos à artroscopia de joelho.

Sobre o fornecimento do agente inalatório isoflurano (Tabela 22; Gráfico 26) foi possível observar um menor requerimento, com diferença estatística em M2, M3, M4 e M5, correspondendo ao momento da cirurgia em relação ao momento basal. A diminuição da necessidade de isoflurano foi considerável à medida que o tempo de cirurgia evoluiu, sendo de 23,6%, 29,8%, 51,3% e 45,6% para o GC; 44,4%, 45,1%, 62,5% e 60% em GD; 44,4%, 55,5%, 56,3% e 60% no GMLK; e de 33,9, 52%, 71,2% e 73,2% para GDMLK. A vaporização com isoflurano diminuiu de forma semelhante entre os grupos, com os menores valores observados ao final do procedimento cirúrgico em relação aos demais momentos de avaliação. O menor requerimento de isoflurano ocorreu em M4 e M5 em GDMLK possivelmente pela maior combinação de fármacos analgésicos e seus efeitos hipnóticos, promovendo assim maior depressão do SNC, com menor necessidade de isoflurano para que o plano de anestesia fosse mantido. É importante ressaltar que o requerimento de isoflurano em GC foi maior para a manutenção do plano de anestesia e relação aos demais grupos do estudo, mesmo assim, observou-se uma redução em M4 de 51,3% em relação ao momento basal para este grupo. Este fato justifica-se pelos efeitos da dexmedetomidina associada a morfina na medicação pré-anestésica, que atuou reduzindo os escores de dor no período transoperatório, diminuindo o requerimento de isoflurano para a manutenção do adequado plano de anestesia para a realização do procedimento de mastectomia total unilateral, pois, segundo Cesare et al. (2017) neste momento da cirurgia a dexmedetomidina ainda estaria acima do seu tempo de meia vida.

Além da influência direta dos fármacos administrados nas infusões contínuas sobre o requerimento de isoflurano, sugere-se ainda que a diminuição do agente inalatório se deve também ao fentanil administrado na forma de *bolus* no transoperatório para os resgates analgésicos. É importante ressaltar que foram poucos os resgates realizados com fentanil (Tabela 23; Gráfico 27), ocorrendo principalmente entre M3 e M4, momentos estes onde observaram-se os menores requerimentos de isoflurano, sendo realizados apenas no GC, GD e GMLK com uma dose de 2,5 µg/kg, considerada relativamente baixa, porém suficientes para influenciar no plano de anestesia destes animais. Muir et al. (2003) avaliaram a infusão contínua isolada de morfina, cetamina e

lidocaína nas taxas de 3,3 µg/kg/min, 10 µg/kg/min e 50 µg/kg/min respectivamente ou de suas associações nas mesmas doses compondo o MLK (morfina, lidocaína e cetamina) durante 120 minutos e observaram uma diminuição no requerimento de isoflurano em cães quando submetidos ao estímulo elétrico de 48% para a infusão contínua de morfina; 29% para a lidocaína e 25% para a cetamina e quando combinadas o menor requerimento foi de 45% para o MLK. Já Aguado et al. (2011) avaliaram a concentração alveolar mínima do isoflurano em cães tratados com solução salina ou MLK (morfina, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina), infundidas durante 15 minutos antes do estímulo de incisão de pele e observaram que os animais do grupo controle, MLK e FLK necessitaram uma menor vaporização de isoflurano de 30%, 45% e 97%, respectivamente. Gutierrez-Blanco et al. (2013) avaliaram a CAM do isoflurano em cadelas submetidas e a ovariossalpingohisterectomia eletiva e submetidas a infusão contínua isolada de fentanil na taxa de 10 µg/kg/h; cetamina 40 µg/kg/min; lidocaína 100 µg/kg/min ou dexmedetomidina 1 µg/kg/h ou a combinação de lidocaína, cetamina e dexmedetomidina, e observaram uma diminuição da necessidade do agente inalatório de 21,8% para o grupo fentanil; 22% para lidocaína; 13,2% para cetamina; e de 30% para a combinação de cetamina, lidocaína e dexmedetomidina; a dexmedetomidina isolada não reduziu o requerimento de isoflurano, diferente dos resultados observados no presente estudo.

No presente estudo a dexmedetomidina administrada de forma isolada diminuiu a necessidade de isoflurano, mesmo durante a realização da mastectomia total unilateral, em 53%, demonstrando que além de seus efeitos analgésicos este fármaco promove potente efeito sobre o SNC, promovendo sedação e efeito ansiolítico, potencializando os efeitos hipnóticos do isoflurano. Quando associada a dexmedetomidina à lidocaína, cetamina e a morfina a diminuição média foi 58%, maior do que observado na sua administração isolada ou quando não foi atribuída ao MLK que reduziu em 54% o requerimento de isoflurano. Cabe ressaltar ainda que a dexmedetomidina isolada diminuiu o fornecimento de isoflurano de forma semelhante ao MLK no presente estudo, não havendo necessidade de maiores combinações de fármacos analgésicos na PIVA quando o objetivo principal é apenas reduzir a vaporização do agente inalatório. Acevedo-Arcique et al. (2014) avaliaram a redução da CAM do isoflurano em cães por meio do pinçamento interdigital após 45 minutos da administração da infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 2 µg/kg/h ou de lidocaína 100 µg/kg/min ou de suas associações e observaram que a quando administrada a dexmedetomidina e a lidocaína de forma isolada a diminuição foi de 43,4% e 27,3% respectivamente e quando associadas de 60,9% na redução do isoflurano, havendo considerada potencialização no sinergismo dos fármacos

na redução da CAM do agente inalatório. Duke (2013) cita a importância da anestesia balanceada associada a anestesia multimodal e destaca a utilização da PIVA por meio da combinação da administração de diferentes fármacos e em menores doses, cujos objetivos são fornecer analgesia transoperatória, diminuir os escores de dor no pós-operatório e principalmente diminuir a vaporização de agentes inalatórios, diminuindo assim a ocorrência de efeitos depressores cardiorrespiratórios, aumentando a segurança dos procedimentos que necessitem de anestesia geral.

Em relação a necessidade de resgate analgésico transoperatório com fentanil (Tabela 23) é possível observar que 28,5% dos animais necessitaram resgate analgésico com fentanil na dose de 2,5 µg/kg em M4 no GC; 28,5% em M3 e M4 em GD; 28,5% em M3 no GMLK e no GDMLK nenhum resgate analgésico foi evidenciado. Os respectivos momentos que culminaram com a necessidade de resgate analgésico, correspondem ao momento da realização da cirurgia de mastectomia total unilateral, caracterizada por causar intenso estímulo doloroso. O requerimento de fentanil no transoperatório foi semelhante entre os grupos, com exceção ao GDMLK o qual não necessitou de nenhum resgate analgésico. Na análise da curva de sobrevivência de Kaplan Meyer (Gráfico 27) não foram evidenciadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos no requerimento de fentanil para analgesia transoperatória. O menor requerimento analgésico com fentanil no GC deve-se principalmente à administração de dexmedetomidina na dose de 5µg/kg e de morfina 0,5 mg/kg na MPA que desempenharam efeito analgésico preemptivo significativo. Kuusela et al. (2000) citam que para se atingir adequada sedação e analgesia após a administração de dexmedetomidina na dose de 10 µg/kg pela via IM, a concentração plasmática deve ser de  $2,7 \pm 0,9$  ng/mL após 20 minutos da sua administração. Já Cesare et al. (2017) após a administração de dexmedetomidina em cães na dose de 10 µg/kg pela via IM observaram concentração plasmática máxima de  $9,09 \pm 2,46$  ng/mL, com tempo para pico de concentração máxima de 21 minutos e tempo de meia vida total para dexmedetomidina de 95 minutos. Estas informações são essenciais para justificar o baixo requerimento analgésico em GC, pois mesmo não avaliando a concentração plasmática dos fármacos no presente estudo, sugere-se que a dexmedetomidina associada a morfina atingiram concentrações plasmáticas aceitáveis para promover adequada analgesia durante todo o período transoperatório, que não excedeu um tempo máximo de 90 minutos entre a administração da MPA e o final do procedimento cirúrgico. Ostrom et al. (2011) avaliaram em cães os efeitos neurofisiológicos na infusão contínua de dexmedetomidina nas taxas de 1, 3 e 5 µg/kg/h e evidenciaram concentrações plasmáticas de  $0,53 \pm 0,05$  ng/mL;  $1,86 \pm 0,06$  ng/mL e de  $4,01 \pm 0,38$  ng/mL respectivamente e concluíram que o efeito sedativo foi atingido antes do analgésico e que não

foram evidenciados maiores escores de analgesia com a taxa superior a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . desta forma é possível observar que para se obter efeito analgésico adequado com a administração de dexmedetomidina não são necessárias doses elevadas justificando mais uma vez os resultados obtidos em GC. Costa et al. (2018) avaliaram a administração isolada de dexmedetomidina na dose de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ou associada a morfina na dose de 0,3 mg/kg, pela via IM em cães submetidos a ovariossalpingohisterectomia eletiva e não evidenciaram a necessidade de requerimento analgésico durante o período cirúrgico, corroborando com os resultados do presente estudo. Citam ainda, que os alfa dois agonistas apresentam excelente analgesia visceral e atuam sinergicamente aos opioides e que os opioides são efetivos analgésicos e de eleição para o tratamento da dor em pequenos animais. A morfina possui alta eficácia no tratamento da dor perioperatória moderada a severa e sua associação a outros fármacos na MPA potencializa o grau de analgesia e sedação. Os resultados observados por Oostrom et al. (2011) aplicam-se também ao GD o qual receberam infusão contínua isolada de dexmedetomidina na taxa de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante todo período transoperatório e que necessitaram baixo requerimento de resgate analgésico com apenas 28,5% de animais resgatados em M3 e M4.

Já para o GMLK e GDMLK aplicou-se a técnica de analgesia multimodal por meio da combinação de fármacos de classes diferentes, com mecanismos de atuação distintos, porém atuando de forma sinérgica e administrados em menores doses, visando a ocorrência de menores efeitos adversos. Esperava-se resultados para GMLK semelhantes aos observados em GDMLK o qual não necessitaram resgates analgésicos transoperatórios, devido à maior combinação farmacológica nos respectivos grupos, porém evidenciaram-se 28,5% de animais resgatados analgesicamente em M3 em GMLK. A associação da cetamina em GMLK e GDMLK promoveu melhor efeito analgésico, pois além do bloqueio da modulação do estímulo doloroso pelos receptores opioides, ainda ocorreu o bloqueio dos receptores NMDA, envolvidos principalmente na ocorrência de hiperalgesia e na sensibilização do sistema nervoso central ao estímulo álgico (ALMEIDA et al., 2013). A utilização da cetamina no controle álgico deve-se ainda a descoberta dos receptores NMDA na analgesia, no fenômeno Wind-up e na possível atividade durante o desenvolvimento de tolerância aguda aos opioides, ao bloquear os receptores NMDA, proporcionando novas áreas de utilização da cetamina (MENDONÇA et al., 2013). Doses baixas de cetamina, são capazes de reduzir significativamente o consumo de opioides no transoperatório, como visto no presente estudo, bloqueando a ocorrência de sensibilização central e consequentemente a hiperalgesia (LUFT; MENDES, 2005). Outras vias para o controle da dor atribuídas a cetamina são pela ativação do sistema inibitório descendente monoaminérgico, ativação de receptores opioides e colinérgicos, além de bloquear canais de sódio de



forma semelhante aos anestésicos locais (PFENNINGER; DURIEUX; HIMMELSEHER, 2002). A lidocaína é um anestésico local que pode ser administrado na forma de infusão contínua intravenosa em cães, com taxa variando entre 50-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . A lidocaína promove efeitos analgésicos por mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados, porém seja provável que seja multifatorial e pode envolver efeitos sobre receptores muscarínicos M3 e bloqueio da transmissão da dor por meio do bloqueio dos canais de sódio. Possui ainda propriedades anti-inflamatórias, atuando como um livre eliminador de radicais livres e aumentando a motilidade intestinal, podendo estar relacionado com os mecanismos analgésicos em cães (Gutierrez-Blanco et al. 2015; ZOOF & BRADBROOK, 2016). A morfina, pertencente a classe dos opioides atua por meio do agonismo dos receptores  $\mu$ . Segundo Santos et al. (2015), os opioides estão entre os melhores agentes para o controle de dor aguda, pela sua alta segurança e eficácia. A morfina é rotineiramente utilizada na Medicina Veterinária, pois não há um limite superior para a analgesia desencadeada por este fármaco, além de reduzir os escores de dor decorrentes da manipulação cirúrgica, reduz ainda a quantidade de agentes anestésicos para manter o plano de anestesia (QUANDT; LEE; POWELL, 2005). Quando administrada na forma de bolus pela via intramuscular pode promover analgesia por até 4 horas e sua taxa de infusão contínua varia entre 3,3-4,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (ZOOF & BRADBROOK, 2016). No presente estudo optou-se por adicionar o grupo GDMLK que diferenciou-se do GMLK pelo incremento da dexmedetomidina na infusão na mesma dose administrada no GD que foi de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  e que demonstrou efeito analgésico superior ao GMLK no período transoperatório. A dexmedetomidina, pertencente ao grupo dos alfa dois agonistas e caracteriza-se por promover excelente efeito analgésico visceral em baixas doses de infusão, atuando pelo agonismo dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos. Seu efeito analgésico está relacionado principalmente a sua atuação nos receptores alfa dois localizados no tronco cerebral e corno dorsal da medula espinhal atuando na modulação e percepção do estímulo algico, diminuindo os escores de dor quando sua administração é feita concomitantemente junto a outros fármacos analgésicos (Gutierrez-Blanco et al. 2015; ZOOF & BRADBROOK, 2016).

Tabela 22- valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura corporal (T°C), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>), fração expirada de isoflurano (EtISO), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pressão venosa central (PVC), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	GRUPOS	M-15	M0	M1	M2	M3	M4	M5
<b>FC</b> (bat/min)	<b>GC</b>	126±28	52±15 A	59±18 A	64±18 A	63±20 A	58±18 A	55±15 Aa
	<b>GD</b>	138±27	88±78 A	86±47 A	79±31 A	70±16 A	68±19 A	64±15 Aab
	<b>GMLK</b>	132±33	66±27 A	82±19 A	90±17 A	86±15 A	84±13 A	90±18 Ab
	<b>GDMLK</b>	149±25	56±14 A	78±18 A	83±19 A	77±18 A	66±19 A	65±16 Aab
<b><math>f</math></b> (mov/min)	<b>GC</b>	15±5	19±7 A	12±2	13±2	13±2	12±3	13±3
	<b>GD</b>	17±7	19±8	15±7	13±2	15±2	14±2	14±2
	<b>GMLK</b>	16±7	19±4	14±4	15±4	16±4	14±4	14±3
	<b>GDMLK</b>	18±8	19±11	14±2	13±2	14±2	14±2	14±2
<b>TC</b> (°C)	<b>GC</b>	36,8±0,6	36,6±0,6	36±0,7 A	35,4±0,6 A	34,7±0,6 A	34,3±0,8 A	33,8±0,7 A
	<b>GD</b>	36,7±1	36,8±0,5	36,2±0,7	35,7±0,9 A	34,9±0,9 A	34,7±1 A	34,3±1,1 A
	<b>GMLK</b>	37,1±0,8	37,3±0,8	36,5±0,9 A	36±0,9 A	35,2±1 A	35,1±1,1 A	34,9±1,2 A
	<b>GDMLK</b>	37,3±0,7	37±0,7	36±1 A	35,8±1 A	35,2±1 A	34,9±1,1 A	34,7±1,3 A
<b>SpO<sub>2</sub></b> (%)	<b>GC</b>	95±4	90±4 A	95±3	96±3	96±3	97±2	96±2
	<b>GD</b>	95±3	88±4 A	96±3	94±4	93±5	96±4	95±4
	<b>GMLK</b>	96±2	89±5 A	94±3	95±3	94±3	93±6	93±3
	<b>GDMLK</b>	96±3	86±3 A	94±4	94±5	94±3	94±4	96±3
<b>EtCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>GC</b>	43±5	-----	38±8	33±5 A	30±6 A	31±4 A	33±4 A
	<b>GD</b>	41±3	-----	39±6	36±5	28±6 A	33±8 A	33±7 A
	<b>GMLK</b>	44±6	-----	41±6	38±5	34±6 A	35±8 A	37±6
	<b>GDMLK</b>	42±5	-----	36±6	35±6 A	36±6	38±7	40±4

Continua.

Continuação Tabela 22.

	<b>GRUPOS</b>	<b>M-15</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>
<b>EtISO</b> <b>(V%)</b>	<b>GC</b>	1,14±0,27	-----	1±0,15	0,87±0,15 A	0,8±0,26 A	0,56±0,14 A	0,62±0,33 A
	<b>GD</b>	1,44±0,42	-----	0,8±0,3 A	0,79±0,35 A	0,74±0,25 A	0,54±0,29 A	0,52±0,32 A
	<b>GMLK</b>	1,44±0,17	-----	1±0,27 A	0,79±0,22 A	0,64±0,36 A	0,63±0,38 A	0,59±0,41 A
	<b>GDMLK</b>	1,18±0,1	-----	1±0,28	0,78±0,17 A	0,57±0,1 A	0,34±0,1 A	0,31±0,1 A
<b>PAS</b> <b>(mmHg)</b>	<b>GC</b>	117±20	142±24 A	120±15	111±14	104±21	105±12	103±12
	<b>GD</b>	114±44	139±34	114±30	106±22	91±18	90±16	94±12
	<b>GMLK</b>	113±19	145±29 A	119±33	99±33	94±17	99±18	99±17
	<b>GDMLK</b>	103±19	132±18 A	117±27	103±15	100±15	97±12	108±11
<b>PAM</b> <b>(mmHg)</b>	<b>GC</b>	84±18	110±16 A	95±14	83±14	84±16	80±9	79±11
	<b>GD</b>	81±27	103±14 A	84±24	78±19	69±14	72±18	70±12
	<b>GMLK</b>	82±16	111±20 A	88±21	74±25	76±16	77±12	76±11
	<b>GDMLK</b>	74±16	102±19 A	87±21	82±17	80±11	80±11	85±7
<b>PAD</b> <b>(mmHg)</b>	<b>GC</b>	66±17	93±17 A	78±13	68±14	72±17	66±8	65±9
	<b>GD</b>	66±21	80±6	70±19	66±19	61±16	61±16	60±14
	<b>GMLK</b>	68±16	88±20 A	74±20	63±24	69±17	68±12	70±12
	<b>GDMLK</b>	62±13	89±16 A	75±18	71±16	70±10	70±10	73±7
<b>PVC</b> <b>(mmHg)</b>	<b>GC</b>	2±2	2±2	2±1	1±1	2±1	2±1	2±1
	<b>GD</b>	1±2	5±3 A	3±2	2±3	2±3	2±3	2±2
	<b>GMLK</b>	3±2	4±3	4±3	4±4	3±3	3±2	4±2
	<b>GDMLK</b>	2±2	4±2 A	4±2	4±3	3±2	3±2	4±2

A–Letra maiúscula na coluna, indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo após teste ONE WAY ANOVA seguido de DUNNET ( $p \leq 0,05$ ).

a-b –Letras minúsculas na coluna, indicam diferença estatística entre os grupos após teste ONE WAY RM ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Gráfico 25- Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório de dobutamina em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

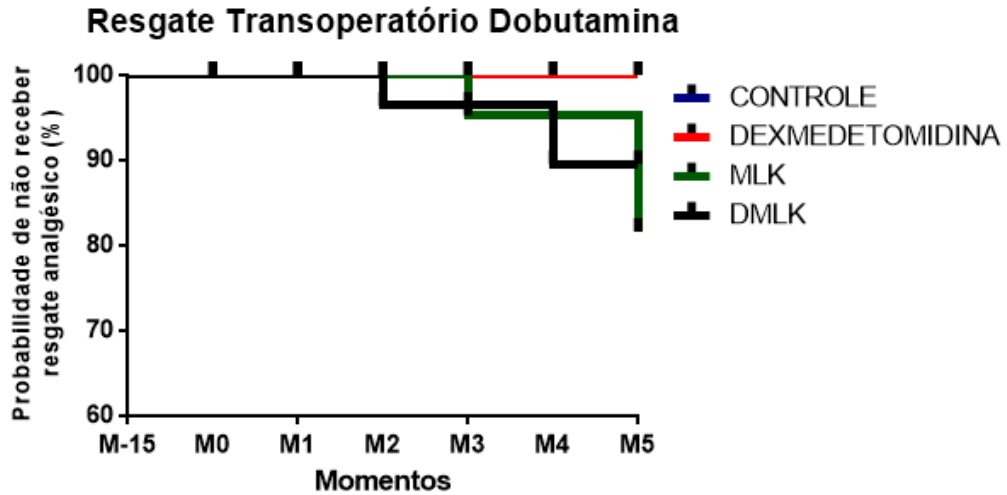
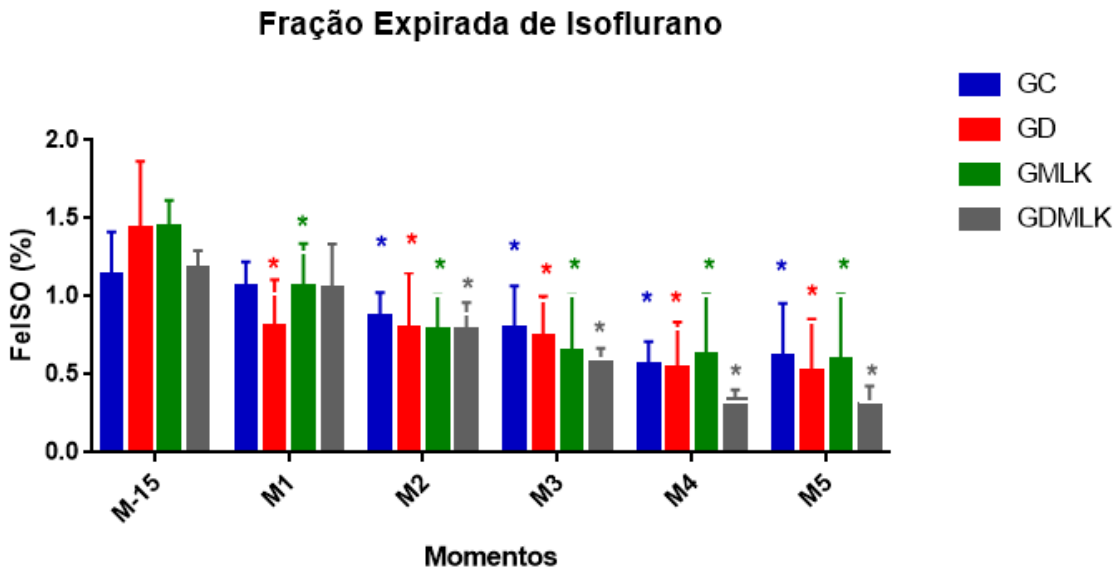


Gráfico 26- Valores médios e desvio padrão para a fração expirada de isoflurano (FeISO) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

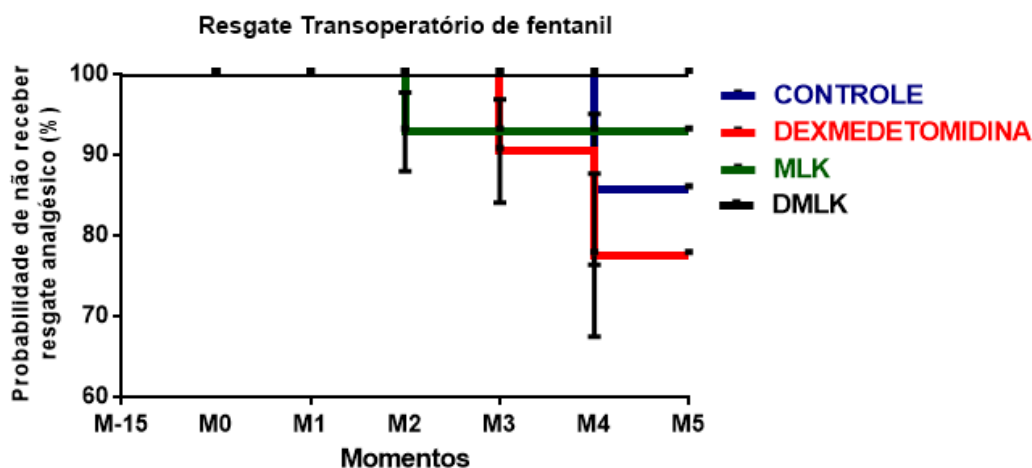


\* Significativamente diferente de M-15. (One Way Anova, seguido de Dunnet,  $p \leq 0,05$ ).

Tabela 23- Número e porcentagem de animais que receberam resgate analgésico transoperatório com fentanil na dose de 2,5 µg/kg pela via intravenosa, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	GC		GD		GMLK		GDMLK	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
<b>M-15</b>	0/7	0	0/7	0	0/7	0	0/7	0
<b>M0</b>	0/7	0	0/7	0	0/7	0	0/7	0
<b>M1</b>	0/7	0	0/7	0	0/7	0	0/7	0
<b>M2</b>	0/7	0	0/7	0	0/7	0	0/7	0
<b>M3</b>	0/7	0	2/7	28,5	2/7	28,5	0/7	0
<b>M4</b>	2/7	28,5	2/7	28,5	0/7	0	0/7	0
<b>M5</b>	0/7	0	0/7	0	0/7	0	0/7	0

Gráfico 27- Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório de fentanil em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).



Em relação ao DC (Tabela 24; Gráfico 28) menores valores e com diferenças estatísticas significativas foram detectadas em M4 para GC, M1 e M4 no GD, M4 para GMLK e M2 e M4 em GDMLK quando comparados ao momento M-15. O DC diminuiu consideravelmente, porém as maiores diferenças ocorreram em M2 e M4 com uma diminuição de 24,2% e 45,4%; 13,8% e 63,8%; 19,6% e 70%; e 55,3% e 70,2% para o GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente em relação ao

momento M-15. Já para o IC (Tabela 24; Gráfico 29) observaram-se menores valores, com diferenças estatísticas apenas em M4 em relação ao basal para GC, GD, GMLK e GDMLK e entre grupos apenas o GC apresentou-se diferente, com maiores valores quando comparado ao GD e GMLK em M4. Os menores valores para o IC ocorreram também entre M2 e M4 com 25,3% e 43%; 11% e 65,7%; 6,4% e 69,2%; e 59% e 70% para GC, GD, GMLK e GDMLK com uma diminuição semelhante ao observado para o DC em relação ao momento basal. O DC sofre influência direta da frequência cardíaca e do volume sistólico para manter-se dentro dos limites aceitáveis e para garantir adequada perfusão aos tecidos, e por isso qualquer mudança sobre o DC exige a avaliação destas outras variáveis para que a origem desta alteração seja identificada. Esta mesma linha de raciocínio aplica-se ao IC porém este leva em consideração a área de superfície corporal, dando mais fidedignidade e ao invés do volume sistólico o IC sofre influência do índice sistólico (IS). No presente estudo os menores valores para o DC e IC devem-se principalmente a bradicardia que ocorreu durante as infusões analgésicas transoperatórias com uma diminuição da FC de 49,2% e 53,9%; 42,7% e 49,7%; 31,8% e 36,3%; e 44,2% e 55,7% entre M2 e M4 em relação ao basal para GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente. O IS apresentou um aumento de 37,4% em M4 quando comparado ao momento basal no GC e por isso o IC apresentou-se maior neste grupo em relação aos demais neste momento, enquanto isso o GD, GMLK e GDMLK apresentaram uma diminuição de 17,4%; 47,7% e 24,6% respectivamente e ao se somar com a queda da FC resultaram nos menores valores DC e IC em relação ao GC.

A influência negativa sobre o DC e IC devem-se predominantemente a utilização da dexmedetomidina em todos os grupos, principalmente no GD e GDMLK que além de receber a dexmedetomidina na MPA, receberam a infusão contínua na taxa de 1 µg/kg/h, enquanto o GC e o GMLK a receberam apenas na MPA, porém em quantidade suficiente para desencadear tais alterações. Além da influência da dexmedetomidina, os demais fármacos utilizados nas infusões analgésicas associados ao isoflurano também podem ter exercido influência sobre o DC e IC em menores proporções. Os efeitos depressores sobre o DC não foram evitados no GMLK e GDMLK os quais receberam a infusão contínua de cetamina, caracterizada por promover atividade simpática e gerar estimulação cardiovascular resultando no aumento da FC e DC (CARREGARO et al., 2010). Pascoe (2015) cita que a dexmedetomidina além de reduzir o requerimento de isoflurano no transoperatório, pode causar marcado efeito sobre as variáveis hemodinâmicas, reduzindo o DC e causando bradicardia. O referido autor cita ainda que a concentração de dexmedetomidina necessária para promover uma diminuição da FC e do DC em 50 % varia entre 0,45 e 0,75 ng/mL e que em seu

estudo ao administrar a taxa de 3 µg/kg/h durante 180 minutos, observou considerável diminuição do IC em relação à taxa de 0,5 µg/kg/h durante o mesmo tempo de infusão, chegando a concentrações plasmáticas de 0,19 e 1,9 ng/dL respectivamente. Ao encontro do presente estudo estão os resultados evidenciados por Moran-Munoz et al. (2017) que ao administrar durante 45 minutos dexmedetomidina na taxa de 2 µg/kg/h ou associada a lidocaína na taxa de 100 µg/kg/min em cães observaram uma diminuição de 42,42% para o DC e quando administrada a lidocaína de forma isolada na mesma taxa o DC não se alterou em relação ao momento basal, tornando evidente a influência da dexmedetomidina sobre os parâmetros cardiovasculares. Quiroz-Carmona et al. (2014) também detectaram uma diminuição do IC em relação ao momento basal em cães após 90 minutos da infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 0,5 ou 1 µg/kg/h, e concluíram que a diminuição do DC ocorreu de forma semelhante ao analisar as duas taxas de infusão. Cesare et al. (2017) citam que após administração na forma de bolus único da dexmedetomidina na dose de 10 µg/kg associada a metadona na dose de 0,4 mg/kg pela via intramuscular em cães, a concentração plasmática máxima de dexmedetomidina atingida foi de 9 ng/mL, com um tempo para atingi-la de 21 minutos e tempo de meia vida de  $94,78 \pm 34,08$  minutos. Os resultados observados por Cesare et al. (2017) destacam-se por justificar as alterações sobre o DC e IC no presente estudo, principalmente reportando-se aos dados obtidos no GC, ressaltando mais uma vez a influência da dexmedetomidina durante todo o tempo de avaliação que ocorreu até o final do procedimento cirúrgico, contemplando um tempo total aproximado entre a administração da MPA e o final da cirurgia de 90 minutos. No estudo de Romagnoli et al. (2017) diferente do presente estudo, maiores valores para DC em cães foram observados durante 240 minutos, após administração na forma de bolus pela via intravenosa de cetamina racêmica na dose de 4 mg/kg ou após a administração de cetamina levogira na dose 2 mg/kg.

O IS (Tabela 24) foi maior no GC entre M1 e M4, enquanto que no GMLK menores valores foram observados em M4 em relação ao M-15. Entre grupos observaram-se diferenças estatísticas entre GC e GD em M1 e em M4 no GC em relação aos demais grupos de estudo. O índice sistólico resulta da relação entre o índice cardíaco e a frequência cardíaca. O IS pode sofrer influência ainda da pré-carga, contratilidade do miocárdio e pós-carga. Neste caso os maiores valores para o IS no GC devem-se principalmente ao IC que se apresentou maior neste grupo em relação ao GD, GMLK e GDMLK, visto que a bradicardia ocorreu de forma semelhante em todos os grupos. A diminuição do IS em M4 ocorreu de forma similar em GD, GMLK e GDMLK, sugerindo que a maior combinação de fármacos analgésicos nestes dois últimos grupos não influenciou em menores valores em relação a infusão isolada de dexmedetomidina e que estes menores valores em relação ao GC ocorreram

devido a diminuição concomitante do IC e da FC nestes respectivos grupos. Menores valores para o IS também foram observados por Quirós-Carmona et al. (2014) após 90 minutos da infusão contínua de dexmedetomidina em cães nas taxas de 0,5 ou 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Haskins et al. (2005) citam como valores de referência para cães um IS de  $51,9 \pm 13,5 \text{ mL}/\text{bat}/\text{m}^2$ .

Sobre o ITVE (Tabela 24) uma diminuição de 70%, 71,5% e 66% foram evidenciadas em relação ao momento basal para GD, GMLK e GDMLK respectivamente. O ITVE indica o trabalho que o ventrículo esquerdo deve exercer para superar a pressão da aorta para ejetar o sangue da sua câmara para a circulação geral. O ITVE baseia-se no IC e na PAM e os menores valores observados em M4 justificam-se principalmente pelo IC que neste mesmo momento foi 65,7%, 69,2% e 70% menor nos respectivos grupos em relação a M-15, visto que a PAM se manteve dentro dos limites de referência para cães. Haskins et al. (2005) demonstram valores de referência para cães de ITVE de  $6,6 \pm 2,2 \text{ kg}/\text{min}/\text{m}^2$ .

Em relação ao IRVS (Tabela 24; Gráfico 30) observaram-se maiores valores e com diferenças estatísticas no GD e GDMLK entre M1 e M4 e no GMLK em M1 e M4 em relação ao momento basal. O GC foi quem apresentou os menores valores de IRVS durante os momentos de avaliação, enquanto que em M4 incremento considerável de 134%, 234% e 325% foram detectados no GD, GMLK e GDMLK em comparação a M-15. O IRVS é definido pelo PAM e PVC que se mantiveram constantes e dentro dos limites de referência e divididas pelo IC que acabou sofrendo maiores alterações dependendo das infusões contínuas estabelecidas no estudo. Contudo ao dividir a PAM e a PVC pelo IC no GC devido aos maiores valores de IC neste grupo, o IRVS não se alterou da mesma forma que se observou no GD, GMLK e GDMLK que sofreram grandes influências e com menores valores de IC e conseqüentemente maiores valores para IRVS. A vasoconstrição sistêmica observada em GD se deve exclusivamente a dexmedetomidina que pertence ao grupo dos fármacos alfa dois agonistas e destacam-se por causar grande efeito vasoconstritor, por meio do agonismo dos receptores pós-sinápticos, mesmo em taxas de infusão menores como as do presente estudo (PASCOE, 2015). Ao analisar o IRVS no GMLK e GDMLK maiores valores foram observados até mesmo em relação ao GD, porém sem diferenças estatísticas em relação a este grupo. A maior vasoconstrição nestes dois grupos deve-se ao efeito da infusão de cetamina que atuou sinergicamente com a dexmedetomidina. O GMLK não recebeu infusão contínua de dexmedetomidina, porém recebeu este fármaco na MPA que segundo Cesare et al. (2017) mesmo em bolus único a dexmedetomidina na dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pela via IM em cães, pode promover seus efeitos sobre as variáveis cardiovasculares de forma pronunciada por até 94 minutos e ao se associar a infusão contínua de cetamina resultaram nos



maiores valores observados. Carregaro et al. (2010) descrevem como mecanismo de ação da cetamina o aumento da atividade simpática, aumentando a FC e a PA, além de causar aumento da resistência vascular sistêmica. Já no GDMLK que recebeu a infusão contínua da dexmedetomidina e da cetamina esta vasoconstrição sistêmica foi ainda mais evidente. Ao encontro do presente estudo estão os resultados detectados por Pascoe (2015) que após a infusão contínua de dexmedetomidina nas taxas de 0,5 ou 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante três horas em cães também observaram aumento no IRVS em todos os momentos de avaliação em relação ao momento basal. Moran-Munoz et al. (2017) também evidenciaram maiores valores de IRVS em cães que receberam durante 45 minutos a infusão contínua isolada de dexmedetomidina na taxa de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ou associada a lidocaína na taxa de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , porém sem incremento adicional ao adicionar-se a lidocaína e ao administrar a lidocaína isolada o IRVS apresentou-se de forma semelhante ao basal, indicando assim que a lidocaína sob infusão contínua não age negativamente sobre esta variável. Quirós-Carmona et al. (2014) também obtiveram resultados de IRVS 169% maiores em relação ao momento basal após 90 minutos da infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  em cães e ao administrar a taxa de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  um incremento de 72,7% foi detectado. Haskins et al. (2005) citam valores de IRVS dentro da normalidade para cães de  $1931 \pm 572 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} / \text{m}^2$ , valores estes próximos aos observados no período basal do presente estudo.

Na análise do  $\text{CaO}_2$  (Tabela 24) não foram detectadas diferenças estatísticas entre grupos e nem entre momentos dentro de cada grupo. Os valores permaneceram dentro dos limites de referência esperados para cães em todos os grupos com variação entre 15 e 19,2 mL/dL. Valores semelhantes para  $\text{CaO}_2$  foram evidenciados na primeira fase do presente estudo. Segundo Haskins et al. (2005) valores de  $\text{CaO}_2$  para cães devem ser de  $17,8 \pm 2,3 \text{ mL}/\text{dL}$ . A fidedignidade dos resultados para o  $\text{CaO}_2$  se deve ao fato de utilizar a hemoglobina obtida pelo método laboratorial, já discutida anteriormente, para sua determinação. O conteúdo de oxigênio serve de base para cálculos posteriores de débito cardíaco e oferta de oxigênio que são essenciais para a avaliação global da perfusão e oxigenação dos pacientes veterinários. Em relação ao  $\text{CvcO}_2$  (Tabela 24) menores valores foram evidenciados em M4 para GMLK e GDMLK em relação ao momento basal, porém mesmo nestes momentos pode-se considerar que os valores obtidos ainda permaneceram aceitáveis para a espécie. Haskins demonstram valores para o  $\text{CvmO}_2$  de  $14,2 \pm 2,2 \text{ mL}/\text{dL}$  e como foram utilizados no presente estudo o  $\text{CvcO}_2$  já era de se esperar resultados discretamente inferiores aos observados por Haskins et al. (2005). Valores semelhantes para  $\text{CvcO}_2$  também foram evidenciados na primeira fase do presente estudo. Valores iguais para  $\text{CaO}_2$  e  $\text{CvcO}_2$  também foram obtidos por Ghercke et al. (2015) em cães normotensos e

submetidos a ventilação mecânica. Pode-se afirmar que as infusões analgésicas utilizadas no presente estudo não exerceram influência negativa sobre estes parâmetros e desta forma o transporte de oxigênio, seja ligado a hemoglobina ou dissolvido no sangue permaneceu adequado. Ao analisar a diferença entre o  $CaO_2$  e  $CvcO_2$  (Tabela 24) observaram-se valores variando entre 2,3 e 6,3 mL/dL. Maiores valores foram evidenciados para GC, GD, GMLK e GDMLK em M1 e M4 e para GD e GDMLK em M2 em relação a M-15. Os valores observados foram maiores aos determinados por Haskins et al. (2005) que observaram  $3,6 \pm 1,0$  mL/dL na diferença entre o  $CaO_2$  e  $CvmO_2$ . Os maiores valores justificam-se pelo uso no sangue venoso central ao invés do misto na análise e como o sangue venoso central apresenta fisiologicamente menor quantidade de oxigênio, a diferença sempre será maior ao ser comparado ao venoso misto.

A  $DO_2$  (Tabela 24; Gráfico 31) apresentou-se menor e com diferenças estatísticas em M2 para GDMLK e em M4 para todos os grupos em relação a M-15. A medida que passou o tempo do início das infusões analgésicas observou-se uma diminuição gradativa da  $DO_2$  sendo que os resultados mais marcantes ocorreram em M4 aonde a diminuição chegou a 45%, 59,4%, 68,3% e 71,7% para GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente. A  $DO_2$  é dependente do IC e do  $CaO_2$ , como o  $CaO_2$  não se alterou e nem apresentou diferenças estatísticas entre os grupos, as alterações na  $DO_2$  basearam-se nas alterações sofridas pelo IC. Neste mesmo momento o IC diminuiu 43%, 65,7%, 69,2% e 70% em GC, GD, GMLK e GDMLK. A diminuição da  $DO_2$  faz com que o tecido tenha que extrair maior quantidade de oxigênio para garantir o adequado consumo de oxigênio aos tecidos e isso faz com que a  $SvcO_2$  diminua proporcionalmente ao aumento da taxa de extração. Em M4 foram detectados os menores valores para a  $SvcO_2$  que foram de 62%, 64%, 57% e 63% para GC, GD, GMLK e GDMLK e que deveriam ser de aproximadamente 70%. Ao analisar a  $DO_2$ , IC e  $SvcO_2$  é possível detectar que as infusões analgésicas influenciam nas variáveis cardiovasculares com um aspecto negativo sobre a capacidade perfusional, devido a diminuição do DC e IC que afetam secundariamente a oxigenação tecidual. Sugere-se que a medida que se incrementa as infusões analgésicas, por meio das maiores combinações farmacológicas infundidas, potencializa-se os efeitos indesejados principalmente sobre o IC que resultará em valores ainda menores de  $DO_2$  e  $SvcO_2$ . Pascoe (2015) também detectou uma diminuição de 40% da  $DO_2$  aos 10 minutos do início da infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , sendo mantida esta diminuição durante os 180 minutos da infusão contínua, diferente do observado com a taxa de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante o mesmo período aonde a  $DO_2$  manteve-se constante e dentro dos limites aceitáveis. Ao encontro do presente estudo, uma diminuição de 45% da  $DO_2$

também foi evidenciada por Moran-Munoz et al. (2017) ao infundir durante 45 minutos dexmedetomidina na taxa de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .

Em relação a  $\text{EO}_2$  (Tabela 24) diferenças estatísticas foram observadas em M4 para o GD, GMLK e GDMLK em relação a M-15. De forma geral a  $\text{EO}_2$  aumentou para todos os grupos em M4 com valores de 18%, 24%, 24% e 24% em GC, GD, GMLK e GDMLK enquanto que em M-15 os valores apresentavam-se em 14,1%, 11,9%, 18,5% e 15,3%. Haskins et al. (2005) citam que a  $\text{EO}_2$  adequada deve ser de  $20,5 \pm 5,7\%$  para cães bem perfundidos. Baseado nestes valores de referência evidencia-se que a taxa de extração mesmo aumentando ao decorrer do estudo não excedeu aos valores fisiológicos. A  $\text{EO}_2$  baseia-se na relação entre a  $\text{DO}_2$  e o  $\text{VO}_2$  e à medida que a oferta de oxigênio diminuiu, o consumo de oxigênio também diminuiu devido a anestesia geral e a ventilação mecânica que diminuíram o esforço e o metabolismo celular, sendo responsáveis pelas menores alterações na  $\text{EO}_2$  para manter o adequado aporte de oxigênio aos tecidos.  $\text{EO}_2$  semelhante ao presente estudo foram observados por Pascoe (2015) durante a infusão contínua de dexmedetomidina nas taxas de 0,5 ou 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .  $\text{EO}_2$  de 17,1% e 27,1% foram detectados por Moran-Munoz et al. (2017) após 45 minutos da infusão contínua de lidocaína nas taxa de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ou de dexmedetomidina 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  em cães.

Tabela 24- Valores médios e desvio padrão para as variáveis calculadas, débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de trabalho ventricular esquerdo (ITVE), resistência vascular sistêmica (RVS), conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>), conteúdo venoso central de oxigênio (CvcO<sub>2</sub>), diferença entre o conteúdo arterial e venoso central de oxigênio (CaO<sub>2</sub>-CvcO<sub>2</sub>), oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>), taxa de extração de oxigênio (EO<sub>2</sub>) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GRUPOS</b>	<b>M-15</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M4</b>
<b>DC</b> (L/min)	<b>GC</b>	3,3±2	2,7±1,4	2,5±1,4	1,8±0,6 A
	<b>GD</b>	3,6±2,8	2,1±1,6 A	2,1±2,4	1,3±0,9 A
	<b>GMLK</b>	5,1±1	3,7±1,4	4,1±1,7	1,5±0,5A
	<b>GDMLK</b>	4,7±2,2	3,2±1,9	2,1±0,8 A	1,4±0,6 A
<b>IC</b> (L/m <sup>2</sup> /min)	<b>GC</b>	7,9±4,1	6,7±3,5	5,9±2,5	4,5±1,8 Aa
	<b>GD</b>	7,3±6,1	4,3±3,8	6,5±5,8	2,5±2,1 Ab
	<b>GMLK</b>	7,8±2,8	5,5±2,1	7,3±6	2,4±1,1 Ab
	<b>GDMLK</b>	10±6	6,3±3,9	4,1±1,7	2,9±1,8 Aab
<b>IS</b>	<b>GC</b>	73,5±48	124±56 Aa	101±42 A	101±48 Aa
	<b>GD</b>	41,2±31	48±35 b	77±56	34±20,5 b
	<b>GMLK</b>	59,3±16	75±52 ab	80,9±66,7	31±19 Ab
	<b>GDMLK</b>	69±43	86±52 ab	52±27	52±39,7 b
<b>ITVE</b> (Kg.min/m <sup>2</sup> )	<b>GC</b>	9,6±5	8,7±4	6,9±3,6	5,1±2,3
	<b>GD</b>	9,2±9	5,4±5	7,4±7	2,8±3,1 A
	<b>GMLK</b>	9,5±4,6	6,8±2,6	7±5	2,7±1,3 A
	<b>GDMLK</b>	10±8	7±3	5±2	3,4±2 A
<b>RVS</b> (dynes.sec.cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	<b>GC</b>	1419±1478	1548±1174	1299±796	1564±726
	<b>GD</b>	1473±977	3282±2820 A	2214±2128 A	3449±2335 A
	<b>GMLK</b>	857±218	1401±695 A	1231±854	2866±1452 A
	<b>GDMLK</b>	818±520	1902±1800 A	1800±866 A	3478±1000 A

Continua.

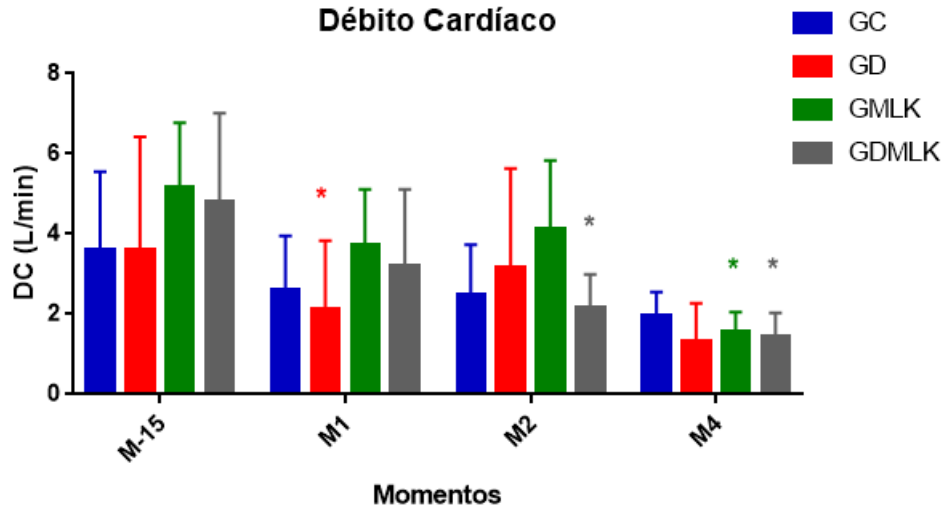
Continuação Tabela 24.

	<b>GRUPOS</b>	<b>M-15</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M4</b>
<b>CaO<sub>2</sub></b> (mL/dL)	<b>GC</b>	17,7±3	18±3,1	18±3,5	17,4±3,4
	<b>GD</b>	17±4,7	18,5±6,6	18,7±6,8	18±6,3
	<b>GMLK</b>	15,7±1,9	15±1,5	15±2,7	15,6±2,7
	<b>GDMLK</b>	18,5±2,7	18,7±1,8	19,2±0,9	18±1,5
<b>CvcO<sub>2</sub></b> (mL/dL)	<b>GC</b>	14,3±2,8	13,4±3,4	13,8±4	12,2±3,7
	<b>GD</b>	14,5±3,8	13,3±5,8	14,7±6,2	12±6,9
	<b>GMLK</b>	13,4±1,7	11,5±1,8	11,5±2,6	9,5±2,6 A
	<b>GDMLK</b>	15,6±2,3	14,4±1,5	14,5±1,5	11,6±1,6 A
<b>CaO<sub>2</sub>- CvcO<sub>2</sub></b> (mL/dL)	<b>GC</b>	3,4±0,7	4,6±1,4 A	4,1±1,6	5,1±1,49 A
	<b>GD</b>	2,6±1,3	5,2±2,3 A	4±1,6 A	6±3,2 A
	<b>GMLK</b>	2,3±0,4	3,4±0,7 A	3,1±1	6±1,4 A
	<b>GDMLK</b>	2,9±0,4	4,3±1,3 A	4,7±0,9 A	6,3±1,6 A
<b>DO<sub>2</sub></b> (mL/mim/m <sup>2</sup> )	<b>GC</b>	1381±733	1158±537	1022±396	748±213 Aa
	<b>GD</b>	1148±445	911±608	1104±148	466±480 Ab
	<b>GMLK</b>	1233±469	832±347	1040±300	390±210 Ab
	<b>GDMLK</b>	1809±200	1144±614	786±327 A	511±273 Ab
<b>EO<sub>2</sub></b> (%)	<b>GC</b>	14,1±3,3	15±5,6	14±5	18±7,2
	<b>GD</b>	11,9±4,6	18,3±6,3	16,1±8	24±8 A
	<b>GMLK</b>	18,5±7	22,5±9,1	22±5	24±5 A
	<b>GDMLK</b>	15,3±6,2	19,2±8	18,7±6	24±5 A

A–Letra maiúscula na coluna, indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo após teste ONE WAY ANOVA seguido de DUNNET ( $p \leq 0,05$ ).

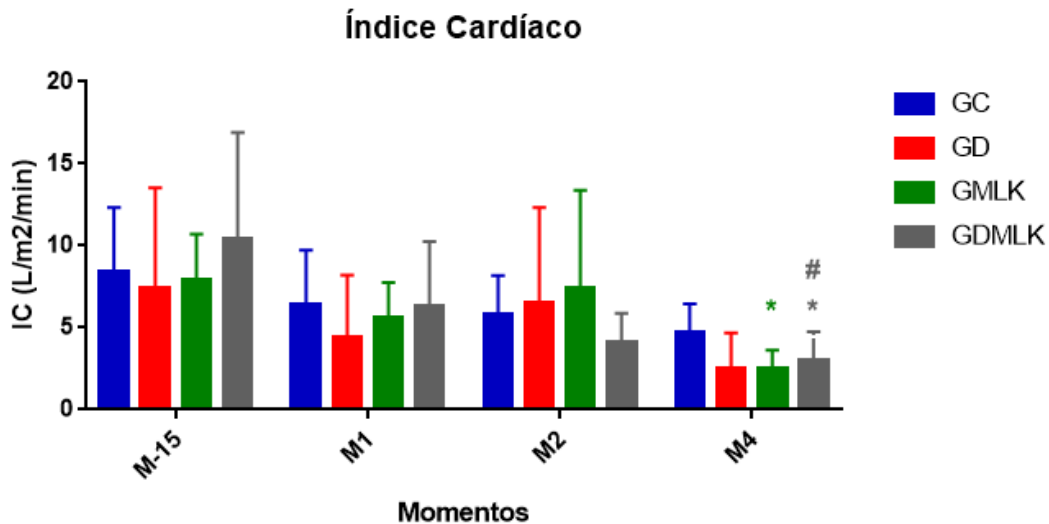
a-b –Letras minúsculas na coluna, indicam diferença estatística entre os grupos após teste ONE WAY RM ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Gráfico 28- Valores médios e desvio padrão para o débito cardíaco (DC) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).



\*Significativamente diferente de M-15. (One Way Anova, seguido de Dunnet,  $p \leq 0,05$ ).

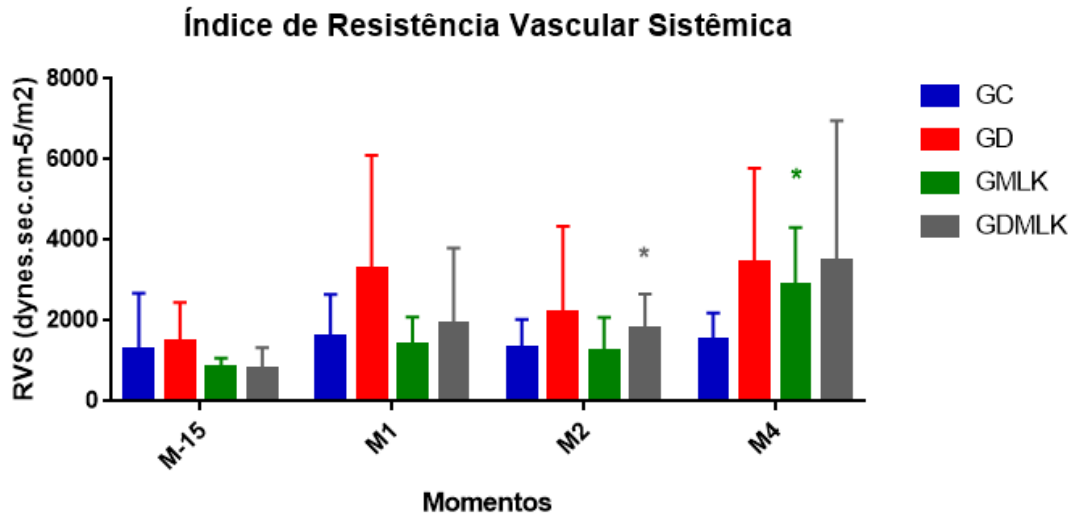
Gráfico 29- Valores médios e desvio padrão para o índice cardíaco (IC) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).



# Diferença significativa em relação à GC. (One Way RM Anova, seguido de Tukey,  $p \leq 0,05$ ).

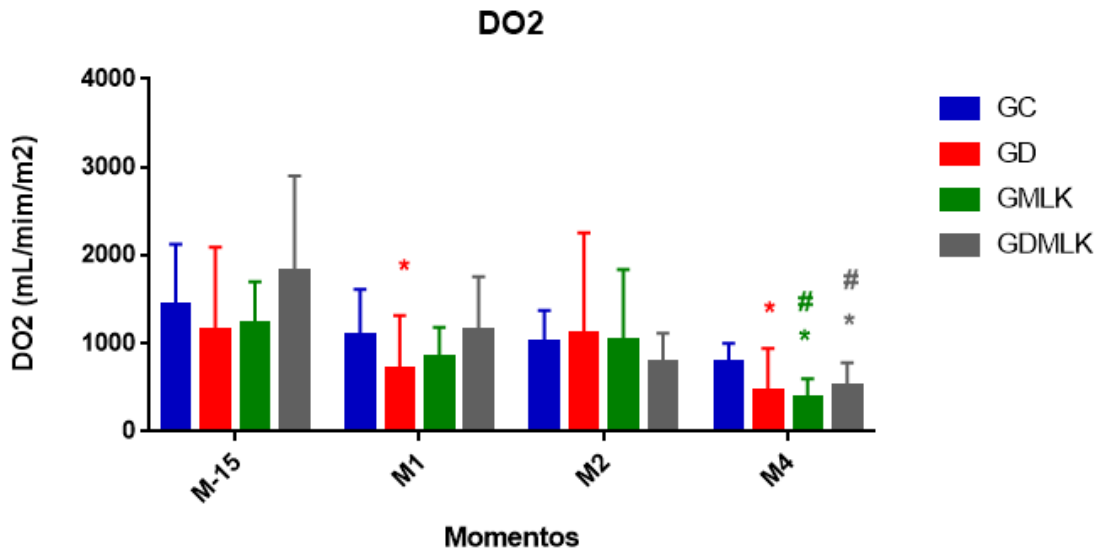
\*Significativamente diferente de M-15. (One Way Anova, seguido de Dunnet,  $p \leq 0,05$ ).

Gráfico 30- Valores médios e desvio padrão para o índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).



\*Significativamente diferente de M-15. (One Way Anova, seguido de Dunnet,  $p \leq 0,05$ ).

Gráfico 31- Valores médios e desvio padrão para a oferta de oxigênio ( $DO_2$ ) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).



# Diferença significativa em relação à GC. (One Way RM Anova, seguido de Tukey,  $p \leq 0,05$ ).

\*Significativamente diferente de M-15. (One Way Anova, seguido de Dunnet,  $p \leq 0,05$ ).

Foram analisados ainda os gases inspirados e expirados por meio da utilização da calorimetria indireta (Tabela 25). Na medicina veterinária a calorimetria indireta tem sido relatada em estudos metabólicos e nutricionais, com poucas informações relacionadas aos gases sanguíneos. Na análise do  $VO_2m^2$  menores valores foram observados em todos os grupos de forma tempo dependente, porém diferenças significativas de 36,8% e 28,8%; e 52,47% e 55,8% ocorreram apenas em M4 e M5 em GMLK e GDMLK, respectivamente em relação ao momento basal.

A medida que o  $VO_2m^2$  diminui espera-se uma diminuição também da  $VCO_2m^2$  pois admite-se que todo o oxigênio consumido é utilizado para oxidar os substratos energéticos, resultando na produção de gás carbônico que será posteriormente eliminado pela respiração. Como previsto a  $VCO_2m^2$  também diminuiu durante as avaliações em todos os grupos do estudo, porém com diferença estatística significativa apenas em M4 com valores 53% menores em GDMLK em relação a M-15. Dois foram os principais fatores que culminaram com a diminuição do consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono: a anestesia geral e a instituição da ventilação mecânica. A anestesia geral diminui de forma considerável o metabolismo do paciente, além de promover hipotermia descrita anteriormente, resultando desta forma em um menor requerimento energético para suprimir as demandas do organismo. Já, a ventilação mecânica atua poupando os músculos envolvidos na dinâmica ventilatória, levando a um menor direcionamento energético para esta região. Os valores observados no presente estudo para estas duas variáveis foram discretamente maiores aos observados por Haskins et al. (2005) os quais determinaram valores de referência dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios em cães conscientes e relataram valores de  $VO_2m^2$  e  $VCO_2m^2$   $162\pm 72$  mL/m<sup>2</sup>/min e  $128\pm 46$  mL/m<sup>2</sup>/min, respectivamente. Os autores afirmam ainda que esses resultados estão de acordo com os encontrados por Walters et al. (1993) em cães por meio da calorimetria indireta via máscara facial. Gehrcke et al. (2015) ao avaliarem cães sob diferentes estados hemodinâmicos, observaram menores valores para  $VO_2m^2$  e  $VCO_2m^2$  em relação ao presente estudo. Pascoe (2015) detectou valores médios de 100 mL/m<sup>2</sup>/min durante a administração de dexmedetomidina na taxa de 0,5 µg/kg/h em cães por um período de 180 minutos. Desta forma é possível afirmar no presente estudo, que ao aumentar as combinações dos fármacos analgésicos administrados por meio da infusão contínua, diminuiu de forma significativa o metabolismo dos pacientes, refletindo em menores valores para  $VO_2m^2$ ,  $VCO_2m^2$ , RQ e EE, ponto positivo ao analisar pacientes críticos e idosos que geralmente não possuem reservas adequadas para garantir um eficiente suporte metabólico ou que não toleram alterações agudas na mobilização de seus substratos energéticos.



Avaliaram-se ainda o gasto energético e o coeficiente respiratório, este último baseado na relação entre a  $VCO_2m^2$  e o  $VO_2m^2$ , parâmetros importantes na monitoração metabólica e nutricional dos pacientes veterinários. Quanto ao gasto energético (Tabela 25), o monitor fornece valores médios a cada duas horas e sua confiabilidade aumenta à medida que aumenta o tempo de monitoração do paciente. Observou-se gradual redução do gasto energético ao longo das avaliações, porém com diferenças significativas apenas para GMLK entre M2 e M5 e em GDMLK entre M3 e M5 em relação ao momento basal, indicando desta forma que os pacientes mesmo durante o procedimento de mastectomia total unilateral, não aumentaram a extração de seus substratos para garantir o adequado requerimento metabólico durante este período. O coeficiente respiratório (Tabela 25) manteve-se durante todas as avaliações entre 0,7-0,9, indicando uma metabolização de lipídios e proteínas para garantir o aporte energético adequado a estes pacientes. Diener (1997) cita que o RQ pode indicar o esforço energético do paciente, estando aumentado em pacientes em estados hipermetabólicos. Valores semelhantes, variando entre 0,7-0,9 para o coeficiente respiratório foram observados por Gehrcke et al. (2015) em cães submetidos a diferentes fases hemodinâmicas de normotensão em ventilação espontânea, normotensão em ventilação mecânica, hipotensão e hipertensão.

Tabela 25- Valores médios e desvio padrão para consumo de oxigênio por metro quadrado ( $VO_2m^2$ ), produção de dióxido de carbono por metro quadrado ( $VCO_2m^2$ ), coeficiente respiratório (RQ) e gasto energético (Kcal/dia) por meio da calorimetria indireta em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	GRUPOS	M-15	M1	M2	M3	M4	M5
<b>VO<sub>2</sub></b> (mL/m <sup>2</sup> / min)	<b>GC</b>	503±262	417±161	344±149	276±100	309±93	292±123
	<b>GD</b>	294±242	247±165	237±148	231±148	163±97	192±140
	<b>GMLK</b>	315±120	269±145	302±262	215±119	199±90 A	224±106 A
	<b>GDMLK</b>	505±312	386±216	294±166	264±134	240±117 A	223±96A
<b>VCO<sub>2</sub></b> (mL/m <sup>2</sup> / min)	<b>GC</b>	396±205	332±141	291±114	241±84	248±80	231±85
	<b>GD</b>	186±105	298±296	235±140	235±140	207±137	155±114
	<b>GMLK</b>	236±142	218±113	206±139	133±58	171±73	171±73
	<b>GDMLK</b>	341±204	275±146	211±115	203±115 A	160±77 A	188±86
<b>RQ</b>	<b>GC</b>	0,81±0,23	0,76±0,12	0,84±0,18	0,85±0,18	0,85±0,23	0,81±0,16
	<b>GD</b>	0,79±0,18	0,78±0,25	0,88±0,19	0,94±0,19	0,93±0,25	0,83±0,1
	<b>GMLK</b>	0,72±0,17	0,82±0,19	0,76±0,16	0,77±0,13	0,84±0,09	0,76±0,06
	<b>GDMLK</b>	0,73±0,08	0,86±0,17	0,73±0,13	0,75±0,1	0,67±0,06	0,81±0,17
<b>GE</b> (Kcal/dia)	<b>GC</b>	1455±543	1534±422	1472±411	1203±411	972±444	943±426
	<b>GD</b>	1412±552	1024±686	957±645	1025±535	974±524	933±511
	<b>GMLK</b>	1342±331	1317±313	1228±287 A	1146±269 A	1085±260 A	1032±237 A
	<b>GDMLK</b>	1271±497	1184±479	1094±428	1032±406 A	966±364 A	939±344 A

A–Letra maiúscula na coluna, indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo após teste ONE WAY ANOVA seguido de DUNNET (p≤0,05).

Analisaram-se ainda as variáveis hemogasométricas por meio de uma amostra de sangue arterial e outra venosa central, em busca de possíveis distúrbios no equilíbrio ácido-base nos respectivos pacientes. É possível observar que o pH arterial (Tabela 26) no GC apresentou-se discretamente maior durante todos os momentos em relação aos demais grupos de estudo, enquanto os animais do GD, GMLK e GDMLK demonstraram leve acidemia. Maiores valores com diferenças estatísticas significativas foram evidenciadas apenas em M2 no GC em relação ao M-15 e entre grupos maiores valores também foram detectados em GC em reação a GMLK em M2. O pH define-se como o potencial hidrogeniônico e representa a concentração de hidrogênio nos diferentes sangues, que é inversamente proporcional ao pH sanguíneo. Contudo valores normais para o pH não significam que não esteja ocorrendo algum distúrbio ácido-base, pois em muitas situações mecanismos compensatórios que mantem o pH normal, podem estar ocorrendo (DIBARTOLA, 2012). Ao analisar o pH venoso (Tabela 27) é possível observar menores valores em relação ao pH arterial em todos os grupos e momentos de avaliação, indicando um quadro de acidemia. Gehrcke et al. (2017), evidenciaram resultados semelhantes ao presente estudo ao analisar o pH nos sangues arterial e venoso central em cães submetidos a diferentes estados hemodinâmicos, concluindo que os resultados hemogasométricos da amostra de sangue venoso podem substituir a amostra arterial na busca de possíveis alterações no equilíbrio ácido-base em cães. Sugere-se que as infusões analgésicas no presente estudo, possam ter influenciado negativamente sobre esta variável, seja pelas suas atuações na pressão arterial de dióxido de carbono (refletindo a trocas gasosas) ou pela concentração do íon bicarbonato (indicando alterações metabólicas) que são os dois principais influenciadores do pH sanguíneo. Quiróz-Carmona et al. 2014 também observaram acidemia em cães durante noventa minutos de infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 1 µg/kg/h com valores oscilando entre 7,26 e 7,28. Comassetto (2016) concluiu que a infusão de cetamina e fentanil nas taxas de 10 µg/kg/min e 10 µg/kg/h não promoveram alterações sobre o pH em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral. Valores para pH dentro dos limites de referência para cães também foram evidenciados por Gutierrez-Blanco et al. (2013) durante 30 minutos de infusão contínua da associação de cetamina, lidocaína e dexmedetomidina nas taxas de 40 µg/kg/min, 100 µg/kg/min e 3 µg/kg/h respectivamente, em cães.

Na avaliação da PaO<sub>2</sub> (Tabela 26) valores aceitáveis foram observados em todos os grupos e momentos de avaliação. A PaO<sub>2</sub> deve se apresentar de quatro a cinco vezes a fração inspirada de oxigênio para indicar adequada oxigenação pulmonar. No presente estudo em todos os grupos em M0 foram observados menores valores entre 74 e 86 mmHg no sangue arterial em relação aos demais

momentos (M-15, M1, M2 e M4). Esses valores devem-se exclusivamente a fração inspirada de oxigênio que foi de 40 % para os momentos M-15, M1, M2 e M4, enquanto que em M0 foi de 21%, momento este correspondente após a extubação dos animais que decorreu ao término da paramentação e após 15 minutos da admiração da MPA, onde os animais estavam respirando ar ambiente. A  $PaO_2$  exprime a eficácia das trocas de oxigênio entre os alvéolos e os capilares pulmonares e pode sofrer influência direta da pressão parcial de oxigênio no alvéolo, da capacidade de difusão pulmonar desse gás, da existência de shunt anatômicos e da reação ventilação/perfusão pulmonar. Em relação a  $PvcO_2$  (Tabela 27) menores valores também foram observados em M0 em todos os grupos em relação ao M-15 e de modo geral todos os momentos apresentaram menores valores quando comparados a  $PaO_2$ . Tal resultado para  $PvO_2$  já era esperado, pois ela reflete a quantidade de oxigênio presente no sangue venoso que retornará aos pulmões após ter passado pelos tecidos e estes extraídos a quantidade necessária para suas funções.

Sobre a  $PaCO_2$  (Tabla 26) foram observadas diferenças entre os grupos, mantendo-se próximos ao limite superior aceitável que é de 45 mmHg. Diferença foi observada apenas em M2 para o GC com menores valores em relação a M-15. A  $PaCO_2$  avalia a ventilação alveolar, devida a grande difusibilidade deste gás. Sugere-se que as alterações no pH possam ter sido ocasionadas por distúrbio primário pulmonar, indicando sutil acidose respiratória. Apenas em M0 os animais foram mantidos em ventilação espontânea, sendo que nos demais momentos a ventilação mecânica ciclada a pressão foi instituída. Na ventilação mecânica ciclada à pressão, a principal forma de controle dos níveis de gás carbônico é por meio das alterações da pressão ventilatória e da frequência respiratória pelo ventilador e neste sentido pode ter ocorrido alguma falha sobre os ajustes necessários para diminuir os valores de gás carbônico (DUGDALE, 2007). Hopper & Powell (2013) indicam a utilização da ventilação mecânica através da pressão positiva nas vias aéreas em situações de hipoxemia, hipercapnia e quando ocorre excessivo trabalho respiratório, principalmente em animais geriátricos. Dugdale (2007) afirma que durante o procedimento de anestesia, quando há administração de fármacos hipnóticos, hipnoanalgésicos e agentes inalatórios em doses altas que interferem no controle central e normal da respiração, a utilização da ventilação mecânica é essencial. Em relação ao  $EtCO_2$  (Tabela 22) valores semelhantes a  $PaCO_2$  e dentro dos limites de referência foram observados, obtidos por meio da capnografia de forma não invasiva. Ghercke et al. (2017) correlacionaram a  $PaCO_2$  e o  $EtCO_2$  em cães submetidos a diferentes estados hemodinâmicos e obtiveram um índice de correlação de 0,87, indicando promissores resultados e garantindo a utilização com segurança do  $EtCO_2$  obtido de forma minimamente invasiva na análise de distúrbios respiratórios.

Sobre a  $PvcCO_2$  (Tabela 27) maiores valores foram evidenciados em relação a  $PaCO_2$ , chegando até 57 mmHg em GDMLK em M4, resultados estes também já esperados, pois o gás carbônico presente no sangue venoso é oriundo do metabolismo celular sendo encaminhado ao pulmão para ser eliminado por meio dos alvéolos durante o processo expiratório. Irizarry & Reiss (2009) citam que a diferença entre a  $PaCO_2$  e a  $PvcCO_2$  não deve exceder 6 mmHg e esta afirmação vem ao encontro dos resultados obtidos no presente estudo. Valores dentro dos limites de referência para  $PaCO_2$  e  $EtCO_2$  também foram observados por Gutierrez-Blanco et al. (2013) durante a infusão contínua isolada de cetamina na taxa de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ou de dexmedetomidina na taxa de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  em cães.

A  $SaO_2$  (Tabela 26) manteve-se acima de 95% em todos os momentos para os respectivos grupos de estudo. Desta forma é possível afirmar que as infusões analgésicas não influenciaram sobre a função respiratória dos referidos pacientes, visto que a  $SaO_2$  reflete a capacidade de oxigenação do sangue arterial, onde o oxigênio se combina com a hemoglobina e direciona-se para todos os tecidos. Já a  $SpO_2$  (Tabela 22) demonstrou-se abaixo de 95% em algumas situações, com ênfase ao momento M0 onde observaram-se valores de 90%, 88%, 89% e 86% para o GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente com diferenças estatísticas significativas em relação a M-15. No momento M0 correspondente a 15 minutos da MPA, os animais estavam sob a influência da dexmedetomidina utilizada na MPA que exerceu influência direta sobre esta variável, promovendo intensa vasoconstrição, prejudicando a leitura pela oximetria de pulso (Dião *et al.*, 2016). Ghercke et al. (2017) correlacionaram a  $SaO_2$  e a  $SpO_2$  em cães submetidos a diferentes estados hemodinâmicos e observaram pobre correlação de 0,087, indicando que a  $SpO_2$  não reflete adequadamente a  $SaO_2$  e quando esta última deseja-se ser avaliada a amostra de sangue arterial para a hemogasometria é insubstituível. Atribui-se ainda o fato de que a pulso oximetria sofre interferências externas como perfusão do local e uso de vasoativos que podem gerar artefatos na aferição. Assim acredita-se que a pulsoximetria deve servir como guia não invasivo, mas que deve ser confirmada quando na presença de alterações na oxigenação do paciente. De encontro ao estudo Quiros-Carmona et al. (2014) observaram valores para  $SaO_2$  de 84% e 88% já nos 10 primeiros minutos da infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ou de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  em cães. Já Acevedo-Arcique et al. (2014) observaram valores aceitáveis de  $SpO_2$  em cães de 97% após 30 minutos da infusão contínua de dexmedetomidina na taxa de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  e que ao associa-la a lidocaína na taxa de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante o mesmo período valores semelhantes também foram observados para a  $SpO_2$ . Valores de 97% e 100% para  $SpO_2$  também foram evidenciados em todos os momentos de avaliação por Costa

et al. (2018) após administrarem dexmedetomidina na dose de 5 µg/kg isoladamente ou associada a morfina na dose de 0,3 mg/kg na MPA de cadelas submetidas a ovarioossalpingohisterectomia eletiva.

Na análise da SvcO<sub>2</sub> (Tabela 27) menores valores e com diferenças estatísticas foram observadas em todos os grupos nos momentos M0, M1, M2 e M4 em relação ao M-15. Porém em M4 foram evidenciados os menores valores para este parâmetro onde GC, GD, GMLK e GDMLK apresentaram SvcO<sub>2</sub> de 62%, 64%, 57% e 63% respectivamente. É importante ressaltar ainda, que em todos os momentos menores valores foram observados em relação a SaO<sub>2</sub> nos diferentes grupos de estudo. A avaliação da SvcO<sub>2</sub> torna-se essencial na monitoração de pacientes críticos pois avalia o balanço entre a oferta e o consumo de oxigênio aos tecidos de forma sistêmica. Conti-Patara et al. (2012) avaliaram a saturação venosa central em cães com sepse grave e choque séptico e determinaram que uma saturação venosa central acima de 70% se correlaciona com melhor prognóstico, devendo ser utilizado este valor como meta. Gehrcke et al. (2017) correlacionaram a saturação venosa mista de oxigênio (SvmO<sub>2</sub>) com a SvcO<sub>2</sub> e detectaram ótima concordância de 0,91 entre elas, sugerindo que a SvcO<sub>2</sub> pode ser utilizada como guia seguro do estado hemodinâmico em cães. Fisiologicamente, existe diferença nas saturações venosas de oxigênio nos diferentes pontos do sistema circulatório, onde a parte cranial do organismo (cabeça, pescoço e membros torácicos) converge o sangue venoso à veia cava cranial e devido ao alto metabolismo cerebral, esta saturação é menor que a encontrada no sistema caudal (abdômen e membros pélvicos), podendo apresentar valores 4 a 7% menores que a SvmO<sub>2</sub>. Os menores valores no presente estudo para a SvcO<sub>2</sub> em todos os momentos em relação a M-15 nos diferentes grupos de estudo, devem-se a influência das infusões contínuas analgésicas sobre o índice cardíaco que diminui consideravelmente após o início das respectivas infusões. Com a diminuição do índice cardíaco, menores valores consequentemente foram observados para a oferta de oxigênio aos tecidos, pois a oferta de oxigênio depende diretamente do conteúdo arterial de oxigênio e do índice cardíaco. Desta forma com a menor disponibilidade de oxigênio aos tecidos, estes responderam aumentando a taxa de extração de oxigênio para atender suas demandas metabólicas, resultando em menores valores finais de SvcO<sub>2</sub>.

Sobre o íon HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Tabela 26) no sangue arterial, menores valores foram observados em M0 para GD em relação ao momento basal e menores valores foram observados em M0 para GD, GMLK e GDMLK quando comparados ao GC. Nos demais momentos de avaliação em todos os grupos este parâmetro permaneceu abaixo dos valores de referência para cães que variam entre 18 e 24 mmol/L, porém GC foi quem apresentou a menor alteração quando comparado a GD, GMLK e GDMLK. Nestes três últimos grupos a diminuição do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ocorreu de maneira uniforme, indicando que as

infusões analgésicas podem influenciar sobre este íon, podendo predispor a ocorrência de um distúrbio metabólico de acidose metabólica. Segundo DiBartola (2012), mudanças nos valores do  $\text{HCO}_3^-$  sugerem desordem metabólica. No organismo, o bicarbonato é o principal sistema tampão que ajuda a manter o pH sanguíneo dentro da normalidade. Sua produção ocorre a partir da água e  $\text{CO}_2$  em células que possuem a enzima anidrase carbônica presente no pulmão, mucosa gástrica, rins e eritrócitos. Esta diminuição no  $\text{HCO}_3^-$  resultou em uma redução significativa nos valores de déficit de base (Tabela 26) no sangue arterial nos diferentes grupos de estudo à medida que aumentava o tempo das respectivas infusões analgésicas. Os menores valores observados para o déficit de base ocorreram em M0 em GD e GMLK com valores de -7,7 e -7,8 mEq/L respectivamente. Luna (2002) cita que o déficit ou excesso de base para cães deve-se manter entre +3 e -3 mEq/L e no presente estudo estes valores permaneceram abaixo do esperado em todos os momentos, refletindo a diminuição do íon bicarbonato no sangue arterial, predispondo posteriormente a diminuição do pH arterial. Ao analisar o  $\text{HCO}_3^-$  venoso (Tabela 27) valores discretamente maiores ao obtido pela amostra de sangue arterial foram evidenciados, porém permanecendo ainda no limite inferior de referência para cães. Comportamento semelhante foi detectado com o déficit de base (Tabela 27) que diferente da amostra arterial, também se manteve próximo aos valores de referência para cães. Tanto o  $\text{HCO}_3^-$  e o déficit de base no sangue venoso não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre grupos e nem entre os momentos dentro dos respectivos grupos. Menores valores para  $\text{HCO}_3^-$  também foram evidenciados por Gutierrez-Blanco et al. (2013) em cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia eletiva, aos 10, 20 e 30 minutos da infusão contínua de fentanil na taxa de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ou lidocaína 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ou cetamina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ou dexmedetomidina 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ou de suas associações, a diminuição do bicarbonato neste estudo foi semelhante em todos os grupos, não indicando potencialização ou sobrecarga pela infusão isolada ou pela associação dos fármacos analgésicos sobre esta variável. Lucas et al. (2001) observaram valores dentro da normalidade para bicarbonato em cães encaminhados a laparotomia exploratória e submetidos a infusão de morfina na taxa de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante um período de 24 horas de pós-operatório. Comassetto (2016) evidenciou valores dentro da normalidade para bicarbonato e déficit de base em cadelas que receberam infusão contínua de fentanil e cetamina nas taxas de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , respectivamente e que foram submetidas ao procedimento de mastectomia total unilateral.

Tabela 26- Valores médios e desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>), saturação da oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>), excesso de base (BE), bicarbonato (HCO<sup>-3</sup>), sódio (Na<sup>+</sup>), cálcio (Ca<sup>+</sup>), cloro (Cl<sup>-</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e ÂNION GAP (AG), obtidos por meio de amostra de sangue arterial, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	GRUPOS	M-15	M0	M1	M2	M4
<b>pH</b>	<b>GC</b>	7,31±0,04	7,33±0,02	7,32±0,06	7,36±0,06 Aa	7,34±0,02
	<b>GD</b>	7,29±0,03	7,33±0,02	7,28±0,04	7,3±0,02 ab	7,29±0,05
	<b>GMLK</b>	7,28±0,06	7,33±0,03	7,29±0,06	7,28±0,09 b	7,28±0,07
	<b>GDMLK</b>	7,29±0,04	7,31±0,04	7,3±0,06	7,3±0,06 ab	7,27±0,06
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>GC</b>	171,2±21	78±11 A	177,7±26	189,7±17 a	197±16
	<b>GD</b>	164,3±21	86,2±13 A	161±30	170±35 ab	172±43
	<b>GMLK</b>	1637±31	81,1±10 A	147,2±16	144,8±44 b	182,1±29
	<b>GDMLK</b>	179,7±57	74,27±9 A	174,8±18	183,5±9 ab	189±21
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>GC</b>	44±9	40±5	41±11	39±8 A	37±4
	<b>GD</b>	43±5	34±3 A	43±8	41±6	42±9
	<b>GMLK</b>	41±7	33±4	41±6	43±9	41±7
	<b>GDMLK</b>	44±4	38±5	40±5	41±5	44±6
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>GC</b>	99±0,3	95±2,4 A	99±0,3	99±0,19	99±0,1
	<b>GD</b>	99±0,8	95±2 A	98±2,9	98±0,7	99±0,9
	<b>GMLK</b>	98±0,7	95±1,6 A	98±0,6	95±10	99±0,3
	<b>GDMLK</b>	99±0,7	95±1,8 A	99±0,2	99±0,15	99±0,22
<b>BE (mEq/L)</b>	<b>GC</b>	-3,9±1,5	-4,7±1,7	-5±2,1	-4,9±1,6 A	-5,5±2,2 A
	<b>GD</b>	-5,5±1,4	-7,7±0,8 A	-6,5±1,5	-6,3±1,8	-6,7±1,3
	<b>GMLK</b>	-6,4±3	-7,8±3	-7±2	-6,5±2,2	-7,2±3,3
	<b>GDMLK</b>	-5,2±2,2	-6,9±2A	-6,9±1,4 A	-6,8±1,5 A	-6,5±1,5

Continua.



Continuação Tabela 26.

	<b>GRUPOS</b>	<b>M-15</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M4</b>
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	18,87±8	21±1,9 a	20,7±3	20,6±2,1	20±2,1
	<b>GD</b>	20,8±1,5	18±0,6 Ab	20±2	19,9±2	19,7±1,7
	<b>GMLK</b>	20±2,7	18±2,5b	19±1,8	20±1,2	19±2,8
	<b>GDMLK</b>	21,2±1,8	19,1±1,7 Ab	19,4±0,7	19,5±0,8	20,1±1,2
<b>Na<sup>+</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	151±2,2	149±1 A	150±2	150±1	150±1,7
	<b>GD</b>	151±2,5	131±5,8	149±2,3	150±3,1	149±2,4
	<b>GMLK</b>	152±2,1	151±1,8	150±1,7	150±2	149±2 A
	<b>GDMLK</b>	150±5	151±5	149±5	150±5	149±4
<b>Ca<sup>+</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	0,89±0,1	0,96±0,1 b	0,85±0,19	0,92±0,06	0,88±0,08 a
	<b>GD</b>	0,92±0,15	0,78±0,08 a	1±0,14	0,97±0,13	1±0,09 ab
	<b>GMLK</b>	0,84±0,08	0,96±0,1 b	1±0,1	1±0,1	1±0,1 Ab
	<b>GDMLK</b>	1±0,17	0,9±0,13 ab	1±0,1	1±0,1	1±0,1 b
<b>Cl<sup>-</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	113,3±3,1	111,6±1	112,7±3,2	112,2±1,7	111,8±1,7
	<b>GD</b>	114±2,2	116,3±2,2 A	113,3±1,4	113,1±2,7	112,3±1,9
	<b>GMLK</b>	116±3	114,6±2,8	113,4±2	112,5±2	114±2,1
	<b>GDMLK</b>	114,6±4,7	115,7±3,9	114±4	114,4±3,5	113,3±2,6
<b>K<sup>+</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	3,23±0,25	3,42±0,13	3,14±0,28	3±0,21	3,37±0,29
	<b>GD</b>	3,42±0,3	3,28±0,2	3,6±0,33	3,34±0,38	3,74±0,7
	<b>GMLK</b>	3,4±0,5	3,5±0,3	3,6±0,4	3,5±0,4	3,6±0,4
	<b>GDMLK</b>	4±0,4	3,86±0,3	4±0,4	3,8±0,5	4,5±0,8
<b>AG</b>	<b>GC</b>	18,5±3	20,1±2	20,1±3,1 A	20,5±2,3 A	21,4±2,3 A
	<b>GD</b>	18,9±1,1	21,2±1,4 A	20±1,3	20±1,5	21±2
	<b>GMLK</b>	18,6±1,5	21,4±0,9 A	20,4±0,7	20,5±0,7	21,2±1,5 A
	<b>GDMLK</b>	18,8±1,5	20,1±1,6	19,8±1,3	20,2±1,2 A	20,4±0,72

A–Letra maiúscula na coluna, indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo após teste ONE WAY ANOVA seguido de DUNNET ( $p \leq 0,05$ ).

a-b –Letras minúsculas na coluna, indicam diferença estatística entre os grupos após teste ONE WAY RM ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 27- Valores médios e desvio padrão do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PvcO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono (PvcCO<sub>2</sub>), saturação da oxihemoglobina (SvcO<sub>2</sub>), excesso de base (BE), bicarbonato (HCO<sup>-3</sup>), sódio (Na<sup>+</sup>), cálcio (Ca<sup>+</sup>), cloro (Cl<sup>-</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e ÂNION GAP (AG), obtidos por meio de amostra de sangue venoso central, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	GRUPOS	M-15	M0	M1	M2	M4
<b>pH</b>	<b>GC</b>	7,28±0,04	7,30±0,05	7,28±0,04	7,3±0,04	7,29±0,03
	<b>GD</b>	7,29±0,03	7,29±0,02	7,26±0,03	7,26±0,01 A	7,24±0,05
	<b>GMLK</b>	7,27±0,05	7,29±0,03	7,26±0,04	7,26±0,07	7,24±0,05
	<b>GDMLK</b>	7,27±0,03	7,28±0,03	7,26±0,04	7,26±0,05	7,22±0,05
<b>PvcO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>GC</b>	67,7±11	37±3,7 A	47±8,2 A	48,1±9,7 A	42,3±7,5 A
	<b>GD</b>	80,4±34	40,7±13 A	49±10 A	47±10 A	41±13 A
	<b>GMLK</b>	68,4±7,3	34±4,8 A	50,1±5,6 A	52,6±9,5 A	39,9±8,1 A
	<b>GDMLK</b>	67±11	38±3,4 A	53±7,5 A	49±7,7 A	42,3±4,6 A
<b>PvcCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>GC</b>	49±6	48±8	50±7	47±6	48±3
	<b>GD</b>	45±5	47±4	51±7 A	52±4 A	50±14
	<b>GMLK</b>	47±6	44±5	49±5	49±6	52±6
	<b>GDMLK</b>	49±2	49±5	50±4	50±6	57±6,6
<b>SvcO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>GC</b>	84±4,8	62±5,3 A	74±7,5 A	76±9 A	69±9,8 A
	<b>GD</b>	80±6,3	64,9±11 A	71±11 A	76±6 A	60±19 A
	<b>GMLK</b>	82±3,1	57±10 A	77±5,7 A	79±7,5 A	62±10 A
	<b>GDMLK</b>	83±4	63±5,5 A	79±5 A	76±5 A	66±8 A
<b>BE (mEq/L)</b>	<b>GC</b>	-3,5±1,8	-3±1,3	-3,8±1,9	-3,8±1,7	-3,1±2,5
	<b>GD</b>	-4,8±1,4	-3,9±1	-4,3±1,6	-8,2±3	-6,41±5
	<b>GMLK</b>	-5,2±3,2	-4,9±3,2	-5,2±2,9	-4,9±2,7	-5,4±3,5
	<b>GDMLK</b>	-4,3±2,2	-4,3±2,2	-4,9±1,4	-4,4±2	-4,4±1,5

Continua.

Continuação Tabela 27.

	<b>GRUPOS</b>	<b>M-15</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M4</b>
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	23,1±2	23,2±1,8	22,7±2,1	22,5±1,8	23,3±2,1
	<b>GD</b>	21,7±1,5	22,5±1	22,9±1,6	20,74±4,5	23,8±1,4
	<b>GMLK</b>	19,3±6	19,3±6	19,5±6	20±5,8	19,6±6
	<b>GDMLK</b>	22,4±1,8	22,3±2	22±0,7	22±2	23±0,8
<b>Na<sup>+</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	149,6±1,9	150±5,3	150±1,4	149,6±1,8	147,4±2,2
	<b>GD</b>	151,7±2,6	131,4±5,8	149,3±2,3	150±3,2	148,8±2,4
	<b>GMLK</b>	149,7±3,1	149,8±2,4	148,8±2	148,6±2,6	149±2,5
	<b>GDMLK</b>	149,7±2,8	149,1±3,9	148,5±3,6	148,4±3,8	147,5±4 A
<b>Ca<sup>+</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	1±0,1	1±0,1	0,8±0,05	1±0,1	1,17±0,1 ab
	<b>GD</b>	1,15±0,14	1,13±0,15	1,17±0,1 a	1,24±0,09	0,95±0,2 a
	<b>GMLK</b>	1±0,18	1±0,12	1,2±0,1 Ab	1,2±0,1	1,1±0,2 ab
	<b>GDMLK</b>	1,15±0,13	1,14±0,14	1,19±0,13 b	1,16±0,25	1,25±0,1 b
<b>Cl<sup>-</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	111,9±2	111,6±4,5	111,9±1,9 b	110,8±1,2	108,9±1,2 Aa
	<b>GD</b>	112,3±1,2	111,9±1,6	111,8±2	110±1,7	113,5±4,3 b
	<b>GMLK</b>	113,6±3,7	111,7±2,8	111±3,2 A	110±3,1	110±2,7 Aab
	<b>GDMLK</b>	112,9±1,9	112,6±3,2	112,1±2,5	111,7±3,1	110,5±2,4 Aab
<b>K<sup>+</sup></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>GC</b>	3,4±0,3	3,5±0,4	3,3±0,3	3,3±0,5	3,9±0,6
	<b>GD</b>	3,7±0,4	3,7±0,2	3,8±0,3	3,7±0,4	3,7±1
	<b>GMLK</b>	3,7±0,6	3,8±0,5	3,8±0,5	4±0,4	4±0,4
	<b>GDMLK</b>	4±0,4	4,1±0,3	4,1±0,4	4±0,6	4,7±0,9
<b>AG</b>	<b>GC</b>	18,1±1,8	18,8±2,3	19±2,1	19±2,4	18±1,4
	<b>GD</b>	19±0,8	19±1,5	19±1,3	20,2±2,5	20,2±2,5
	<b>GMLK</b>	17,5±1,8	18,8±1,7	18,9±0,7	18,7±0,9	19,5±1,2
	<b>GDMLK</b>	18,4±1,4	18,4±1,4	18,4±0,9	18,3±1,4	18,6±1,1

A–Letra maiúscula na coluna, indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo após teste ONE WAY ANOVA seguido de DUNNET ( $p \leq 0,05$ ).

a-b –Letras minúsculas na coluna, indicam diferença estatística entre os grupos após teste ONE WAY RM ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Os valores para sódio, cloro, potássio e cálcio no sangue arterial (Tabela 26) e venoso central (Tabela 27) permaneceram dentro dos limites de referência para a espécie, com pequenas alterações entre grupos, porém sem influenciar sobre as condições clínicas dos pacientes, demonstrando que a análise eletrolítica pode ser realizada com ambos os sangues arterial e venoso. Apenas o cálcio demonstrou valores discretamente maiores no sangue venoso em relação ao arterial para todos os momentos de avaliação nos diferentes grupos. Gehrcke et al. (2017) também observaram maiores valores para o cálcio no sangue venoso ao se comparar ao sangue arterial e justificam tal ocorrência ao fato deste íon sofrer interferência do pH, na qual a acidemia ocasiona o aumento do cálcio sanguíneo, devido o pH no sangue venoso ser menor que no sangue arterial. Devendo assim, estes resultados serem levados em consideração na interpretação do cálcio de amostras venosas e arteriais com seus devidos valores de referência.

Sobre o AG arterial (Tabela 26) maiores valores, porém dentro dos limites de referência para cães foram observados em M1, M2 e M4 para GC, em M0 para GD e M0 e M4 para GMLK em relação ao momento basal. O AG no sangue venoso (Tabela 27) apresentou valores semelhantes ao sangue arterial, porém sem diferença estatística entre momentos dentro de cada grupo e nem entre grupos. Os valores permaneceram dentro dos limites de referência porque os valores para os cátions e ânions no presente estudo também permaneceram dentro dos limites aceitáveis. O AG resulta da diferença entre os cátions (sódio) e os ânions (bicarbonato e cloro) e para que a eletro neutralidade seja mantida, a soma de todos os cátions do corpo deve ser igual à soma dos ânions. Porém a soma do cloro e bicarbonato não se igualam ao sódio e esta diferença é o ânion gap. O principal cátion do organismo é o sódio enquanto os principais ânions são o bicarbonato e o cloro. Os valores de referência para cães variam entre 15-25 mEq/L (DIBARTOLA, 2012)

Na análise da hemoglobina (Tabela 28) não foram detectadas diferenças estatísticas significativas entre momentos dentro de cada grupo e nem entre grupos, observando-se ainda concentrações semelhantes para hemoglobina nos diferentes sangues arterial e venoso central. O método de determinação da hemoglobina torna-se essencial quando deseja-se avaliar o paciente de em relação a perfusão e oxigenação tecidual global. Os valores de hemoglobina são determinantes para a obtenção do conteúdo arterial e venoso central de oxigênio que são posteriormente utilizados para o cálculo do débito cardíaco pelo método de Fick, de forma minimamente invasiva. A hemoglobina é base ainda para o cálculo da oferta de oxigênio e da taxa de extração de oxigênio pelos tecidos. Desta forma fica evidente a necessidade de obtenção da hemoglobina por métodos seguros que evitem sua sub ou superestimação para que não aja comprometimento das demais variáveis

calculadas, estabelecendo o real estado em que o paciente se encontra, com foco principalmente em pacientes críticos que necessitam de uma abordagem mais pontual. A principal função da hemoglobina está no transporte de gases, levando oxigênio dos pulmões para os tecidos e transportando dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões além de auxiliar no equilíbrio ácido-base. Gehrcke et al. (2015) correlacionaram o débito cardíaco obtido pela termodiluição e pelo método de Fick em cães submetidos a diferentes estados hemodinâmicos e detectaram baixa concordância entre os métodos, indicando que pela metodologia proposta o método de Fick não poderia substituir a termodiluição para a obtenção de tal parâmetro. Os referidos autores justificam a baixa concordância por causa da hemoglobina obtida pelo aparelho de hemogasometria, o qual subestima-a, influenciando diretamente nos valores de débito cardíaco pelo método de Fick, superestimando-o em relação a termodiluição. No capítulo I do presente estudo também se realizou a análise da hemoglobina pelo método hemogasométrico e pelo método laboratorial de cianometahemoglobina e evidenciaram-se menores valores em todos os momentos para a hemoglobina obtida pela hemogasometria, indo ao encontro dos valores observados por Gehrcke et al. (2015). Pascoe (2015) observou valores para hemoglobina entre 13 e 16 g/dL pelo método hemogasométrico, em cães submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina nas taxas de 0,5 ou 1 µg/kg/h durante 180 minutos, porém estes resultados não influenciaram na determinação do débito e índice cardíacos pois estes foram determinados pela termodiluição.

Tabela 28- Valores médios e desvio padrão para os valores de hemoglobina (Hb em g/dL) obtidos por meio do método laboratorial nos diferentes sangues arterial (art) e venoso central (vc), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GRUPOS</b>	<b>M-15</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M4</b>
<b>Hb art</b> (g/dL)	<b>GC</b>	13,3±2,9	12,7±2,6	13±2,8	12,7±2,2
	<b>GD</b>	12,4±3,5	14±5,3	13,6±5	13,3±5
	<b>GMLK</b>	11,6±1,5	10,6±1,3	11,2±1,5	11,3±1,9
	<b>GDMLK</b>	14±2,2	13,4±1,3	13,8±0,7	12,7±0,9
<b>Hb vc</b> (g/dL)	<b>GC</b>	12,4±2,1	13±3,2	12,1±3,4	11,6±3,6
	<b>GD</b>	12,7±3,6	13,6±4,7	13,9±5,5	13,2±5
	<b>GMLK</b>	11,4±1,5	11,2±1,4	11,1±2,1	11,3±2,3
	<b>GDMLK</b>	13±2	14±1,6	14,2±0,8	13,4±1,7

A avaliação do grau de sedação no pós-operatório foi realizada com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. (2010)

(ANEXO II). Esta escala é composta por seis subitens que avaliam a postura do paciente; posicionamento em decúbito lateral; relaxamento do tônus mandibular; resposta ao estímulo verbal; atitude geral e pinçamento interdigital. Os maiores escores de sedação foram evidenciados nas duas primeiras horas de pós-operatório, com uma diminuição gradativa e significativa da sedação nas avaliações subsequentes. Em relação a postura (Tabela 29) diferenças estatísticas ocorreram apenas em M2 com maiores valores em relação ao M0 para todos os grupos e neste momento apresentavam-se com dificuldade ou incapazes de permanecer em estação. Nas demais avaliações os animais demonstravam-se em pé ou com discreto cansaço, porém com capacidade de permanecer em estação. Na avaliação do posicionamento em decúbito lateral (Tabela 30) maiores valores foram evidenciados em M2 para todos os grupos e em M4 para GDMLK em relação ao momento basal. Na avaliação deste subitem apresentavam-se com ligeira resistência ao posicionamento lateral e a partir de M4 com exceção ao GDMLK os animais dos demais grupos já apresentavam forte resistência a lateralização do decúbito. Sobre a resposta ao estímulo verbal (Tabela 31) diferenças estatísticas em M2 para GC, GD, GMLK e GDMLK em relação a M0 também foram observadas e os animais demonstravam ausência ou diminuição da capacidade em detectar os estímulos verbais e a partir de M4 com a redução dos escores de sedação apresentavam resposta imediata ao estímulo sonoro. Na análise do relaxamento mandibular (Tabela 32) evidenciaram-se maiores escores apenas em M2 em todos os grupos onde os animais encontravam-se com leve resistência para abrir a boca, demonstrando um relaxamento parcial da musculatura corporal. E durante a avaliação do estado geral (Tabela 33) e do pinçamento interdigital (Tabela 34) observaram-se maiores escores para o GC em M2 e M4 e para os demais grupos apenas em M2 em relação ao momento basal e para o pinçamento interdigital apenas em M2 para todos os grupos maiores valores e com diferenças estatísticas foram detectados. Ao observar o estado geral dos animais estes apresentavam-se tranquilos, sem sinais de profundidade de plano de anestesia e ao pinçamento demonstravam-se amortecidos e com resposta retardada ao estímulo mecânico. Na avaliação da pontuação total para o escore de sedação (Tabela 35) evidenciaram-se diferenças estatísticas apenas em M2 para GD, GMLK e GDMLK com pontuações de 8, 7 e 14 pontos e em M2 e M4 para o GC com 13 e 6 pontos respectivamente em relação a M0. É possível afirmar que os maiores escores de sedação ocorreram em M2 para todos os grupos, com a ocorrência de uma sedação moderada pois esta escala pode pontuar até 20 pontos e neste caso uma pontuação máxima de 14 pontos foi visualizada, apenas em um momento de avaliação no pós-operatório. Não foram detectadas diferenças estatísticas entre os grupos e desta forma sugere-se que a maior combinação farmacológica nos grupos GMLK e GDMLK não culminaram com maiores

escores de sedação em relação ao GC que recebeu solução salina no transoperatório ou o GD que recebeu apenas a infusão contínua de dexmedetomidina. Acredita-se que os maiores escores de sedação na primeira hora de avaliação no pós-operatório estejam relacionados com a recuperação da anestesia geral no transoperatório que culminaram com hipotermia aonde os animais iniciaram a recuperação pós-operatória com uma temperatura de 33,8°C, 34,3 °C, 34,9 °C e 34,7 °C para GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente. A diminuição da temperatura ocorreu de forma intensa e reduziu a capacidade de metabolização dos fármacos, promovendo os seus acúmulos e gerando um prolongamento no tempo até suas adequadas metabolizações (SOARES; CARDOSO; JUNIOR, 2015). É importante ressaltar que os exames basais que avaliaram a função hepática estavam dentro da normalidade, assim fortalecendo a hipótese que a hipotermia foi a principal responsável pelo retardo na metabolização dos fármacos, pois a cetamina, lidocaína, dexmedetomidina e morfina necessitam principalmente do fígado para serem metabolizados e eliminados. Após o término da cirurgia e extubação dos animais, estes foram encaminhados a uma sala de pós-operatório acolchoada e com temperatura controlada para sua recuperação e devido ao controle da temperatura neste ambiente os animais apresentavam-se bem recuperados e com menores escores de sedação a partir de M4 que correspondiam a 4 horas do início do período pós-operatório. Durante todo período de avaliação pós-operatório não foram detectadas a ocorrência de disforia, salivação, bradicardia, depressão respiratória ou de qualquer outro efeito adverso que poderiam ser relacionados aos fármacos infundidos no período transoperatório.

Comassetto et al. (2017) também evidenciaram maiores escores de sedação nas duas primeiras horas de pós-operatório em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas no período transoperatório com cetamina e/ou fentanil nas taxas de 10 µg/kg/min e 10 µg/kg/h e em seis horas de pós-operatório com cetamina ou solução salina na taxa de 10 µg/kg/min e avaliadas com o auxílio da escala de avaliação do grau de sedação de Saponaro (2014). Gutierrez-Blanco et al. (2015) também observaram maiores escores de sedação nas primeiras quatro horas de pós-operatório em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva que receberam dexmedetomidina no transoperatório na taxa de 3 µg/kg/h e durante quatro horas de pós-operatório na taxa de 1 µg/kg/h ou que receberam a combinação de cetamina, lidocaína e dexmedetomidina no transoperatório nas taxas de 40 µg/kg/min, 100 µg/kg/min e 3 µg/kg/h e durante quatro horas de pós-operatório as taxas de 10 µg/kg/min, 25 µg/kg/min e 1 µg/kg/h respectivamente.

Tabela 29: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Postura Espontânea) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	3 [1-4] A	1 [0-4] A	1 [0-4] A	4 [0-4] A
<b>M4</b>	1 [0-4]	0 [0-4]	0 [0-3]	1 [0-4]
<b>M6</b>	0 [0-4]	0 [0-2]	0 [0-3]	0 [0-2]
<b>M8</b>	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-2]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-2]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 30: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Colocação Lateral) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	2 [1-3] A	1 [0-3] A	1 [0-3] A	2 [0-3] A
<b>M4</b>	1 [0-3]	0 [0-3]	0 [0-1]	1 [0-3] A
<b>M6</b>	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-1]	0 [0-2]
<b>M8</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 31: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Resposta ao Ruído) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	2 [0-4] A	1 [0-4] A	1 [0-3] A	2 [0-4] A
<b>M4</b>	1 [0-4]	0 [0-4]	0 [0-2]	0 [0-4]
<b>M6</b>	0 [0-2]	0 [0-1]	0 [0-2]	0 [0-2]
<b>M8</b>	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).



Tabela 32: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Relaxamento da Mandíbula) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	1 [0-3] A	1 [0-3] A	1 [0-2] A	2 [0-3] A
<b>M4</b>	0 [0-3]	0 [0-3]	0 [0-2]	0 [0-3]
<b>M6</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M8</b>	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 33: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Atitude Geral) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	2 [1-3] A	1 [0-3] A	2 [0-3] A	2 [0-3] A
<b>M4</b>	1 [0-3] A	1 [0-3]	1 [0-2]	1 [0-3]
<b>M6</b>	1 [0-2]	1 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-2]
<b>M8</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 34: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação da variável (Resposta ao Pinçamento) obtida por meio da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	2 [0-3] A	1 [0-3] A	1 [0-2] A	2 [0-3] A
<b>M4</b>	1 [0-3]	0 [0-3]	0 [0-0]	0 [0-3]
<b>M6</b>	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-2]
<b>M8</b>	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 35: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório total de pontos da escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al., (2010), em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	13 [4-17] A	8 [0-20] A	7 [0-16] A	14 [0-20] A
<b>M4</b>	6 [0-20] A	2 [0-20]	1 [0-11]	4 [0-20]
<b>M6</b>	3 [0-14]	1 [0-10]	0 [0-9]	0 [0-11]
<b>M8</b>	0 [0-8]	0 [0-2]	0 [0-1]	0 [0-7]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-5]	0 [0-1]	0 [0-6]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

A avaliação de dor pós-operatória foi realizada por um avaliador experiente cego aos tratamentos, com o auxílio da Escala Analógica Visual (EVA) e a Escala de dor Composta de Glasgow (GCMPS). A utilização das duas escalas na avaliação da dor foi realizada para aumentar ainda mais a fidedignidade dos resultados obtidos, visto que a EVA é uma escala subjetiva utilizada apenas para quantificar a intensidade da dor, enquanto a GCMPS é uma escala objetiva, baseada em sinais comportamentais. Segundo Comassetto et al. (2017) a GCMPS é a escala mais sensível para detectar a ocorrência de dor em cães, pois é composta por seis subitens que avaliam as principais alterações comportamentais nesta espécie. Em sua composição a GCMPS avalia a atitude do animal no canil e em relação a ferida cirúrgica; sua movimentação e a resposta a palpação da ferida cirúrgica; e o estado geral e conforto do paciente.

De forma semelhante ao observado com a sedação, os maiores escores de dor ocorreram em M2, correspondente a duas horas de pós-operatório. Devido ao maior grau de sedação observado é possível afirmar que a sedação pode ter influenciado negativamente na avaliação de dor durante as duas primeiras horas de pós-operatório. Riailand et al. (2011) citam que a sedação pode influenciar diretamente sobre a avaliação da dor pós-operatória, tornando difícil diferenciar sedação de uma possível resposta ao estímulo algico. Na análise do subitem da GCMPS relacionado ao estado do animal no canil (Tabela 36) não foram detectadas diferenças estatísticas entre grupos e nem entre momentos dentro de cada grupo e de modo geral os animais permaneceram tranquilos e quietos durante todo o período de avaliação pós-operatória. Situação semelhante para GC, GD, GMLK e GDMLK e sem diferenças estatísticas foram observadas para a situação do animal no canil em relação a ferida cirúrgica (Tabela 37), os quais ignoravam a ferida cirúrgica, sem demonstrar qualquer

incomodo relacionado ao procedimento de mastectomia total unilateral. Sobre a avaliação da movimentação do animal para fora do canil com auxílio de uma coleira (Tabela 38), foram detectadas maiores pontuações duas horas após o término do procedimento cirúrgico em relação a M0 para todos os grupos e neste caso apresentavam-se imóveis e relutantes ao movimento ou até mesmo com movimentação reduzida, o que não foi observado nos demais momentos quando os animais se movimentavam prontamente. Na avaliação da palpação da ferida cirúrgica (Tabela 39) os animais apresentavam-se quietos e sem resposta de dor, indicando a efetividade dos tratamentos administrados. E na avaliação do estado geral (Tabela 40 e 41) diferenças estatísticas foram observadas em M2 e M4 para GC e em M2 para os demais grupos, aonde os animais permaneciam quietos, porém com aspecto confortável. Na análise da pontuação total da GCMPS (Tabela 42) diferenças estatísticas foram detectadas apenas em M2 para GC, GD, GMLK e GDML com uma mediana máxima para os grupos de 5, 5, 3 e 5 pontos respectivamente. Avaliando isoladamente poucos animais chegaram a pontuar no máximo 15 pontos em GDMLK e 12 pontos em GC, indicando o estímulo algico mais intenso no presente estudo. Porém ao analisar a GCMPS esta escala pode pontuar até 24 pontos e desta forma fica claro a menor intensidade algica experimentada pelos animais no presente estudo, por mais que tenham sido submetidos a um estímulo considerado extensivo e invasivo que resultaria em maiores escores de dor segundo a literatura. Ao avaliar os resultados da EVA (Tabela 43) não foram detectadas diferenças estatísticas entre momentos e nem entre grupos durante todo o período de avaliação possivelmente pela subjetividade que possa ter interferido em seus resultados finais.

Em relação ao número de animais que receberam resgate analgésico pós-operatório (Tabela 44) com morfina na dose de 0,5 mg/kg pela via IM, no primeiro momento de avaliação pós-operatória, correspondente a M2 foi de 28,5% para GC, GD e GDMLK respectivamente e de 14,3% em M4 e M6 para GC; M4 a M24 para GD e em M4 e M8 para GDMLK; já o GMLK não necessitou de nenhum resgate analgésico durante as 24 horas de pós-operatório. Cabe ressaltar que um animal do GD necessitou resgate analgésico com acepromazina e morfina nas doses de 0,02 e 0,3 mg/kg, o qual era instituído apenas após a realização de três resgates consecutivos com morfina IM. Desta forma, pelos diferentes comportamentos dos grupos no requerimento de analgésicos pós-operatórios aplicou-se a análise da curva de sobrevivência de Kaplan Meyer (Gráfico 32) a qual demonstrou que não houve diferenças estatísticas para o requerimento de morfina no período pós-operatório entre os diferentes grupos do estudo.

Ao observar a ocorrência de dor no pós-operatório é possível evidenciar que os diferentes grupos se comportaram de forma semelhante com exceção ao GMLK que não necessitou nenhum resgate analgésico neste período. Esperava-se que o GDMLK apresentasse os menores escores de dor, com o menor requerimento de resgates analgésicos, mas isto não ocorreu e este grupo apresentou resultados semelhantes ao observado em GC e GD. Assim não há necessidade da associação da dexmedetomidina ao tradicional MLK, pois no presente estudo segundo o criterioso rigor metodológico não foram evidenciadas a ocorrência de analgesia adicional ao comparar-se ao GMLK. Resultado satisfatório foi observado em relação a infusão contínua de dexmedetomidina isolada que promoveu efeito analgésico pós-operatório semelhante ao GDMLK, sendo uma opção de tratamento analgésico a animais que não toleram maiores combinações farmacológicas ou que tenham alguma restrição ao uso da cetamina ou aos opioides para o controle algico. Os mecanismos analgésicos dos fármacos utilizados são os mesmos mecanismos descritos para a analgesia transoperatória aonde a cetamina promove efeito analgésico pelo bloqueio da modulação do estímulo doloroso pelos

Tabela 36: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável A (I), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M4</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M6</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M8</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 37: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável A (II), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M4</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M6</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M8</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 38: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável B (III), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	4 [0-4] A	2 [0-4] A	2 [0-4] A	2 [0-4] A
<b>M4</b>	0 [0-4]	0 [0-4]	0 [0-2]	1 [0-4]
<b>M6</b>	0 [0-4]	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-2]
<b>M8</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-2]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-2]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 39: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável C (IV), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	0 [0-5]	0 [0-5]	0 [0-0]	0 [0-5]
<b>M4</b>	0 [0-5]	0 [0-5]	0 [0-0]	0 [0-5]
<b>M6</b>	0 [0-5]	0 [0-5]	0 [0-0]	0 [0-5]
<b>M8</b>	0 [0-5]	0 [0-5]	0 [0-0]	0 [0-5]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-5]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-5]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 40: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável D (V), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	1 [0-3] A	1 [0-3] A	1 [0-1] A	1 [0-3] A
<b>M4</b>	1 [0-3] A	1 [0-3]	0 [0-1]	1 [0-3]
<b>M6</b>	0 [0-3]	0 [0-3]	0 [0-1]	0 [0-1]
<b>M8</b>	0 [0-1]	0 [0-3]	0 [0-1]	0 [0-2]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-3]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-3]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 41: Mediana e 1° e 3° quartil da pontuação para a variável D (VI), da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-2]
<b>M4</b>	0 [0-1]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M6</b>	0 [0-1]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M8</b>	0 [0-1]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 42: Mediana e 1° e 3° quartil do somatório total de pontos da escala de dor Composta de Glasgow, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	5 [0-12] A	5 [0-12] A	3 [0-5] A	5 [0-15] A
<b>M4</b>	1 [0-12]	1 [0-11]	0 [0-3]	2 [0-12]
<b>M6</b>	0 [0-12]	0 [0-11]	0 [0-3]	1 [0-5]
<b>M8</b>	0 [0-5]	0 [0-11]	0 [0-1]	0 [0-10]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-11]	0 [0-0]	0 [0-5]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-11]	0 [0-0]	0 [0-0]

A-Letra maiúscula na coluna indica diferença estatística entre momentos dentro do mesmo grupo, teste de Friedman seguido de Dunn ( $p \leq 0,05$ ).

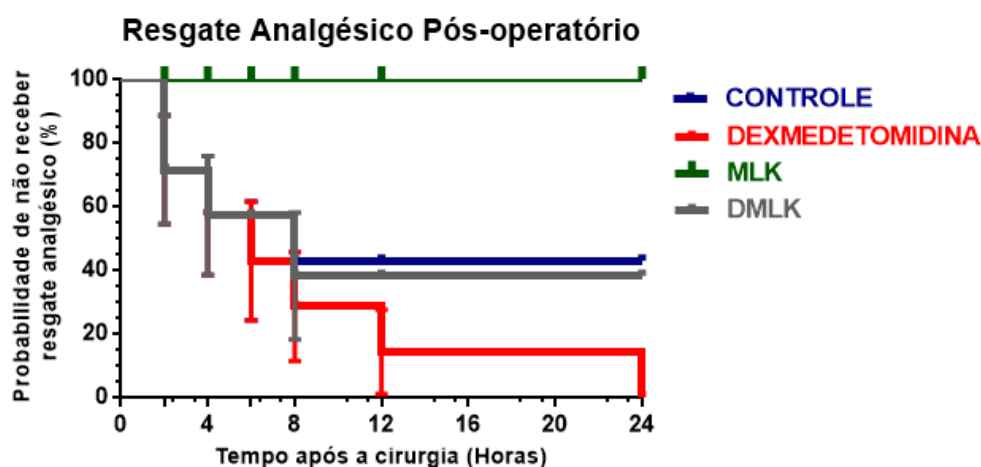
Tabela 43: Mediana e 1° e 3° quartil do somatório total de pontos para a escala analógica visual, por meio de um avaliador experiente, em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	<b>GC</b>	<b>GD</b>	<b>GMLK</b>	<b>GDMLK</b>
<b>M0</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<b>M2</b>	0 [0-50]	10 [0-50]	0 [0-20]	0 [0-70]
<b>M4</b>	0 [0-40]	0 [0-50]	0 [0-10]	0 [0-50]
<b>M6</b>	0 [0-40]	0 [0-70]	0 [0-10]	0 [0-20]
<b>M8</b>	0 [0-10]	0 [0-70]	0 [0-0]	0 [0-30]
<b>M12</b>	0 [0-0]	0 [0-80]	0 [0-0]	0 [0-15]
<b>M24</b>	0 [0-0]	0 [0-50]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 44: Número e porcentagem de animais que receberam resgate analgésico pós-operatório com morfina na dose de 0,5 mg/kg pela via intramuscular, após serem submetidos ao procedimento de mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).

	GC		GD		GMLK		GDMLK	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
<b>M0</b>	0/7	0	0/7	0	0/7	0	0/7	0
<b>M2</b>	2/7	28,5	2/7	28,5	0/7	0	2/7	28,5
<b>M4</b>	1/7	14,3	1/7	14,3	0/7	0	1/7	14,3
<b>M6</b>	1/7	14,3	1/7	14,3	0/7	0	0/7	0
<b>M8</b>	0/7	0	1/7	14,3	0/7	0	1/7	14,3
<b>M12</b>	0/7	0	1/7	14,3	0/7	0	0/7	0
<b>M24</b>	0/7	0	1/7	14,3	0/7	0	0/7	0

Gráfico 32- Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate pós-operatório com morfina em 27 cadelas submetidas a mastectomia total unilateral e tratadas durante o período transoperatório com a infusão contínua de solução salina (GC); dexmedetomidina (GD); morfina, lidocaína e cetamina (GMLK); dexmedetomidina, morfina, lidocaína e cetamina (GDMLK).



receptores opioides, pelo bloqueio dos receptores NMDA, envolvidos principalmente na ocorrência de hiperalgesia e na sensibilização do sistema nervoso central ao estímulo algico (ALMEIDA et al., 2013). A lidocaína promove efeitos analgésicos por mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados, porém seja provável que seja multifatorial e pode envolver efeitos sobre receptores muscarínicos M3 e bloqueio da transmissão da dor por meio do bloqueio dos canais de sódio. Possui ainda propriedades anti-inflamatórias, atuando como um livre eliminador de radicais livres e aumentando a motilidade intestinal, podendo estar relacionado com os mecanismos analgésicos em cães (Gutierrez-Blanco et al. 2015; ZOOF & BRADBROOK, 2016). A morfina, pertencente a classe

dos opioides atua por meio do agonismo dos receptores  $\mu$ . Segundo Santos et al. (2015), os opioides estão entre os melhores agentes para o controle de dor aguda, pela sua alta segurança e eficácia. A morfina é rotineiramente utilizada na Medicina Veterinária, pois não há um limite superior para a analgesia desencadeada por este fármaco, além de reduzir os escores de dor decorrentes da manipulação cirúrgica, reduz ainda a quantidade de agentes anestésicos para manter o plano de anestesia (QUANDT; LEE; POWELL, 2005). Quando administrada na forma de bolus pela via intramuscular pode promover analgesia por até 4 horas e sua taxa de infusão contínua varia entre 3,3-4,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (ZOOFF & BRADBROOK, 2016). A dexmedetomidina, pertencente ao grupo dos alfa dois agonistas e caracteriza-se por promover excelente efeito analgésico visceral em baixas doses de infusão, atuando pelo agonismo dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos. Seu efeito analgésico está relacionado principalmente a sua atuação nos receptores alfa dois localizados no tronco cerebral e corno dorsal da medula espinhal atuando na modulação e percepção do estímulo algíco.

Outro fator que atuou positivamente reduzindo o requerimento de analgésicos no período pós-operatório foi a administração de meloxicam na dose de 0,2 mg/kg pela via intravenosa em todos os animais imediatamente após o término do procedimento cirúrgico de mastectomia total unilateral. Ao administrar fármacos de diferentes classes farmacológicas em diferentes momentos do procedimento de cirurgia esta se empregando a analgesia multimodal, para um melhor controle do quadro algíco. A analgesia multimodal baseia-se na associação de diferentes fármacos, pertencentes a classes diferentes, com atuação por mecanismos diferentes no controle da dor e que sejam utilizados em doses menores, para que não ocorram efeitos adversos ou que estes ocorram em menores intensidades (CHIAVACCINI et al. 2017). O correto tratamento da dor pós-operatória reduz significativamente as respostas neuroendócrinas, autonômicas e somáticas desencadeadas após o trauma cirúrgico, gerando importante impacto sobre a redução na morbidade e mortalidade perioperatória (MENDONÇA et al., 2013). A associação de AINES demonstra ter um importante papel no tratamento de dor pós-operatória, principalmente na presença de um processo inflamatório (SANTOS et al., 2015). O meloxicam, administrado para o controle da dor e inflamação pode proporcionar analgesia por um período de 24 horas, quando fornecido na dose de 0,2 mg/kg, na primeira administração, seguido de 0,1 mg/kg nas demais administrações a cada 24 horas. Seu mecanismo baseia-se na inibição seletiva da COX-2 e por isso apresenta menor ocorrência de efeitos adversos sobre os rins e o trato gastrointestinal. A associação do meloxicam no presente estudo proporcionou aos animais analgesia adicional, sendo possivelmente o principal responsável pelos escores de dor no GC terem sido semelhantes aos observados no GDMLK e GD. Pois a administração de anti-



inflamatórios não esteroidais durante o procedimento cirúrgico, culmina com uma menor liberação de substâncias envolvidas no processo inflamatório, reduzindo significativamente a ocorrência de hiperalgesia e sensibilização do sistema nervo central (TEIXEIRA, 2012).

Resultados semelhantes ao presente estudo em relação aos resgates pós-operatórios foram detectados por Comassetto et al. (2017) aonde o grupo controle que recebeu solução salina em seis horas de pós-operatório de mastectomia total unilateral em cadelas demonstrou os mesmos escores de dor em relação aos demais grupos que receberam cetamina na taxa de 10 µg/kg/min durante o mesmo período, justificando tais valores pela administração no pós-operatório imediato de meloxicam na dose de 0,2 mg/kg. Já Chiavaccini et al. (2017) após a infusão contínua de morfina isolada na taxa de 2 µg/kg/min ou associada a lidocaína na taxa de 50 µg/kg/min ou ambas associadas a cetamina na taxa de 10 µg/kg/min em cães submetidos a incisão de pele para estímulo algico experimental detectaram menores escores de dor em 24 horas de pós-operatório no grupo MLK em relação ao grupo que recebeu morfina isolada ou associada a lidocaína. Ortega & Cruz (2011) observaram uma diminuição no requerimento de morfina no pós-operatório de diferentes cirurgias abdominais em cães que receberam infusão contínua de lidocaína na taxa de 50 µg/kg/min (4 animais necessitaram resgate analgésico com fentanil de 20 animais) em relação ao grupo que recebeu solução salina no mesmo período transoperatório (11 animais necessitaram resgate analgésico de 24 animais). Gutierrez-Blanco et al. (2015) avaliaram a analgesia pós-operatória de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia eletiva e submetidas a infusão contínua no transoperatório e em quatro horas de pós-operatório de fentanil nas taxas de 10 µg/kg/h e 2,5 µg/kg/h ; de cetamina 40 µg/kg/min e 10 µg/kg/min; lidocaína 100 µg/kg/min e 25 µg/kg/min; dexmedetomidina 3 µg/kg/h e 1 µg/kg/h ou da associação da cetamina, lidocaína e dexmedetomidina nas mesmas doses e observaram que 0/10 animais necessitaram resgate analgésico com morfina pós-operatório no grupo fentanil; 3/8 no grupo cetamina; 2/9 no grupo lidocaína; 2/8 no grupo dexmedetomidina e 0/10 no grupo cetamina, lidocaína e dexmedetomidina.

Assim, apesar da pequena quantidade de estudos que tratam das infusões analgésicas em relação a sua eficiência e segurança em relação ao tratamento da dor trans e pós-operatória associada à mastectomia em cadelas e com a crescente preocupação no controle de dor pós-operatória, as técnicas de analgesia multimodal, por meio da associação de fármacos analgésicos que atuam por diferentes mecanismos de ação, tem-se apresentando como uma promissora e excelente opção no tratamento da dor em cães.

### 3.8 CONCLUSÕES DO ESTUDO

- 1) O fator de correção desenvolvido no capítulo I para o débito cardíaco mostrou-se promissor para a correção deste parâmetro no capítulo II, proporcionando maior fidedignidade aos resultados quando este for avaliado de forma minimamente invasiva.
- 2) A adição de dexmedetomidina por meio das infusões contínuas foi a principal responsável pelas alterações nas variáveis hemodinâmicas causando bradicardia, diminuição do índice cardíaco, aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos à medida que se aumentou o período de administração das respectivas infusões.
- 3) As alterações detectadas sobre as variáveis hemodinâmicas e de oxigenação nos diferentes grupos não foram suficientes para alterar a perfusão e oxigenação tecidual visto que a saturação arterial e venosa central de oxigênio mantiveram-se dentro dos limites esperados para a espécie, mostrando-se desta forma seguras para tal finalidade, em pacientes hígidos.
- 4) Os tratamentos propostos no presente estudo promoveram evidente diminuição do requerimento de isoflurano para a manutenção do plano de anestesia adequado em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral, com uma diminuição máxima no requerimento de 51,3%, 62,5%, 60% e de 73,2% para GC, GD, GMLK e GDMLK respectivamente.
- 5) Os tratamentos propostos no presente estudo promoveram considerável redução no requerimento de resgates analgésico no período trans e pós-operatório de cadelas submetidas a mastectomia total unilateral.
- 6) Todos os tratamentos propostos no presente estudo demonstraram-se seguros e eficientes para cadelas hemodinamicamente estáveis, submetidas ao procedimento de mastectomia total unilateral, possibilitando ao médico veterinário anestesista, baseado nas condições clínicas do paciente, escolher a melhor combinação farmacológica para a suplementação analgésica, para compor assim a anestesia parcial intravenosa.

### 3.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações deste segundo capítulo baseiam-se em: utilização do cateter venoso simples ao invés do cateter venoso central para o acesso da veia jugular para posterior coleta de sangue venoso e mensuração da pressão venosa central; administração de meloxicam no pós-operatório imediato, responsável por interferir nas avaliações algicas no pós-operatório; dificuldade em manter a temperatura da sala controlada, visto que os animais apresentaram significativa hipotermia.

### 3.10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO-ARCIQUE, C. M., IBANCOVICH, J. A., CHAVEZ, J. R., GUTIERREZ-BLANCO, E., MORAN-MUNOZ, R., VICTORIA-MORA, J. M., TENDILLO-CORTIJO, F., SANTOS-GONZÁLEZ, M., SANCHEZ-APARICIO, P. Lidocaine, dexmedetomidine and their combination reduce isoflurane minimum alveolar concentration in dogs, **Plos One**, v. 9, n. 9, 2014.

ADAMANTOS, S. Analgesia in Critical Care. **Abstracts of European Veterinary Conference Voorjaarsdagen**. p. 65-66. 2008.

AFONSO, J.; REIS, F. Dexmedetomidina: Papel atual em anestesia e cuidados intensivos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 1, p. 118-133, 2012.

AGUADO, D., BENITO, J., SEGURA, I. A. G. 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.

AGUIAR, E. S. V., DALLABRIDA, A. L., SAVASSI, G. L., FRANÇA, R. E. P., FONSECA, E. T., DEMORI, G., SILVA, J. H. S., RAISER, A. G. Mensuração da pressão venosa central por meio de cateteres venosos central e periférico: comparação entre os valores obtidos em cães e elaboração de índice de correção. **Ciência Rural**, v. 34, n. 6, p. 1827-1831, 2004.

AGUIRRE, C. S., MINTO, B. W., FARIA, E. G., HERR, M., FILGUEIRA, F. G. F., NARDI, A. B. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 4, p. 1073-1079, 2014.

ALMEIDA, M. R., LUNA, S. P. L., ALVES, R. M., HASHIMOTO, H. H., ALMEIDA, R. M. Sobre a analgesia pós-operatória da morfina, cetamina ou da associação em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva. **Ciência Rural**, v. 43, n. 7, p. 1271-1276, 2013.

ALVES, J. E. O., SILVEIRA, M. D., VIEIRA, E. M. P., VIDAL, W. M. Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 8, n. 1, 2017.

BELMONTE, E. A., NUNES, N., THIESEN, R., COSTA, P. F., BARBOSA, V. F., MORO, J. V., BATISTA, P. A. C. S., BORGES, P. A. Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina em cães anestesiados com isoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**, v. 65, n. 4, p. 1075-1083, 2013.

CESARE, F., CAGNARDI, P., GIOENI, D., URSO, E. S., ABOGLIATTI, V., LUCATELLO, L., MERLANTI, R., RAVASIO, G., VILLA, R. Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with methadone following oral-transmucosal and intramuscular administration in dogs. **Proceeding of Veterinary and Animal Science Days**, 2017.

COMASSETTO, F. **Infusão contínua de cetamina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral**, 2016, 191p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2016.

COMASSETTO, F., ROSA, L., RONCHI, S. J., FUCHS, K., REGALIN, B. D., REGALIN, D., PADILHA, V., OLESKOVICZ, N. Correlação entre as escalas analógica visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.69, n. 2, p. 355-363, 2017.

CONTI-PATARA, A., CALDEIRA, J. A., CARVALHO, S., REINOLDES, A., PEDRON, B. G., PATARA, M., FRANCISCO TALIB, M. S., FAUSTINO, M., OLIVEIRA, C. M., CORTOPASSI, S. R. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and their relation to outcome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.22, n.4, p.409-418, 2012.

COSTA, T. A. F., MASCARENHAS, L. C., ANUNCIÇÃO FLHO, W. M., SÔNEGO, D. A., CAMPOS, G. M. D., FLORES, F. N., GUIMARÃES, L. D. Avaliação dos efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina isolada e associada à morfina em cadelas submetidas à

ovarioossalpingohisterectomia eletiva sob anestesia geral inalatória, **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, 2018.

CHIAVACCINI, L., CLAUDE, A. K., MEYER, R. E. Comparison of morphine-Lidocaine, and morphine-lidocaine-ketamine infusions in dogs using na incision-induced pain model. **American animal Hospital Asociation**, v. 53, p. 65-72, 2017.

DIÃO, H.X.; JIANG, S.; GÃO, P.Y. et al. Comparison of the effects of propofol and emulsified isoflurane alone or combined with dexmedetomidine on induction of anesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, p. 145–152, 2016.

DIBARTOLA, S.P.; BATEMAN, S. Introduction to fluid Therapy. In. DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Eletrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 4.ed.USA. Elsevier. p. 331 – 350, 2012.

DIENER, J.R.C. Calorimetria indireta. **Revista Associação. Medica Brasileira**, v.43, p.245-253, 1997.

DUGDALE, A. The ins ando uts of ventilation: Basic principles. **In practice**, n. 29, p.186-193, 2007.

DUKE, T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 54, p. 276-282, 2013.

FANTONI, D. T., MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia da dor. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca. 2002. p. 312-336.

FOX, S. M., MELLOR, D. J., LAWOKO, C. R. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 65, p. 125-133, 1998.

GANEM, F – Assistência à Parada Cardíaca, em: Auler Jr JOC, Oliveira AS - **Pós-Operatório de Cirurgia Torácica e Cardiovascular**, 1ª Ed, Porto Alegre, Artmed, 212-215, 2004

GARCÍA, X. Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. **Medicina Intensiva**, v.35, p. 552-561, 2011.

GAKIYA, H. H., SILVA, D. A., GOMES, J., STEVANIN, H., CASSU, R. N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, p. 346–351, 2011.

GEHRCKE, M. I., REGALIN, D., RONCHI, S. J., COMASSETTO, F., MORAES, A. N., OLESKOVICZ, N. Calorimetria indireta na monitoração hemodinâmica e metabólica em cães sob diferentes situações hemodinâmicas, **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 5, p. 1263-1271, 2015.

GHERCKE, M. I., REGALIN, D., PADILHA, V. S., COMASSETTO, F., SILVA, G., MORAES, A. N., OLESKOVICZ, N. Arterial mixed venous or central venous hemogasometry and end tidal CO<sub>2</sub> in dogs under diferente hemodynamic states. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.45, p. 1448, 2017.

GOGNY, M. Pain management in the critical care patient. **Waltham Focus**, v. 16, n. 3, p. 1-8, 2006.

GUTIERREZ-BLANCO, E., VICTORIA-MORA, J., IBANCOVICH-CAMARILLO, J. A., SAURI-ARCEO, C. H., BOLIO-GONZALEZ, M. E., ACEVEDO-ARCIQUET, C. M., MARINCANO, G., STEAGALL, P. V. M. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 309-318, 2015.

GUTIERREZ-BLANCO, E., VICTORIA-MORA, J., IBANCOVICH-CAMARILLO, J. A., SAURI-ARCEO, C. H., BOLIO-GONZALEZ, M. E., ACEVEDO-ARCIQUET, C. M., MARINCANO, G., STEAGALL, P. V. M. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 599-609,

HARDIE, E. M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**, São Paulo: Manole. 2002. p. 49-68.

HASKINS, S., Reference cardiopulmonar values in normal dogs. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p.156-161, 2005

HEADLUND, C. S. Cirurgia do sistema reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**, 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 702-774.

HELLYER, P.W., ROBERTSON, S. A., FAILS, A. D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W. J., THURMON, J. C., GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 4 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p. 31-57.

HOFMEISTER, E. H., KEENAN, K., EGGER, C. M. Dobutamine-induced bradycardia in a dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 107-111, 2005.

HOLLENBERG, S. M. Inotrope and Vasopressor Therapy of Septic Shock. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 23, p. 127-148, 2011.

HOPPER, K., POWELL, L. L. Basics of mechanical ventilation for dogs and cats. **Veterinary Clinical Small Animal**, v. 43, p. 955-969, 2013.

HONSHO, C. S., TALIERI, I. C., NUNES, N., MORENO, J. C. D., SOUZA, A. P. Efeitos da infusão contínua de cetamina sobre a pressão intra-ocular em cães hipovolêmicos anestesiados com desflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 56, n. 5, p. 610-617, 2004.

IRIZARRY, R., REISS, A. Arterial and venous blood gases: indications, interpretations, and clinical applications, **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, 2009.

JOHNSON, C. A. Distúrbios do sistema reprodutivo. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**, 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 947-949.

KLAUMANN, P. R., WOUK, A. F. P. F., SILLAS, T. Pathophysiology of pain. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

KUUSELA, E., RAEKALLIO, M., ANTTILA, M., FALCK, I., MOLSA, S., VAINIOS, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidina and its enantiomers in dogs. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**, n. 23, p. 15-20, 2000.

LEMKE, K. A., & CREIGHTON, C. M. Analgesia for Anesthetized Patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, vol. 25, p. 70-81, 2010.

LORDON, S. P. & STANLEY, T. H. O Futuro da Anestesiologia Venosa. In: White PF, **Tratado de Anestesia Venosa**. Porto Alegre: Arthmed, 2001. p. 578-584.

LUCAS, A. N., FIRTH, A. M., ANDERSON, G. A., VINE, J. H., EDWARDS, G. A. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermitten intramuscular injection in dogs, **American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 6, 2001.

LUFT, A., MENDES, F. F. Low S(+) ketamine doses: a review. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, n. 4, p. 460-469, 2005.

MALM, C., SAVASSI-ROCHA, P. R., GHELLER, V. A., OLIVEIRA, H. P., LAMOUNIER, A. R., FOLTYNEK, V. Ovário-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. II – Evolução clínica pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 2, p. 162-172, 2005.

MARTINS, M. A. Indirect calorimetry can be used to measure cardiac output in septic patients? **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 23, n. 1, p. 118-125, 2008.

MATHEWS, K., KRONEN, P. W., LASCELLES, D., NOLAN, A., ROBERTSON, S., STEAGALL, P., WRIGHT, B., YAMASHITA, K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p. E10-E68, 2014.



McKUNE, M. C., MURRELL, J. C., NOLAN, A. M., WHITE, K. L., WRIGHT, B. D. Nociception and pain. In: GRIMM, K. A., LAMONT, L. A., TRANQUILLI, W. J., GREENE, S. A., ROBERTSON, S. A. **Veterinary anesthesia and analgesia**, p. 584-616, 2015.

MENDONÇA, F. T., ALMEIDA, M. F. C., GUIMARÃES, C. C. R., SOARES, Y. M., CALVANO, L. A. Comparative study between epidural Ketamine and morphine in patients submitted to mastectomy. **Revista de dor São Paulo**, v. 14, n. 3, p. 169-173, 2013.

MITCH, P. M., HELLYER, P. W. Objective, categorical methods for assessing pain and analgesia. In: GAYNOR, J. S., MUIR, W. W. **Handbook of veterinary pain management**, 2 ed. St. Louis: Mosby, 2008. p. 78- 109.

MORAN-MUNOZ, R., VALVERDE, A., IBANCOVICH, J. A., ACEVEDO-ARCIQUE, C. M., RECILLAS-MORALES, S., SANCHEZ-APARICIO, P., OSORIO-AVALOS, J., CHAVEZ-MONTEAGUDO, J. R. Cardiovascular effects of constant rate infusion of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, v, 58, p. 729-734, 2017.

MUIR, W. W., WIESE, A. J., MARCH, P. A. Effects of morphine, 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.

MUIR, W. W., GAYNOR, J. S. Pain Behaviors. In: GAYNOR, J., MUIR, W. W. **Handbook of veterinary pain management**, 2. ed. Mosby: Missouri, 2009. p. 62-79.

NATALINI, C. C. **Teorias e técnicas em anestesiologia veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

OOSTROM, H. V., DOORNENBAL, A., SCHOT, A., STIENEN, P. J., HELLEBREKERS, L. J. Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. **The Veterinary Journal**, v. 190, p. 338-344, 2011.

PADILHA, V. S. **Cetorolaco, meloxicam ou dipirona administrados antes ou após ovariossalpingohisterectomia em gatas.** 2015, 182p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

ORTEGA, M., CRUZ, I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. **Canadian Veterinary Journal**, v. 52, p.856-860, 2011.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonar effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia,. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 360-368, 2015.

PERRET-GENTIL, F., DOHERR, M. G., SPADAVECCHIA, C., LEVIONNOIS, O. L. Attitudes of swiss veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. **Schweizer Archiv für Tierheikunde**, v. 156, n. 3, p. 111-117, 2014.

PFENNINGER, E. G., DURIEUX, M. E., HIMMELSEHER, S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. **Anesthesiology**, v. 96, n. 2, p. 357-366, 2002.

PYPENDOP, B. H. & ILKIW J.E. The Effects of Intravenous Lidocaine Administration on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats. **Anesthesia Analgesia**, v.100, p. 97–101, 2005.

POSNER, L. P. New approaches to the treatment of chronic pain in dogs and cats. **Proceeding of The North Americam Veterinary Conference**. p. 102-104, 2007.

QUANDT, J. E., LEE, J. A., POWELL, L. L. Analgesia in critically ill patients. **The Compendium on Continuing Education Practice Veterinary-Small Animal**, v. 27, n. 6, p. 433-445, jun. 2005.

QUIRÓS-CARMONA, S., NAVARRETE-CALVO, R., GRANADOS, M. M., DOMÍNGUEZ, J. M., MORGAZ, J., FERNÁNDEZ-SARMIENTO, J. A., MUNOZ-RASCÓN, P., GÓMEZ-

VILLAMANDOS, R. J. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. **Research in Veterinary Science**, 2014.

REGALIN, D. **Sedação prolongada em cães**, 2015. 319p. Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

RIALLAND, P., AUTHIER, S., GUILLOT, M., DEL CASTILLO, J. R. E., VEILLEUXLEMIEUX, D., FRANK, D., GAUVIN, D., TRONCY, E. Validation of orthopedic postoperative pain assessment methods for dogs: a prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study. **Plos One**, v. 7, n. 11, 2012.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinical Small Animal**. v. 38, p.1267–1290. 2008.

ROUX, F. Acute Pain Management in the Peri-Operative Period. **The European Journal of Companion Animal Practice**, v. 20, n. 1, p.69-73, 2010.

SANTOS, G. C.A., CLARK, R. M. O., SAID, R. A., RAMOS, C. M. S., MUNHOZ, A. D. Avaliação clínica da analgesia pós-operatória proporcionada pelo cetoprofeno associado à morfina pela via intravenosa ou epidural em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n.2, p. 817-826, 2015.

SARRAU, S., JOURDAN, J., DUPUIS-SOYRIS, F., VERWAERDE, P. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behavior in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, p.670-676, 2007.

SILVA, W. O. Monitorização hemodinâmica no paciente crítico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n. 3, p. 57-65, 2013.

SOARES, G. C. L., CARDOSO, C. G., MATTOS JUNIOR, E. Causas e consequências da hipotermia: a importância da monitoração da temperatura no perioperatório. **Investigação**, v. 14, n. 6, 1-7, 2015.

STOCKHAM, S. L., SCOTT, M. A. Leucócitos. In: STOCKHAM, S. L., SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**, 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 2, p. 45-89.

TEIXEIRA, R. C. R. **Efeito analgésico do tramadol administrado isoladamente, associado à dipirona ou ao meloxicam no período pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia ou mastectomia e ovariosalpingohisterectomia**. Dissertação (Dissertação como pré-requisito do programa de Pós-graduação em Ciência Animal) - Universidade de Vila Velha, Espírito Santo, 2012.

WALTERS, L. M., OGILVIE, G. K., SALMAN, M. D., JOY, L., FETTMAN, M. J., HAND, M. S., WHITE, R. D. Repeatability of energy expenditure measurements in clinically normal dogs by use of indirect calorimetry. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, p.1881-1885, 1993.

WHITE, R. A. S. Tratamento cirúrgico de distúrbios cutâneos específicos, In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3.ed. Barueri: Manole, 2007. p.339-355.

ZOFF, A. & BRADBROOK, C. Constant rate infusion in small animal practice, **Companion Animal**, v. 21, n. 9, 2016.

**ANEXO I-** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do RG \_\_\_\_\_ e CPF \_\_\_\_\_, residente na cidade de Lages-SC, no endereço \_\_\_\_\_, autorizo a utilização de meu animal de estimação de nome \_\_\_\_\_, Raça \_\_\_\_\_, sexo \_\_\_\_\_, idade \_\_\_\_\_, Ficha Clínica nº \_\_\_\_\_, a participar do estudo “**ANESTESIA E ANALGESIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**”, ciente dos riscos inerentes ao estudo bem como a anestesia para os procedimentos.

## Procedimentos do estudo:

- 1) Internação hospitalar 48 horas antes da cirurgia;
- 2) Anestesia geral inalatória e anestesia total intravenosa;
- 3) Avaliação do grau de analgesia proporcionada pelos tratamentos administrados;
- 4) Tricotomia na região dos braços, lombo e virilha, ou demais regiões necessárias de acordo com o a indicação cirúrgica;
- 5) Incisão cirúrgica no local afetado, de acordo com a indicação clínica/cirúrgica e gravidade do quadro.

---

Assinatura do proprietário

**ANEXO II-** Escala de avaliação do grau de sedação adaptada de Young et al. 1990 e modificada por Girard et al. (2010).

---

**Postura espontânea (observar o animal e incentivá-lo a movimentar-se)**

- 0 Em estação
- 1 Cansado e parado
- 2 Sentado ou deitado, mas pode permanecer em estação
- 3 Deitado
- 4 Postura normal

**Colocação lateral**

- 0 Resiste fortemente
- 1 Resistência moderada
- 2 Resistência leve
- 3 Sem resistência

**Resposta ao ruído (a sala deve ficar em silêncio: depois toque as mãos)**

- 0 Salta
- 1 Ouve e se move prontamente
- 2 Ouve e mostra reação tardia
- 3 Mal percebe
- 4 Sem resposta

**Relaxamento da mandíbula**

- 0 Pobre (impossibilidade da abertura da boca)
- 1 Leve (resistência evidente para abrir a boca)
- 2 Bom (a boca pode ser aberta com apenas uma resistência suave)
- 3 Total (a boca pode estar aberta sem qualquer resistência)

**Atitude geral**

- 0 Excitável
- 1 Acordado e normal
- 2 Tranquilo
- 3 Estupor

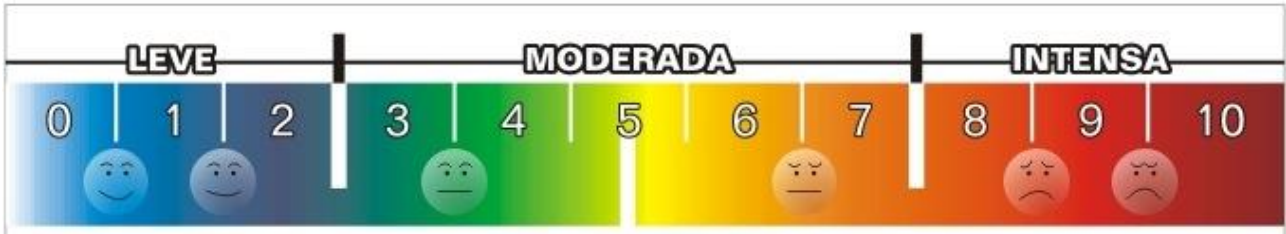
**Resposta ao pinçamento**

- 0 Normal
  - 1 Discreto amortecimento
  - 2 Moderado amortecimento
  - 3 Sem resposta
-

**ANEXO III-** Parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação tecidual calculados a partir das variáveis obtidas de forma direta. Adaptado de Haskins et al. (2005).

<b>Parâmetro</b>	<b>Fórmula</b>	<b>Referência Cães</b>
Débito Cardíaco (L/min)	$DC = VO_2 / (C_aO_2 - C_{vc}O_2) * 10$	3,360±1,356
Débito cardíaco (L/min)	$DC = VCO_2 / EtCO_2$	3,360±1,356
Índice Cardíaco (L/m <sup>2</sup> /min)	$IC = DC / ASC$	4,42±1,24
Índice de Trabalho Ventricular Esquerdo (Kg.min/m <sup>2</sup> )	$ITVE = IC * PAM * 0,0144$	6,6±2,3
Resistência Vascular Sistêmica (dynes.sec.cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	$RVS = (PAM - PVC) * 79,92 / IC$	1931±572
Conteúdo Arterial de Oxigênio (mL/dL)	$C_aO_2 = (1,34 * Hb * S_aO_2) + (0,0031 * P_aO_2)$	17,8±2,3
Conteúdo Venoso Central de Oxigênio (mL/dL)	$C_{vc}O_2 = (1,34 * Hb * S_{vc}O_2) + (0,0031 * P_{vc}O_2)$	14,2±2,2
Diferença Conteúdo de Oxigênio Arterial e Venoso Central (mL/dL)	$C_{a-vc}O_2 = C_aO_2 - C_{vc}O_2$	3,6±1,0
Índice Sistólico (mL/bat./m <sup>2</sup> )	$IS = IC / FC$	----
Oferta de Oxigênio (mL/min/m <sup>2</sup> )	$DO_2 = C_aO_2 (IC * 10)$	790 ± 259
Taxa de Extração de Oxigênio (%)	$EO_2 = VO_2 / DO_2$	20,5 ± 5,7
Índice de Oxigenação	$IO_2 = P_aO_2 / FiO_2$	300-500

Débito cardíaco (DC); consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>); conteúdo arterial de oxigênio (C<sub>a</sub>O<sub>2</sub>); conteúdo venoso central de oxigênio (C<sub>vc</sub>O<sub>2</sub>); produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>); fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>); área de superfície corporal (ASC); índice cardíaco (IC); pressão arterial média (PAM); pressão venocentral (PVC); hemoglobina (Hb); saturação arterial de oxigênio (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>); saturação venosa central de oxigênio (S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub>); frequência cardíaca (FC); oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>); pressão arterial de oxigênio (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>); fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>).

**ANEXO IV-** Escala analógica visual (EVA).



## ANEXO V- Escala de dor composta de Glasgow (GCMPS).

<b>QUADRO 3 – Escala Composta de Dor de Glasgow baseada em quatro situações (A-D) e seis descrições (I-VI).</b>	
<b>A. Observação do animal no canil.</b>	
<b>(I) O cão está:</b>	<b>(II) Em relação à ferida cirúrgica ou área dolorida o cão está:</b>
0 Quieto	0 Ignorando qualquer ferida ou área dolorida
1 Chorando ou choramingando	1 Olhando para ferida ou área dolorida
2 Gemendo	2 Lambendo a ferida ou área dolorida
3 Gritando	3 Coçando a ferida ou área dolorida
	4 Mordendo a ferida ou área dolorida
<b>B. Passeio com guia fora do canil (se possível)</b>	
<b>(III) Ao se levantar ou andar o cão está:</b>	
0 Normal	
1 Claudica	
2 Devagar ou relutante	
3 Duro	
4 Se recusa a se movimentar	
<b>C. Aplicação de pressão leve em uma área de cinco centímetros ao redor da ferida cirúrgica ou área dolorida (se existente, incluindo abdômen)</b>	
<b>(IV) O cão:</b>	
0 Não faz nada	
1 Olha ao redor	
2 Foge	
3 Rosna ou protege a área	
4 Tenta morder	
5 Chora	
<b>D. Avaliação geral do paciente</b>	
<b>(V) O cão está:</b>	<b>(VI) O cão está:</b>
0 Feliz e contente ou feliz e animado	0 Confortável
1 Quieto	1 Sem posição
2 Indiferente ou não-responsivo ao ambiente	2 Inquieto
3 Nervoso ou ansioso ou medroso	3 Arqueado ou tenso
4 Deprimido ou não-responsivo à estimulação	4 Rígido