SABRINA ZBÓRIL

**Diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva em cães
idosos após procedimento cirúrgico-anestésico**

São Paulo
2015

SABRINA ZBÓRIL

**Diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos
após procedimento cirúrgico-anestésico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:

Profa. Dra. Silvia Renata Gaido

Cortopassi

São Paulo
2015

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.3086
FMVZ

Zbóril, Sabrina

Diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos após procedimento cirúrgico-anestésico / Sabrina Zbóril. -- 2015.
97 f. :il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2015.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Anestesia. 2. Cães. 3. Déficit cognitivo. 4. Geriatria. 5. NSE. 6. S100β. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos após procedimento cirúrgico-anestésico", protocolado sob o nº 2693/2012, utilizando 40 (quarenta) cães, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 15/8/2012.

We certify that the Research "Syndrome of cognitive dysfunction in older dogs after surgery", protocol number 2693/2012, utilizing 40 (forty) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 8/15/2012.

São Paulo, 16 de agosto de 2012.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP - Brasil
05508-270

Telefone: + 55 11 3091-7671/7676/0904
Fax: +55-11 3052-2224
E-mail: fmvz@usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: ZBÓRIL, Sabrina

Título: Diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos após procedimento cirúrgico-anestésico.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julagamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julagamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julagamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus queridos pais, Mauricio de Abreu Zbóril e Vera Márcia Moraes Zbóril.

A minha irmã Fernanda Zbóril, ao meu sobrinho Otávio Zbóril.

E ao meu marido e amigo Felipe Milagres Drumond Amorim.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha amiga querida e orientadora Profa. Silvia Renata Gaido Cortopassi e ao amigo Dr. André Prato Schmidt agradeço a oportunidade e a confiança a que me foi depositada .

Pelo apoio e ajuda constante na confecção deste estudo.

Foi uma honra e um privilégio trabalhar ao lado de pessoas excepcionais como vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido e amigo Felipe Milagres Drumond Amorim, por todo o apoio e compreensão, por estar sempre ao meu lado nas horas difíceis.

A minha mãe Vera Márcia Moraes Zbóril, ao meu pai Mauricio de Abreu Zbóril e a minha irmã Fernanda Zbóril pelo amor e educação a que me foi dada.

Ao amigo Prof. Dr. Rodrigo Luiz Marucio, pelos ensinamentos e pelas oportunidades.

Ao meu amigo e companheiro de profissão Luis Augusto Linz Sansoni, pelo grande auxílio neste projeto

As amigas e companheiras de profissão Patrícia Bonifácio Flor e Geni Cristina Fonseca, pela colaboração na realização desse projeto.

As amigas e companheiras de profissão Bruna Dezzorzi, Danielle Amazonas e Fernanda Devito pelo apoio e colaboração desse projeto.

A equipe do Laboratório de Odontologia Comparada da FMVZ-USP-SP, em especial a Mariana, Cintia e Nicole pela ajuda com os animais durante o projeto.

Aos enfermeiros, Jesus dos Anjos Viera, José Miron de Oliveira da Silva e Otávio Rodrigues dos Santos.

A todos os cães que participaram desse projeto.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro ao projeto.

RESUMO

ZBÓRIL, S. **Diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos após procedimento cirúrgico-anestésico.** [Diagnostic of the syndrome of cognitive dysfunction in older dogs after surgery]. 2015. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

A disfunção cognitiva é definida como alterações dos processos mentais e sua detecção é feita com auxílio de testes neuropsicológicos. Pesquisas vem sendo realizadas na tentativa de estabelecer prováveis marcadores neurobioquímicos precoces para estimar morte neuronal. O presente estudo avaliou 24 cães distribuídos em dois grupos: GC – grupo controle (até 8 anos) (n=10) e GI – grupo idoso (acima de 8 anos) (n=14). Todos os animais foram submetidos ao tratamento periodontal sob anestesia geral e avaliados previamente quanto à presença de outras doenças sistêmicas. Para tal foram submetidos a teste neurológico completo, exame cardiológico e à colheita de sangue venoso periférico para realização de hemograma completo, perfil renal e hepático. Os animais foram avaliados quanto a cognição com auxílio de duas escalas neuropsicológicas (ARCAD e CCDR) e à avaliação dos valores séricos das proteínas marcadoras de danos neuronais (NSE e S100 β), nos períodos pré e pós-operatórios. Constatou-se aumento significativo da proteína S100 β no GI em relação ao GC ($p=0,014$) no momento pré-operatório, e também entre os momentos pós-extubação nos animais do GC ($p=0,04$). Por meio das escalas comportamentais empregadas, não foi possível detectar a disfunção cognitiva no pós-cirúrgico de cães idosos submetidos a procedimento cirúrgico-anestésico. Os valores obtidos da proteína S100 β sugerem que os animais idosos possuem possível neuroinflamação pré-operatória, ocasionada por inflamação sistêmica ou mesmo central; entretanto não foi possível correlacionar com as escalas comportamentais empregadas.

Palavras-chave: Anestesia. Cães. Déficit cognitivo. Geriatria. NSE. S100 β .

ABSTRACT

ZBÓRIL, S. **Diagnostic of the syndrome of cognitive dysfunction in older dogs after surgery.** [Diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos após procedimento cirúrgico-anestésico]. 2015. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Cognitive dysfunction is defined as changes in mental processes and its detection is performed with the aid of neuropsychological tests. Recently research has been conducted in attempt to establish early neuro biochemical markers to estimate neuronal death. This study evaluated 24 dogs that were distributed into two groups: CG - control group (up to 8 years old) (n = 10) and EG - elderly group (over 8 years) (n = 14). All animals underwent periodontal treatment under general anesthesia and were previously evaluated to detect the presence of systemic diseases. A complete neurological and cardiac examination were performed in all animals and also a peripheral venous blood samples were collected for blood count, kidney and liver profile. The animals were assessed for cognition by using two neuropsychological scales (ARCAD and CCDR) and the assessment of serum levels of protein markers of neuronal damage (NSE and S100 β) pre and postoperatively. A significant increase in S100 β protein in EG compared to the CG ($p = 0.014$) in the preoperative period was observed and also between the post-extubation times in the animals of CG ($p = 0.04$). Through behavioral scales used it was not possible to detect cognitive dysfunction in the postoperative elderly dogs underwent surgical - anesthetic procedure. The values of S100 β protein suggest that elderly animals may have preoperative neuroinflammation caused by systemic or central inflammation; however we could not correlate with the behavioral scales.

Key-words: Anesthesia. Cognitive deficit. Dogs. Geriatrics. NSE. S100 β .

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informações gerais sobre os cães dos grupos controle (CG) e tempo transoperatório (min-minutos) - São Paulo – 2013/2014.....	36
Tabela 2 - Informações gerais sobre os cães do grupo idoso (GI) e tempo transoperatório (min-minutos) - São Paulo – 2013/2014.....	36
Tabela 3 - Valores da somatória das escalas de avaliação de cognição, ARCAD e CCDR no período pré-operatório e sete dias após procedimento cirúrgico-anestésico no grupo controle (CG) - São Paulo – 2013/2014 .	38
Tabela 4 - Valores da somatória das escalas de avaliação da cognição ARCAD e CCDR no período pré-operatório e sete dias após procedimento anestésico-cirúrgico nos cães do grupo idoso (GI)- São Paulo – 2013/2014	38
Tabela 5 - Valores médios e desvio-padrão das variáveis: frequência cardíaca (FC-batimentos por minuto), pressão arterial sistólica (PAS – mmHg), pressão arterial média (PAM – mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD-mmHg) nos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014	42
Tabela 6 - Valores médios e desvio-padrão das variáveis: frequência respiratória (FR-movimentos respiratórios por minuto), concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO ₂ - mmHg), concentração expirada de isoflurano (Iso exp – %) e temperatura retal (TR – Celsius) dos animais dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014	46
Tabela 7 - Valores médios e desvio-padrão do pH arterial, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO ₂ - mmHg), pressão parcial de oxigênio (PaO ₂ – mmHg), saturação da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO ₂ - %), bicarbonato plasmático (HCO ₃ ⁻ - mEq/L) e déficit de base (BE) - São Paulo – 2013/2014.....	50
Tabela 8 - Valores médios e desvio-padrão dos marcadores neurobioquímicos: S100B e NSE (µg/ml) nos momentos basal (Mb) e pós-extubação (Mpe) - São Paulo – 2013/2014	52

Tabela 9 - Número de pacientes com complicações, hipotermia leve e moderada e hipotensão arterial sistêmica no período transoperatório nos grupo controle (GC) e grupo idoso (GI) - São Paulo – 2013/2014	53
---	----

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão da concentração expirada de isoflurano (%) dos cães dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014.....44
- Figura 2 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão da temperatura retal (graus Celsius) dos cães dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014.....45
- Figura 3 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (mmHg) dos animais dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/201448
- Figura 4 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão do marcador neurobioquímico S100B dos cães dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014.....51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARCAD	<i>Evaluation of age-related cognitive and affective disorders</i>
CCDR	Escala de Classificação da Disfunção Cognitiva em Cães
bpm	batimentos por minuto
ETCO ₂	fração de dióxido de carbono no final da expiração
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
GC	grupo controle
GI	grupo idoso
HCO ₃ ⁻	concentração plasmática de bicarbonato
ISPOCD I	<i>Study of Postoperative Cognitive Dysfunction I</i>
ISPOCD II	<i>Study of Postoperative Cognitive Dysfunction II</i>
kg	quilograma
µg	microgramas
mg	miligrama
ml	mililitros
min	minuto
mrm	movimentos respiratórios por minuto
NSE	enzima glicolítica enolase
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
pH	potencial hidrogeniônico
SaO ₂	saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial
TR	temperatura retal
%	porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1	ENVELHECIMENTO VERSUS COGNIÇÃO	18
2.2	DISFUNÇÃO COGNITIVA NO HOMEM	19
2.3	DISFUNÇÃO COGNITIVA PÓS-OPERATÓRIA	20
2.4	DISFUNÇÃO COGNITIVA PÓS-OPERATÓRIA <i>VERSUS</i> ANESTESIA INALATÓRIA	22
2.5	MARCADORES DE INJÚRIA NO SNC – PROTEÍNAS S100 β E ENZIMA GLICOLITICA ENOLASE (NSE)	24
2.6	DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES	25
3	OBJETIVOS.....	27
4	MATERIAL E MÉTODO.....	28
4.1	ANIMAIS.....	28
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
4.3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	28
4.4	AVALIAÇÃO DO PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	30
4.4.1	Frequência cardíaca e ritmo cardíaco	30
4.4.2	Pressão arterial sistólica, média e diastólica	31
4.4.3	Temperatura retal	31
4.4.4	Frequência respiratória.....	31
4.4.5	Avaliação dos gases expirados	31
4.4.6	Gasometria arterial.....	32
4.5	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	32
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
5	RESULTADOS.....	35
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	35
5.2	ESCALAS DAS AVALIAÇÕES DE COMPORTAMENTO – ARCAD E CCDR.....	37
5.3	FREQUENCIA E RITMO CARDÍACOS.....	39
5.3.1	Frequência Cardíaca	39

5.3.2	Ritmo Cardíaco.....	39
5.4	PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	40
5.4.1	Pressão Arterial Sistólica	40
5.4.2	Pressão Arterial Média.....	40
5.4.3	Pressão Arterial Diastólica	40
5.5	FREQUENCIA RESPIRATÓRIA E CONCENTRAÇÃO EXPIRADA DE DIÓXIDO DE CARBONO	43
5.5.1	Frequência Respiratória	43
5.5.2	Concentração expirada de dióxido de carbono.....	43
5.6	CONCENTRAÇÃO EXPIRADA DE ISOFLUORANO	44
5.7	TEMPERATURA RETAL.....	45
5.8	AVALIAÇÃO DA HEMOGASOMETRIA ARTERIAL	47
5.8.1	pH arterial.....	47
5.8.2	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue	47
5.8.3	Pressão parcial de oxigênio no sangue	47
5.8.4	Saturação da oxihemoglobina no sangue arterial.....	49
5.8.5	Bicarbonato plasmático.....	49
5.8.6	Déficit de bases	49
5.9	MARCADORES NEUROBIOQUÍMICOS – S100 β E NSE séricos	51
5.9.1	S100 β sérico	51
5.9.2	NSE sérico	52
5.10	CORRELAÇÃO ENTRE OS MARCADORES NEUROBIOQUÍMICOS E AS ESCALAS COMPORTAMENTAIS	53
5.11	COMPLICAÇÕES PERIOPERATÓRIAS	53
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS.....	63
	ANEXOS	70
	APÊNDICES	74

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento acarreta alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas ao sistema nervoso central, prejudicando muitas vezes as suas funções (CULLEY; MONK; CROBY, 2008).

O aumento da longevidade no último século ocasionou um acréscimo no número de idosos na população mundial, acarretando maior incidência de doenças ligadas ao envelhecimento patológico do cérebro (ARAUJO et al., 2005).

Os avanços tecnológicos e da medicina também ocasionaram aumento no número de idosos entre os animais de estimação. Tendo em vista que há um paralelo entre as alterações patológicas do sistema nervoso central em homens e cães idosos, os animais vêm sendo utilizados em estudos experimentais sobre doenças cognitivas no homem (ADAMS et al., 2000; LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003; ARAUJO et al., 2005).

A disfunção cognitiva ocorre por meio de alterações dos processos mentais de memória e percepção que auxiliam o indivíduo nos mecanismos de aprendizagem, sendo diagnosticada por meio de testes neuropsicológicos e da exclusão de outras doenças de base (HANNING, 2005).

Há décadas se observa que humanos idosos submetidos a procedimento cirúrgico-anestésico apresentam disfunção cognitiva no pós-cirúrgico que pode se estender desde semanas até anos após o procedimento. Diversos estudos vêm sendo realizados a fim de estabelecer as causas desta disfunção (BEDFORD; 1955; RASMUSSEN, 2006; DEINER; SILVERSTEIN, 2009; RAMAIAH; LAM, 2009; MONK; PRICE; 2011).

A duração da anestesia, o nível de educação, a utilização de benzodiazepínicos após procedimento e complicações respiratórias e cardíacas no pós-cirúrgico, seriam algumas das causas da disfunção cognitiva no pós-cirúrgico (HANNING, 2005; CULLEY; MONK; CROBY, 2008; WURI et al., 2011).

Com o objetivo de auxiliar o diagnóstico precoce da disfunção cognitiva no pós-operatório nos seres humanos, diversos marcadores neurobioquímicos sanguíneos, como enzima glicolítica enolase (NSE) e a proteína S100 β , vem sendo estudados a fim de detectar injúrias ao sistema nervoso central (JOHNSSON et al., 1995; RASMUSSEN et al., 1999).

Outra possível causa seria a morte neuronal ocasionada pelos anestésicos inalatórios utilizados no procedimento cirúrgico-anestésico (HANNING, 2005; STRATMANN et al., 2010; MONK; PRICE; 2011).

A disfunção cognitiva em cães e gatos é uma afecção comum no animal idoso, mas vem sendo subestimada. Seu diagnóstico é realizado indiretamente com auxílio da aplicação de questionários assim como pela avaliação clínica completa (OSELLA et al., 2007; LANDSBERG, 2006).

Visto que há paralelos entre os processos patológicos envolvendo cães e o homem idoso com disfunção cognitiva, estima-se que os cães também apresentem a disfunção cognitiva após o procedimento anestésico-cirúrgico, como observado no homem.

Para tal objetivou-se neste estudo avaliar a ocorrência de disfunção cognitiva no período pós-operatório em cães e sua possível correlação com os marcadores neurobioquímicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ENVELHECIMENTO VERSUS COGNIÇÃO

O envelhecimento é definido como um processo gradual e espontâneo, associado a diminuição das reservas funcionais do organismo e de seu declive de corrente da longevidade (SILVERSTEIN, 2008; RAMAIAH; LAM, 2009).

O processo de envelhecimento no homem acarreta ao sistema nervoso central, em particular ao cérebro, alterações morfológicas, bioquímicas e fisiológicas que invariavelmente afetam a função cerebral. Essas alterações iniciam-se na fase adulta e são aceleradas após os 60 anos (CULLEY; MONK; CROBY, 2008).

As mudanças neurobiológicas normais da senilidade incluem diminuição do peso e do volume cerebral, da expressão gênica neuronal, da função dos neurotransmissores e do número de sinapses, além da deposição de placas amiloides no cérebro e emaranhados neurofibrilares. Há também diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em torno de 10 a 20%; acredita-se que esta diminuição está atrelada a redução do peso e do volume cerebral (CULLEY; MONK; CROBY, 2008).

A função cerebral é afetada diretamente pelo grau das mudanças morfológicas do cérebro, sendo comum o declínio intelectual acompanhar o envelhecimento (SILVERSTEIN, 2008).

Com o aumento da expectativa de vida no último século, ocasionado pelos avanços da medicina e da tecnologia, ocorreu uma elevação no número de idosos na população mundial. O aumento da longevidade acarretou em maior incidência de doenças ligadas ao envelhecimento patológico do cérebro causado por distúrbios neurológicos e sistêmicas ou apenas pelo aumento de sinais de degeneração, como os encontrados na doença de Alzheimer (ARAUJO et al., 2005).

Assim como nos seres humanos, houve também um aumento na expectativa de vida em cães e gatos domésticos, assim como de sua população geriátrica (HECKLER; SVICERO; AMORIM, 2011). As alterações normais e patológicas do envelhecimento do sistema nervoso central observadas nos humanos assemelham-se muito às observadas em animais senis. Deste modo, cães e outros mamíferos vêm sendo utilizados como modelos experimentais nas pesquisas sobre disfunções

cognitivas no homem (ADAMS et al., 2000; LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003; ARAUJO et al., 2005).

Essas alterações comumente observadas na disfunção cognitiva no cão e na doença de Alzheimer no homem englobam a presença de deposição beta-amilóide, formação da placa senil e emaranhados neurofibrilares em certas regiões cerebrais (DIMAKOPOULOS; MAYER, 2002; LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003).

2.2 DISFUNÇÃO COGNITIVA NO HOMEM

A disfunção cognitiva é definida como alterações dos processos mentais de memória e percepção que auxiliam o indivíduo nos mecanismos de aprendizagem. Os pacientes com déficit nesses processos possuem falhas nas simples tarefas cognitivas, como tarefas mentais que anteriormente eram facilmente executadas (HANNING, 2005).

O diagnóstico da disfunção cognitiva é realizado por meio da exclusão de outras afecções que possam causar alterações na cognição e por testes neuropsicológicos, que visam avaliar a memória, a flexibilidade cognitiva, a velocidade sensorial e motora, além do desempenho motor. O mais utilizado no homem é o Mini-Exame de Estado Mental que é aplicado em dez minutos, gerando ao final uma somatória dos escores avaliados (HANNING, 2005; RAMAIAH; LAM, 2009).

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada podem auxiliar no diagnóstico por detectarem mudanças morfológicas no cérebro, como o aumento ventricular, aumento do espaço entre o crânio e a superfície do cérebro e ampliação dos sulcos cerebrais (HANNING, 2005; RAMAIAH; LAM, 2009).

O aumento da população senil estimulou a pesquisa de todas as causas de disfunção cognitiva, incluindo estudos sobre a disfunção cognitiva pós-operatória (ARAUJO et al., 2005; HANNING, 2005).

2.3 DISFUNÇÃO COGNITIVA PÓS-OPERATÓRIA

As alterações cognitivas em idosos submetidos à anestesia geral foram pela primeira vez reportadas por Bedford (1955), em seu trabalho retrospectivo com 1193 pacientes. Desde então diversos estudos relatam a alteração na cognição e buscam as causas de sua origem (RASMUSSEN, 2006; DEINER; RAMAIAH; LAM, 2009; SILVERSTEIN, 2009; MONK; PRICE, 2011).

Na literatura perquirida, há diversas definições para a disfunção cognitiva pós-operatória, mas de um modo geral, pode ser definida como declínio nas funções intelectuais, em especial da memória, concentração e processamento da informação, por semanas, meses ou anos após o procedimento cirúrgico-anestésico (RASMUSSEN, 2006; DEINER; SILVERSTEIN, 2009; MONK; PRICE, 2011).

Os sintomas variam de uma perda leve de memória à dificuldade de concentração e de processamento das informações, o que muitas vezes faz com que ela passe despercebida (RASMUSSEN, 2006; MONK; PRICE, 2011).

A detecção do declínio cognitivo é realizada por testes neuropsicológicos, bem como aqueles utilizados para detecção do déficit cognitivo anteriormente citado (HANNING, 2005; RASMUSSEN, 2006; MONK; PRICE, 2011).

A incidência da disfunção cognitiva pós-cirúrgica varia enormemente, principalmente por não possuir um critério nos testes aplicados, assim como pela existência de variação metodológica entre os trabalhos publicados. Essa variação inclui o período no qual ocorre a avaliação do paciente no pós-cirúrgica e a falta de um grupo controle para comparação em relação ao grupo estudado (RASMUSSEN, 2006; CULLEY; MONK; CROBY, 2008; MONK; PRICE, 2011). Além disso, a maioria dos estudos publicados possui número reduzido de pacientes analisados e geralmente são retrospectivos (CULLEY; MONK; CROBY, 2008).

Inicialmente acreditava-se que a disfunção cognitiva pós-operatória ocorria somente em pacientes idosos após cirurgias cardíacas, causada pela circulação extracorpórea. Tentou-se durante décadas comprovar a existência dessa disfunção pós-cirúrgica em pacientes idosos submetidos a cirurgias não cardíacas (RASMUSSEN, 2006). Somente em 1995, a mesma foi reportada em um estudo com 231 pacientes idosos submetidos à cirurgia de joelho, onde 5% apresentaram a disfunção 6 meses após o procedimento cirúrgico (WILLIAMS-RUSSO et al., 1995).

Acredita-se que como a disfunção cognitiva nas cirurgias não cardíacas é pouco pronunciada, a bateria de testes neuropsicológicos eram pouco específicos para esse diagnóstico (RASMUSSEN, 2006).

Em vista disto, no final dos anos 90 foi formado um grupo de estudos multicêntricos, coordenado pela Universidade de Copenhagen que publicou um estudo prospectivo com 1218 pacientes com idade acima de 60 anos submetidos a cirurgias de grande porte não cardíacas. Este grupo é conhecido como ISPOCD I (*Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*), formado com intuito de investigar as causas e a incidência da disfunção cognitiva pós-cirúrgica (MOLLER et al., 1998; RASMUSSEN, 2006).

O estudo utilizou um grupo controle de 176 voluntários saudáveis, e uma bateria de testes neuropsicológicos completos com maior sensibilidade que foi aplicada ao grupo controle e ao grupo estudado, antes do procedimento cirúrgico-anestésico, a fim de excluir portadores de algum déficit cognitivo prévio. Além disso, foram excluídos do estudo, pacientes que utilizavam determinados medicamentos (tranquilizantes ou antidepressivos) e com certas doenças pré-existentes (doenças do sistema nervoso central, problemas visuais e de auditivos), em razão de possuírem maior tendência a apresentar disfunção cognitiva no pós-cirúrgico (MOLLER et al., 1998). As avaliações ocorreram uma semana e três meses após o procedimento anestésico cirúrgico, onde se observou disfunção cognitiva em 25,8% e 8,8% dos pacientes, respectivamente (MOLLER et al., 1998).

Em 2000, o mesmo grupo publicou um estudo, onde foi avaliado um novo grupo de pacientes idosos, com idade média de 69 anos, submetidos a procedimento cirúrgico anestésico de grande porte não cardíaco. A avaliação neuropsicológica no período pós-cirúrgico ocorreu, desta vez, entre um e dois anos após o procedimento cirúrgico. Este foi o primeiro estudo que avaliou, a longo prazo, a incidência da disfunção cognitiva no período pós-cirúrgico. O resultado do estudo demonstrou que aproximadamente 1% dos pacientes avaliados tiveram a persistência da disfunção (ABILDSTROM et al., 2000).

Os estudos do grupo ISPOCD elucidaram alguns possíveis fatores de risco que contribuem para o aparecimento da disfunção cognitiva no pós-cirúrgico. Acredita-se que a idade seja o fator mais importante, pois no estudo realizado em 1998, Moller et al. observaram que a incidência de disfunção cognitiva dobrou quando os pacientes possuíam idade acima de 69 anos, em comparação à faixa

etária de 60 a 69 anos. Outros fatores com diferença significativa incluem a duração da anestesia, nível de educação a utilização de benzodiazepínicos após procedimento e complicações respiratórias e cardíacas no pós-cirúrgico (MOLLER et al., 1998; RASMUSSEN, 2006).

As causas da disfunção cognitiva pós-cirúrgica são desconhecidas e acredita-se multifatorial. Além dos fatores já expostos anteriormente, o estresse fisiológico da cirurgia (por meio da liberação de mediadores pró-inflamatórios e do mecanismo de neutralização da secreção de cortisol liberado pelo estresse), e fatores genéticos também estariam envolvidos (HANNING, 2005; CULLEY; MONK; CROBY, 2008; WURI et al., 2011).

Especula-se que o trauma cirúrgico poderia acarretar um aumento nos níveis séricos de citocinas inflamatórias tais como as interleucinas (IL-6 e IL-1 β) e fator de necrose tumoral (TNF- α), que acarretariam direta ou indiretamente a ativação da cascata inflamatória no sistema nervoso central (SUN et al., 2011). Contudo, se há exacerbação na resposta inflamatória central, poderá ocorrer prejuízo na função cognitiva (LI et al., 2012).

Outro potencial mecanismo apontado seria a possível morte neuronal causada pelos anestésicos inalatórios utilizados na maioria dos procedimentos cirúrgico-anestésicos (HANNING, 2005; STRATMANN et al., 2010; MONK; PRICE, 2011).

2.4 DISFUNÇÃO COGNITIVA PÓS-OPERATÓRIA *VERSUS* ANESTESIA INALATÓRIA

Os agentes inalatórios promovem anestesia geral por meio de seus efeitos farmacológicos em diferentes regiões do sistema nervoso central, sendo que seus mecanismos de ação não são ainda completamente compreendidos. São amplamente utilizados nos procedimentos anestésicos sendo que nos últimos cinquenta anos, os anestésicos inalatórios halogenados, como o halotano, isoflurano, sevoflurano e o desflurano, vem sendo utilizados por serem mais seguros (OLIVA; FANTONI, 2010; HUDSON; HEMMINGS, 2011).

Estudos experimentais demonstraram que o uso de isofluorano, sevofluorano ou halotano, na presença de hipóxia, em culturas celulares neuronais desencadeou apoptose neuronal e aumento da formação de placas beta-amiloides, semelhantes às observadas na doença de Alzheimer no homem (WEI et al., 2008; DONG et al., 2009).

Entretanto, estudo realizado com ratos transgênicos com doença de Alzheimer, expostos diariamente ao halotano e isofluorano, demonstrou a formação das placas beta-amiloides, porém sem alteração cognitiva (BIANCHI et al., 2008). Outro estudo com ratos expostos ao isofluorano por um período de duas horas constatou aumento da apoptose de células marcadas da região do hipocampo e neo-cortical, decorridas seis horas da exposição ao anestésico; após vinte e quatro horas houve aumento na formação das placas beta-amiloides (XIE et al., 2008).

A fim de encontrar evidências clínicas do envolvimento dos agentes inalatórios no desenvolvimento da disfunção cognitiva pós-cirúrgica em idosos, estudos vem sendo realizados confrontando a utilização da anestesia inalatória e da anestesia regional em pacientes humanos, com o intuito de comprovar menor incidência nos pacientes submetidos apenas à anestesia regional (RASMUNSEN, 2006).

Até o presente momento, apenas um estudo, que incluiu sessenta pacientes com média de idade de 70 anos submetidos a cirurgia ortopédica, reportou diferença estatística significativa entre os grupos submetidos à anestesia geral e à regional. Observou-se a presença da disfunção cognitiva apenas no grupo submetido à anestesia geral após o primeiro dia do procedimento anestésico-cirúrgico (HOLE; TERJESEN; BREIVIK, 1980)

No ano de 2003, um estudo multicêntrico e prospectivo realizado pelo grupo ISPOCD II (*Study of Postoperative Cognitive Dysfunction II*), incluiu 438 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos não cardíacos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, um submetido à anestesia geral e outro à anestesia regional. Não foi observada diferença estatística entre os grupos, tanto no período após uma semana, como após os três primeiros meses, apesar de existir maior incidência no grupo submetido à anestesia geral após uma semana (RASMUNSEN et al., 2003).

Acredita-se que, assim como ocorre com os demais estudos sobre disfunção cognitiva no procedimento cirúrgico-anestésico não cardíaco, as composições dos testes aplicados para detecção da disfunção e a análise estatística individual sejam

fatores que não possibilitem a detecção da diferença entre os grupos estudados (RASMUNSEN, 2006).

2.5 MARCADORES DE INJÚRIA NO SNC – PROTEÍNAS S100 β E ENZIMA GLICOLITICA ENOLASE (NSE)

Com o objetivo de auxiliar o diagnóstico precoce da disfunção cognitiva no pós-operatório, diversos marcadores neurobioquímicos sanguíneos vem sendo estudados nas últimas décadas a fim de detectar injúria ao sistema nervoso central (RASMUSSEN et al., 1999).

A alteração da enzima glicolítica enolase (NSE) e da proteína S-100 β no sangue ou no líquido cérebro espinhal é descrita como possível marcador dos efeitos cirúrgico-anestésicos sobre o sistema nervoso central (RASMUSSEN et al., 1999). Os valores desses marcadores se apresentaram elevados também em pacientes humanos e animais que sofreram alguma alteração clínica neurológica (JOHNSSON et al., 1995; SATOH et al., 2007; PANCOTTO et al., 2010).

A S100 β é uma proteína ligada ao cálcio, pertencente a família das proteínas 100 β , sendo produzida e secretada pelos astrócitos e células de Schwann do SNC dos vertebrados (MARENHOLZ; HEIZMANN; FRITZ, 2004; PERRY; CUNNINGHAM; HOLMES, 2007) sendo liberadas na corrente sanguínea imediatamente pós danos cerebrais que acarretem em ativação da células da glia (PERRY; CUNNINGHAM; HOLMES, 2007). Outras subunidades desta família podem estar presentes nos melanócitos, adipócitos e condrócitos, (ANDERSON et al., 2001).

A NSE está presente em concentrações elevadas no citoplasma das células nervosas, sendo secretada somente quando ocorre dano axonal. Trata-se do único marcador que avalia diretamente danos neuronais (CHEN et al., 2014). A NSE é encontrada também em células com propriedades neuroendócrinas (porém em menor quantidade) e nas hemácias; a ocorrência de hemólise pode afetar sua utilização como marcador de injúria neuronal (DE KRUIJK, 2001, CHEN et al., 2014).

2.6 DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES

Assim como em seres humanos, a disfunção cognitiva em cães idosos é considerada uma doença progressiva neurodegenerativa e muitas vezes resulta em declínio gradual das funções cognitivas, como memória, aprendizado, consciência e percepção (LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003; OSELLA et al., 2007). Alguns autores designam os sinais clínicos pela sigla DISHA (desorientação, alterações de interação sono / vigília, perturbações, presença de dejetos do animal pela casa e mudanças de atividade) (LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003).

Além dos sinais descritos anteriormente, há enorme variedade de sinais clínicos que podem ser observados, como confusão, alterações nas relações sociais, ansiedade, depressão e apatia (LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003).

A disfunção cognitiva é uma afecção comum em cães idosos, mas muitas vezes passa despercebida tanto ao proprietário como ao veterinário. Desta maneira estudos vêm sendo realizados com a finalidade de estabelecer escalas de avaliação tendo em vista facilitar a sua detecção precoce (OSELLA et al., 2007).

Landsberg, Hunthasuen e Ackerman (2005) estabeleceram a escala ARCAD (*Evaluation of age-related cognitive and affective disorders*) para auxílio no diagnóstico da doença, onde o comportamento dos cães foi indiretamente avaliado por questionários.

Salvin et al. (2011) validaram outra escala para auxiliar no diagnóstico da disfunção cognitiva que ficou conhecida como CCDR (Escala de Classificação da Disfunção Cognitiva em Cães). Os autores identificaram 27 alterações comportamentais mais comuns em 957 cães idosos com disfunção cognitiva, selecionando para a escala os 13 mais relevantes.

O diagnóstico da disfunção cognitiva é realizado indiretamente por meio da aplicação de tais questionários assim como pela avaliação clínica completa (exames laboratoriais, neurológicos e de imagem) desses animais a fim de excluir outras afecções que possam acarretar o surgimento de sinais neurológicos (LANDSBERG, 2006). Doenças degenerativas, neoplasias, dor e alterações sensoriais são algumas

das diversas afecções que podem afetar o comportamento do animal (LANDSBERG; ARAUJO, 2006).

Como não há diagnóstico definitivo *in vivo* para a doença além da aplicação de questionários, a ressonância magnética e tomografia computadorizada podem auxiliar no diagnóstico diferencial da disfunção cognitiva; a hipertrofia dos ventrículos e a redução no volume cortical e cerebelar são algumas das alterações observadas em tais exames em cães acometidos pela disfunção (SU et al., 1998; LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003)

Uma constatação de que a disfunção cognitiva no cão idoso vem sendo subestimada é observada em estudo realizado por Osella et al. (2007), no qual 124 cães idosos (com mais de 7 anos de idade) foram avaliados quanto à presença ou não da disfunção cognitiva, sem prévia avaliação comportamental. O questionário aplicado pelos autores detectou que 74 cães apresentavam sinais suspeitos da afecção. Neste estudo, 20 cães com alterações sensoriais graves e outras doenças sistêmicas foram excluídos do estudo.

Em estudo multicêntrico realizado por Salvin et al. (2010), onde foram avaliados 957 cães idosos de diversas raças e idades, constatou-se que os cães não estão sendo devidamente diagnosticados pelo médico veterinários.

Outro dado relevante deste estudo é que o diagnóstico da doença aumenta exponencialmente com a idade e que não ocorreu prevalência entre o tamanho e raça dos animais estudados.

Como exposto anteriormente, as semelhanças no desenvolvimento da disfunção cognitiva em cães e homens, possibilita a abertura da discussão da presença ou não de tal disfunção em cães idosos submetidos ao procedimento cirúrgico-anestésico, bem como aqueles observados e comprovados nos seres humanos. Até o presente momento não existem relatos na literatura sobre a comprovação desta disfunção em cães.

3 OBJETIVOS

Avaliar a ocorrência da disfunção cognitiva no período pós-cirúrgico de cães idosos submetidos a procedimento cirúrgico-anestésico por meio da utilização de escalas comportamentais.

Correlacionar os dados obtidos nas escalas comportamentais com marcadores neurobioquímicos.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 ANIMAIS

Foram avaliados 28 cães submetidos a procedimento cirúrgico-anestésico no Laboratório de Odontologia Comparada, pertencente ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos 24 cães, machos ou fêmeas, de raças variadas, de pequeno e médio porte, com variação de peso entre 4,85 e 23,80 kg, com doença periodontal, sem a presença de outras doenças concomitantes.

4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os animais submetidos ao procedimento cirúrgico-anestésico foram avaliados previamente quanto à presença de outras doenças sistêmicas. Para tal foram submetidos a teste neurológico completo, exame cardiológico e à colheita de sangue venoso periférico para realização de hemograma completo, perfil renal e hepático.

No dia do procedimento, os animais foram testados quanto a presença de disfunção cognitiva utilizando-se a escala ARCAD adaptada (Anexo 1) (LANDSBERG; HUNTHAUSEN; ACKERMAN, 2003) e escala CCDR adaptada (Anexo 2) (SALVIN et al., 2011). Os animais com somatória igual ou maior de 22 na escala ARCAD adaptada foram excluídos do projeto, bem como somatória maior ou igual a 50 na escala CCDR adaptada.

Logo após a avaliação cognitiva, os animais foram submetidos à avaliação pré-anestésica, que contou com a auscultação cardiorrespiratória, avaliação das frequências cardíaca e respiratória, análise da coloração de mucosas, do tempo de preenchimento capilar e da temperatura retal.

Os cães selecionados foram submetidos à medicação pré-anestésica por via intramuscular contendo um medicamento do grupo opioide (meperidina¹ na dose de 3,0 mg/kg) e um medicamento do grupo dos fenotiazínicos (acepromazina² na dose 0,03 mg/kg).

Decorridos 15 min, realizou-se a canulação de uma veia periférica com cateter apropriado e a anestesia foi induzida com propofol³ (3,0 a 5,0 mg/kg, i.v.). Uma vez que os animais apresentaram relaxamento mandibular e perda do reflexo laringotraqueal, realizou-se a intubação orotraqueal com sonda apropriada.

Antes da realização da indução anestésica, colheu-se sangue da veia jugular externa para realização dos exames dos marcadores neurobioquímicos (NSE⁴ e S100β⁵).

A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano⁶ em oxigênio a 100% por meio de circuito com ou sem-reinalação⁷, e os animais permaneceram em ventilação controlada ou espontânea de acordo com os valores da concentração expirada de dióxido de carbono. Durante o período transoperatório os animais receberam, quando necessário, medicação para controle da dor (fentanil⁸), bradicardia (sulfato de atropina⁹) e/ou hipotensão arterial sistêmica (cloridrato de dopamina¹⁰).

No período pós-cirúrgico imediato, os cães receberam anti-inflamatório não esteroide (meloxicam¹¹ na dose 0,2 mg/kg ou carprofeno¹² na dose de 2,2 mg/kg), analgésicos dipirona¹³ (na dose 25 mg/kg) e quando necessário opioide tramadol¹⁴ (na dose 2,0 mg/kg), todos administrados por via intravenosa.

¹ Cloridrato de Petidina®, Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

² Acepran® Vetnil Ind. e Com. de Produtos Veterinários Ltda, Louveira, SP, Brasil.

³ Propovan®, Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Elecsys-2010®, Roche Diagnostics Corporation, Estados Unidos.

⁵ Kit Elisa S100B, Usn Life Science Inc., Wuhan, Hube, China.

⁶ Isoflurano® Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Shogum®, Takaoka, São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Fentanest® Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Pasmodex®, Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda, Eusébio, CE, Brasil.

¹⁰ Cloridrato de Dopamina®, Neo química Genéricos, São Paulo, SP, Brasil.

¹¹ Maxicam® Ourofino, São Paulo, SP, Brasil.

¹² Rymadil® Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

¹³ D-500® Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

¹⁴ Tramadon® Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

Ao término do procedimento e após a extubação dos animais, realizou-se novamente a colheita de sangue venoso da veia jugular externa para realização dos exames dos marcadores de neurobioquímicos NSE e S100 β .

Após tal procedimento, os mesmos foram encaminhados à sala de recuperação anestésica, onde foram monitorados até o momento da alta hospitalar, feita somente após o animal estar em plena consciência e com as funções vitais normais, com auxílio da escala de Aldrete (Anexo 3), sendo que para alta hospitalar a soma dos pontos da escala deveria ser igual a 10 (ALDRETE; KROULINK, 1970; MARTINS; FANTONI, 2010).

Todos os animais foram reavaliados quanto a sua função cognitiva em um período de sete dias a contar da data do procedimento. A avaliação da cognição foi realizada com auxílio das escalas ARCAD adaptada (LANDSBERG; HUNTHAUSEN; ACKERMAN, 2003) e CCDR adaptada (SALVIN et al., 2011). Os animais com pontuação igual ou superior a 22 pontos na somatória da escala ARCAD e maior que 50 na somatória da escala CCDR foram definidos como possíveis portadores de alteração na cognição.

4.4 AVALIAÇÃO DO PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

4.4.1 Frequência cardíaca e ritmo cardíaco

A frequência (batimentos por minuto) e ritmo cardíacos foram avaliados por meio da colocação dos eletrodos do eletrocardiógrafo do monitor multiparamétrico¹⁵ nos coxins dos membros torácicos e pélvicos

¹⁵ GE DASH 4000 - G&E Helthcare - Lisboa, Portugal.

4.4.2 Pressão arterial sistólica, média e diastólica

As pressões arteriais sistólica, média e diastólica foram mensuradas através do cateter introduzido na artéria metatársica dorsal, conectado ao transdutor de pressão do monitor multiparamétrico¹⁵ nivelado na altura do coração.

4.4.3 Temperatura retal

A temperatura retal foi aferida com auxílio de termômetro clínico.

4.4.4 Frequência respiratória

A frequência respiratória foi avaliada pelo analisador de gases¹⁶ (respirações por minuto), sendo o sensor conectado entre a sonda endotraqueal e o circuito circular valvular ou avalvular do aparelho de anestesia.

4.4.5 Avaliação dos gases expirados

A concentração expirada de anestésico (ET_{iso}) e a concentração expirada de dióxido no final da expiração ($ETCO_2$) foram obtidas por meio de analisador gases¹⁷ do tipo *sidestream*.

¹⁶ Poet IQ2, Criticare Inc, Wisconsin, USA.

¹⁷ Dräger Vamos - Draeger Medical UK Ltd.- Hertfordshire, Reino Unido.

4.4.6 Gasometria arterial

Realizou-se colheita de sangue arterial para obtenção dos valores de potencial hidrogeniônico no sangue arterial (pH), pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2), concentração plasmática no íon bicarbonato (HCO_3^-) e déficit ou excesso de base (BE)¹⁸. A colheita de sangue arterial foi realizada pelo cateter instalado na artéria femoral.

O volume de sangue arterial de cada amostra foi de um mL em seringa descartável contendo heparina sódica¹⁹ e colhida do cateter inserido na artéria metatársica dorsal.

A agulha foi vedada com tampa de borracha, a fim de evitar o contato do sangue com o ar ambiente, sendo imediatamente analisado após a colheita.

4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os cães foram distribuídos segundo sua idade em dois grupos. Os animais com idades igual ou superior a oito anos foram incluídos no grupo idoso (GI) e os cães com idade inferior a oito anos no grupo controle (GC).

Os valores de pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, ETCO_2 , ET_{iso} , foram avaliados em ambos os grupos a partir de 10 min após a indução da anestesia (M1) até o término do procedimento cirúrgico.

Durante todo o período transoperatório, os animais receberam fluidoterapia intravenosa de solução de Ringer com lactato²⁰ na velocidade de 5,0 ml/kg/h.

As colheitas do sangue arterial foram realizadas a cada 60 minutos a partir da indução da anestesia (M6 e M12).

Estabeleceu-se como hipotensão arterial, valores inferiores a 90 mmHg da pressão arterial sistólica e/ou inferiores a 60 mmHg da pressão arterial média

¹⁸ ABL-5 – Radiometer, Copenhagen, Dinamarca

¹⁹ Heparin – Prodotti Laboratório Farmaceutico Ltda., São Paulo, São Paulo, Brasil.

²⁰ Ringer com Lactato de Sódio, Aster, Sorocaba, São Paulo, Brasil.

inferiores (HASKINS, 2007) Quanto a temperatura retal, considerou-se hipotermia leve quando os valores variaram de a 36,5 a 37,0°C e hipotermia moderada quando a temperatura oscilou entre 34,1 e 36,49°C (REDONDO et al., 2012).

O sangue venoso para os marcadores neurobioquímicos (NSE e S100 β) foi colhido e armazenado em tubo seco, sendo posteriormente centrifugado por 10 minutos a temperatura de 4°C, na velocidade de 2500 rotações por minuto.

Ao final, o soro da amostra foi separado em alíquotas de 0,3 ml e congelado a menos 80°C.

A proteína S100 β foi determinada por um ensaio comercialmente disponível de imunossorvente ligado a enzima S100. Existem duas lacunas de ensaio quantitativo de microplacas ELISA monoclonal em que o último anticorpo adicionado ao sistema de reação é marcado com peroxidase. Após a adição de um substrato de peroxidase, a reação produz um produto de cor final lida por espectrofotometria. Os níveis S100 β foram expressos em microgramas por mililitros ($\mu\text{g/ml}$).

Já a proteína NSE foi medida utilizando um ensaio de electroquimioluminescência. Consiste num ensaio duplo-sanduíche que utiliza um anticorpo anti-NSE etiquetado com ruténio, o qual é a molécula luminescente, sendo as mensurações realizadas com o *kit* específico. Os níveis de NSE foram expressos em microgramas por microgramas por mililitros ($\mu\text{g/ml}$).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados estão apresentados em forma de média com seu desvio-padrão. A análise dos dados foi realizada com o pacote estatístico SPSS versão 18.0 e com a planilha eletrônica Microsoft Excel 2010.

A comparação entre as escalas ARCAD e CCRD foi realizada utilizando-se o teste *t* não pareado, bem como para a comparação entre os grupos em relação ao peso dos animais e para os resultados obtidos pelas proteínas S100 β e NSE Escala nos momentos basal e pós-extubação.

Quanto à comparação entre as idades dos dois grupos foi utilizado o teste qui quadrado.

Métodos de regressão linear foram utilizados entre os resultados das proteínas S100 β e NSE e as escalas de disfunção cognitiva ARCAD e CCDR.

Para análise das variáveis obtidas durante a anestesia (frequências cardíaca e respiratórias, pressões arteriais, concentração expirada de dióxido de carbono e de isoflurano e temperatura retal) utilizou-se análise de variância para medidas repetidas, seguida do teste de Tukey, objetivando a comparação dos diferentes momentos de observação de um mesmo grupo; para a comparação entre os grupos em cada momento, empregou-se o teste *t* não pareado. Para a avaliação dos valores da gasometria arterial, utilizou-se o teste *t* pareado dentro do mesmo grupo e não pareado entre os dois grupos.

O nível de significância estabelecido será de 5%.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 28 cães, sendo 24 incluídos no estudo e distribuídos em dois grupos, sendo os cães com idade igual ou inferior a oito anos pertencentes ao grupo GC (n=10) e os cães com idade superior a oito anos pertencentes ao grupo GI (n=14).

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Os cães estudados apresentaram valores médios de peso corpóreo respectivamente nos grupos GC e GI, $11,93 \pm 5,9$ kg e $12,39 \pm 6,4$ kg, não havendo diferença estatística significativa entre os mesmos ($p=0,85$). Referente à idade, os cães do grupo GC obtiveram o valor médio de $5,2 \pm 1,9$ anos, e os cães do grupo GI $10,5 \pm 1,0$ anos, havendo diferença estatística significativa entre grupos ($p<0,001$) (Tabelas 1 e 2).

Referente ao tempo transoperatório os animais do grupo GC apresentaram valores médios $122 \pm 36,5$ min, e os do grupo GI $116,42 \pm 30,53$ min, não havendo diferença estatística significativa entre os mesmos ($p=0,68$) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Informações gerais sobre os cães dos grupos controle (CG) e tempo transoperatório (minutos) - São Paulo – 2013/2014

Animal	Idade (anos)	Peso (kg)	Sexo	Raça	Tempo Transoperatório (min)
GC01	3	19,1	Fêmea	Staffordshire	100
GC02	1	6,1	Fêmea	SRD	090
GC03	7	4,9	Macho	Shih-tzu	130
GC04	6	12,3	Fêmea	SRD	120
GC05	7	11,5	Fêmea	Poodle	110
GC06	7	15,7	Fêmea	SRD	180
GC07	6	6,0	Fêmea	SRD	140
GC08	6	14,6	Macho	Beagle	070
GC09	5	22,0	Fêmea	SRD	180
GC10	4	7,1	Macho	Dachshound	100

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Tabela 2 – Informações gerais sobre os cães do grupo idoso (GI) e tempo transoperatório (minutos) - São Paulo – 2013/2014

Animal	Idade (anos)	Peso (Kg)	Sexo	Raça	Tempo Transoperatório (min)
GI01	13	6,2	Macho	Dachshund	120
GI02	10	13,5	Fêmea	Poodle	100
GI03	09	8,3	Fêmea	Yorkshire	130
GI04	12	6,5	Fêmea	Maltes	110
GI05	10	13,5	Fêmea	SRD	110
GI06	11	18	Fêmea	SRD	110
GI07	10	5,5	Macho	Maltes	130
GI08	10	18,7	Macho	SRD	160
GI09	11	11,7	Fêmea	SRD	110
GI10	11	23,8	Fêmea	SRD	180
GI11	10	4,85	Macho	Poodle	080
GI12	10	9,8	Macho	SRD	080
GI13	10	9,4	Fêmea	SRD	070
GI14	11	21,8	Fêmea	SRD	140

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

5.2 ESCALAS DAS AVALIAÇÕES DE COMPORTAMENTO – ARCAD E CCDR

GC: não foi diagnosticada disfunção cognitiva pós-cirúrgica nos cães do grupo, bem como não ocorreu alterações nos valores das escalas ARCAD e CCDR nas avaliações pré-operatória e aos sete dias após o procedimento cirúrgico-anestésico, sendo os valores médios observados de $13,3 \pm 2,9$ para a escala ARCAD, quanto à escala CCDR o valor médio obtido foi de $25 \pm 1,0$ (Tabela 3).

GI: não foi diagnosticado disfunção cognitiva pós-cirúrgica nos cães do grupo, porém foi observada alteração pontual no animal GI7 em ambas as escalas. Os valores médios observados no período pré-cirúrgico foram nas escalas ARCAD e CCDR respectivamente, $12,14 \pm 2,0$ e $25,2 \pm 0,9$. Já no período de sete dias do pós-operatório foram observados valores médios de $12,35 \pm 2,2$ para a escala ARCAD, para a escala CCDR foi de $25,5 \pm 0,85$ (Tabela 4)

GC X GI: não foram observadas diferenças estatísticas nos momentos pré-cirúrgico nas escalas ARCAD ($p=0,26$) e CCDR ($p=0,61$), bem como no momento sete dias após a procedimento referente a escala ARCAD ($p=0,37$) e CCDR ($p=0,21$).

Tabela 3 – Valores da somatória das escalas de avaliação de cognição, ARCAD e CCDR no período pré-operatório e sete dias após procedimento cirúrgico-anestésico no grupo controle (CG) - São Paulo – 2013/2014

Animais	Pré-operatório		Sete dias após o procedimento	
	ARCAD	CCDR	ARCAD	CCDR
GC01	10	23	10	23
GC02	10	25	10	25
GC03	13	27	13	27
GC04	10	25	10	25
GC05	13	25	13	25
GC06	15	25	15	25
GC07	15	26	15	26
GC08	18	25	18	25
GC09	17	25	17	25
GC10	12	24	12	24

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Tabela 4 – Valores da somatória das escalas de avaliação da cognição ARCAD e CCDR no período pré-operatório e sete dias após procedimento anestésico-cirúrgico nos cães do grupo idoso (GI)- São Paulo – 2013/2014

Animais	Pré-operatório		Sete dias após o procedimento	
	ARCAD	CCDR	ARCAD	CCDR
GI01	12	25	12	25
GI02	10	25	10	25
GI03	15	25	15	25
GI04	14	25	14	25
GI05	14	26	14	26
GI06	10	25	10	25
GI07	11	23	15	27
GI08	12	27	12	27
GI09	10	25	10	25
GI10	12	25	11	25
GI11	15	25	15	25
GI12	10	25	10	25
GI13	10	25	10	25
GI14	15	27	15	27

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

5.3 FREQUENCIA E RITMO CARDÍACOS

5.3.1 Frequência Cardíaca

GC: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo ($p=0,84$) (Tabela 5 e Apêndice A).

GI: os resultados obtidos em M1 foram superiores em relação aos momentos M5, M6 ($p<0,05$ e $p<0,001$, respectivamente) e M7 ($p<0,001$) (Tabela 5 e Apêndice B).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.3.2 Ritmo Cardíaco

Um cão do grupo controle (GC9) apresentou arritmias cardíacas (bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau e complexo ventricular prematuro) no período perioperatório.

Já no grupo idoso, dois animais (GI6 e GI9) apresentaram arritmia cardíaca (escape ventricular e bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau) no período transoperatório.

5.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

5.4.1 Pressão Arterial Sistólica

GC: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo ($p=0,99$) (Tabela 5 e Apêndice C).

GI: não houve diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,05$) (Tabela 5 e Apêndice D).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.4.2 Pressão Arterial Média

GC: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo ($p=0,47$) (Tabela 5 e Apêndice E).

GI: não houve diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,14$) (Tabela 5 e Apêndice F).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.4.3 Pressão Arterial Diastólica

GC: não houve diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,35$) (Tabela 5 e Apêndice G).

GI: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,05$) (Tabela 5 e Apêndice H).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

Tabela 5 - Valores médios e desvio-padrão das variáveis: frequência cardíaca (FC-batimentos por minuto), pressão arterial sistólica (PAS – mmHg), pressão arterial média (PAM – mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD-mmHg) nos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014

Variáveis	Grupos	Momentos de Avaliação						
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC	GC	$\bar{x}$ 110,20 ^a	110,10 ^{a,b}	105,50 ^{a,b}	101,50 ^{a,b}	105,40 ^b	104,20 ^b	107,80 ^b
	DP	31,52	31,73	24,99	18,59	20,48	21,30	17,94
	$\bar{x}$	115,00	105,14	101,43	103,50	96,86	89,93	92,21
PAS	GI	DP	28,54	18,41	23,62	26,65	16,33	12,43
	GC	$\bar{x}$	87,88	85,50	87,33	83,89	86,33	84,33
	DP	27,05	20,14	14,66	4,11	18,53	7,58	11,51
PAM	GI	$\bar{x}$	98,69	90,31	86,77	92,85	87,85	86,00
	GC	DP	26,64	15,75	17,35	18,90	20,82	12,94
	$\bar{x}$	66,56	58,33	68,30	67,10	64,80	64,60	65,00
PAD	GI	DP	19,57	4,87	12,25	8,24	8,46	5,21
	GC	$\bar{x}$	72,07	65,29	64,86	66,29	64,21	63,50
	DP	16,96	14,44	9,79	13,30	8,90	9,15	7,34
PAD	GI	$\bar{x}$	51,63	43,38	53,44	53,89	53,00	53,89
	GC	DP	20,54	5,18	9,95	8,49	11,26	6,64
	DP	$\bar{x}$	54,69	49,15	51,54	49,85	51,54	51,92
	GI	DP	12,56	9,62	8,53	12,09	15,67	7,49

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)
Legenda: letras diferentes indicam p<0,05

5.5 FREQUENCIA RESPIRATÓRIA E CONCENTRAÇÃO EXPIRADA DE DIÓXIDO DE CARBONO

5.5.1 Frequência Respiratória

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,06$ e Apêndice I) (Tabela 6).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,71$) (Tabela 6 e Apêndice J).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.5.2 Concentração expirada de dióxido de carbono

GC: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,71$ e Apêndice K) (Tabela 6).

GI: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,14$) (Tabela 6 e Apêndice L).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.6 CONCENTRAÇÃO EXPIRADA DE ISOFLUORANO

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,29$) (Tabela 6 e Apêndice M).

GI: os resultados obtidos em M1 foram superiores em relação aos momentos M4, M5 ($p<0,05$ e $p<0,001$, respectivamente) e M6 ($p<0,05$). Também foram constatados em relação a M2 valores superiores em relação a M4 e M5 ($p<0,05$ e $p<0,001$, respectivamente) (Tabela 6 e Apêndice N) .

GC X GI: observou-se aumento significativo no valor de M2 no grupo GI em relação à GC ($p<0,05$) (Figura 1).

Figura 1 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão da concentração expirada de isofluorano (%) dos cães dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Legenda: (* $p<0,05$)

5.7 TEMPERATURA RETAL

GC: os resultados obtidos em M4 ($p<0,01$), M5, M6 e M7 ($p<0,001$) foram inferiores em relação a momento M1. Também foi constatado que os valores obtidos em M4 ($p<0,05$), M5, M6 e M7 ($p<0,001$) foram inferiores em relação a M2 e que os momentos M5 ($P<0,01$), M6 e M7 ($p<0,001$) foram inferiores em relação a M3 (Tabela 6 e Apêndice O).

GI: os resultados obtidos em M1 foram superiores em relação aos momentos M4, M5, M6 e M7 ($p<0,001$). Também foram constatados em relação a M2 valor superior em relação a M5, M6 e M7 ($p<0,001$), e em M3 em relação M5 ($P<0,01$), M6 e M7 ($P<0,001$) (Tabela 6 e Apêndice P).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos (Figura 2).

Figura 2 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão da temperatura retal (graus Celsius) dos cães dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Tabela 6– Valores médios e desvio-padrão das variáveis: frequência respiratória (FR-movimentos respiratórios por minuto), concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂ - mmHg), concentração expirada de isoflurano (Iso exp - %) e temperatura retal (TR – Celsius) dos animais dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014

Variáveis	Grupos	Momentos de Avaliação						
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FR	GC	$\bar{x}$ 14,60	14,50	16,00	10,80	15,30	18,70	19,20
	DP	10,92	9,96	11,19	1,69	8,54	9,41	7,96
	$\bar{x}$ 13,64	13,57	15,21	15,36	13,71	12,86	13,93	
	GI	DP 8,01	7,30	8,16	6,88	6,58	4,11	4,50
	$\bar{x}$ 37,67	38,00	36,60	38,20	37,30	36,00	35,60	
	DP 4,44	3,16	5,17	6,70	4,27	4,08	4,50	
ETCO ₂	GI	$\bar{x}$ 35,93 ^a	35,29 ^{a,c}	36,43 ^{a,b}	35,93 ^b	39,07 ^b	36,50 ^{b,c}	39,29 ^a
	DP 4,87	6,83	8,65	8,26	10,07	7,56	8,05	
	$\bar{x}$ 1,23	1,30	1,10	1,06	1,18	1,24	1,22	
Iso exp	GC	DP 0,43	0,37	0,19	0,17	0,23	0,16	0,17
	$\bar{x}$ 0,99	1,00	1,13	1,24	1,34	1,23	1,14	
	DP 0,28	0,26	0,22	0,34	0,32	0,30	0,21	
	GI	$\bar{x}$ 37,8 ^a	37,7 ^a	37,5 ^{a,c}	37,3 ^{b,c}	37,0 ^b	36,8 ^b	36,6 ^b
	DP 0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,6	
	$\bar{x}$ 37,8 ^a	37,6 ^{a,c}	37,4 ^{a,c}	37,2 ^{b,c}	37,0 ^b	36,9 ^b	36,7 ^b	
TR	GI	DP 0,57	0,58	0,72	0,60	0,76	0,85	0,97

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Legenda: letras diferentes indicam p<0,05

5.8 AVALIAÇÃO DA HEMOGASOMETRIA ARTERIAL

5.8.1 pH arterial

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,30$) (Tabela 7 e Apêndices Q e R).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,23$) (Tabela 7 e Apêndices S e T).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.8.2 Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,73$) (Tabela 7 e Apêndice Q e R).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,55$) (Tabela 7 e Apêndice S e T).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.8.3 Pressão parcial de oxigênio no sangue

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,12$) (Tabela 7 e Apêndices Q e R).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,10$) (Tabela 7 e Apêndices S e T).

GC X GI: foi constatada diferença significativa entre os grupos no momento M6 e M12, sendo os valores do grupo GI superiores a GC ($p=0,04$ e $p=0,03$, respectivamente) (Figura 3).

Figura 3 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (mmHg) dos animais dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Legenda: (* $p=0,04$; ** $p=0,03$)

5.8.4 Saturação da oxihemoglobina no sangue arterial

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,59$) (Tabela 7 e Apêndices Q e R).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,06$) (Tabela 7 e Apêndices S e T).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.8.5 Bicarbonato plasmático

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,41$) (Tabela 7 e Apêndices Q e R).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p<0,62$) (Tabela 7 e Apêndices S e T).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

5.8.6 Déficit de bases

GC: não foi constatada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,16$) (Tabela 7 e Apêndices Q e R).

GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos de avaliação do grupo ($p=0,62$) (Tabela 7 e Apêndices S e T).

GC X GI: não foi observada diferença significativa ao longo dos momentos da avaliação do grupo entre os grupos.

Tabela 7 - Valores médios e desvio-padrão do pH arterial, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2 - mmHg), pressão parcial de oxigênio (PaO_2 - mmHg), saturação da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2 - %), bicarbonato plasmático (HCO_3^- - mEq/L) e déficit de base (BE) - São Paulo – 2013/2014

Variáveis	Grupos		Momentos da Avaliação	
			M6	M12
pH	GC	$\bar{x}$	7,33	7,32
		DP	0,04	0,05
	GI	$\bar{x}$	7,31	7,31
		DP	0,07	0,07
PaCO_2	GC	$\bar{x}$	39,65	0,24
		DP	5,27	6,17
	GI	$\bar{x}$	41,72	42,24
		DP	9,48	11,34
PaO_2	GC	$\bar{x}$	406,09	430,75
		DP	40,23	64,70
	GI	$\bar{x}$	339,02	345,19
		DP	95,19	89,19
SaO_2	GC	$\bar{x}$	99,95	99,95
		DP	0,05	0,05
	GI	$\bar{x}$	99,68	99,81
		DP	0,70	0,31
HCO_3^-	GC	$\bar{x}$	20,50	20,24
		DP	1,41	1,41
	GI	$\bar{x}$	20,58	20,69
		DP	2,38	2,76
BE	GC	$\bar{x}$	-4,88	-5,34
		DP	1,30	1,13
	GI	$\bar{x}$	-5,15	-5,05
		DP	2,10	1,92

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

5.9 MARCADORES NEUROBIOQUÍMICOS – S100 β E NSE séricos

5.9.1 S100 β sérico

GC: os valores avaliados no momento pós-extubação foram superiores aos avaliados no momento basal, sendo a diferença significativa ($p=0,04$) (Tabela 7 e Apêndice U).

GI: os valores médios observados no grupo diferiram sem significância estatística, sendo o valor médio do momento basal superior ao obtido no momento pós-extubação ($p=0,44$) (Tabela 7 e Apêndice V).

GC X GI: os valores médios avaliados no momento basal no GC foram inferiores aos obtidos no GI sendo a diferença significativa ($p=0,014$). No momento pós-extubação, os valores médios obtidos nos grupos não apresentaram diferença estatística ($p=0,50$) (Figura 4).

Figura 4 - Representação gráfica demonstrando valores médios e respectivos desvios-padrão do marcador neurobioquímico S100 β ($\mu\text{g/ml}$) dos cães dos grupos controle (GC) e idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação – São Paulo – 2013/2014

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Legenda: (* $p=0,04$)

5.9.2 NSE sérico

GC: os valores médios observados no grupo diferiram, sem significância estatística, sendo o valor médio do momento pós-extubação maior que o basal ($p=0,61$) (Tabela 8 e Apêndice W).

GI: os valores médios obtidos no grupo diferiram sem significância estatística, sendo o valor médio do momento pós-extubação maior que o basal ($p=0,20$) (Tabela 8 e Apêndice X).

GC X GI: os valores observados no momento basal não diferiram significativamente entre os grupo ($p=0,52$), sendo o valor médio do CG superiores em relação ao grupo GI. Não houve também significância estatística entre os grupos no momento pós-extubação ($p=0,74$), sendo o valor médio do grupo GI maior em comparação ao GC.

Tabela 8 - Valores médios e desvio-padrão dos marcadores neurobioquímicos: S100 β e NSE ($\mu\text{g/ml}$) nos momentos basal (Mb) e pós-extubação (Mpe) - São Paulo – 2013/2014

Variáveis	Grupos		Momentos da Avaliação	
			Mb	Mpe
S100 β	GC	$\bar{x}$	0,4018 ^a	0,4193 ^b
		DP	0,4083	0,4442
	GI	$\bar{x}$	0,4187	0,4118
		DP	0,4379	0,4395
NSE	GC	$\bar{x}$	0,9715	1,1506
		DP	1,6433	2,0310
	GI	$\bar{x}$	0,7901	1,3092
		DP	1,4732	2,6323

Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Legenda: letras diferentes indicam $p<0,05$

5.10 CORRELAÇÃO ENTRE OS MARCADORES NEUROBIOQUÍMICOS E AS ESCALAS COMPORTAMENTAIS

Foi realizada a correlação parcial e total entre os grupos GC e GI separadamente e as escalas de avaliação comportamental (ARCAD e CCDR) e os marcadores de neurobioquímicos (S100 β e NSE) entre cada um dos momentos avaliados. O único cruzamento com significância estatística foi no cruzamento da escala ARCAD sete dias após o procedimento cirúrgico e o marcador NSE no Mpe ($p=0,03$).

5.11 COMPLICAÇÕES PERIOPERATÓRIAS

Observou-se hipotensão arterial sistêmica e hipotermia moderada e leve no período perioperatório em ambos os grupos. A hipotermia leve foi a única das complicações com significância estatística, sendo o número de cães do grupo GI superior ao do grupo GC ($p=0,001$).

Tabela 9 – Número de pacientes com complicações, hipotermia leve e moderada e hipotensão arterial sistêmica no período transoperatório nos grupo controle (GC) e grupo idoso (GI) - São Paulo – 2013/2014

Complicações Transoperatórias	Grupos	
	Controle (GD)	Idoso (GI)
Hipotermia leve *	02	12
Hipotermia moderada**	06	07
Hipotensão arterial sistêmica***	10	13

* abaixo de 37,0 C° até 36,5 C°; ** de 36,49 a 34,1 C° e ***PAS<90 mmHg e PAM<60 mmHg

6 DISCUSSÃO

Há no meio veterinário uma preocupação crescente quanto aos distúrbios oriundos da idade, visto que, nas últimas décadas, observou-se aumento na expectativa de vida dos animais de estimação (BENNETT, 2012).

O envelhecimento normal do SNC no cão idoso ocasiona pequenos declínios nas atividades diárias comportamentais, sem desencadear alterações no desempenho de suas funções (SALVIN et al., 2010). Entretanto, a disfunção cognitiva em cães é caracterizada por alterações de comportamento, memória e aprendizagem e acomete principalmente o animal idoso, causando muitas vezes diminuição na qualidade de vida desses animais (SALVIN et al., 2010).

Estudos demonstram que as alterações estruturais e fisiológicas oriundas do envelhecimento, patológicas ou não, são semelhantes no cérebro canino e de humanos (HEAD, 2011). Isto é confirmado pela utilização de cães como modelo experimental em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, em seres humanos (COTMAN; HEAD, 2008; HEAD, 2011).

Na literatura consultada, diferente da disfunção cognitiva no cão idoso, não há relatos sobre o diagnóstico da disfunção cognitiva pós-cirúrgica em cães. Dessa forma, o estudo objetivou o diagnóstico da afecção no período pós-operatório de cães idosos submetidos a tratamento periodontal.

Foram avaliados 28 cães dos dois grupos estudados, sendo que 17 apresentavam idade superior a 8 anos e 10 foram incluídos no grupo controle. Infelizmente, devido a inúmeros fatores, apenas 14 cães idosos foram incluídos no presente estudo.

Por se tratar de um procedimento cirúrgico que objetiva o tratamento periodontal, não houve prevalência de raça, sendo que dos 14 animais estudados foram avaliados cães das raças Poodle, Maltês, Beagle, Yorkshire, Dachshund e mestiços.

Todos os animais que foram incluídos na análise estatística foram submetidos a exames laboratoriais, cardiológicos e neurológicos. Aqueles, que por ventura não foi possível a realização de todos os exames pré-operatórios, foram descartados.

Três animais foram excluídos do estudo por apresentarem alterações no SNC, distrofia muscular e neoplasia hepática. Aos sete dias de pós-operatório, quando os

animais eram reavaliados por meio das escalas ARCAD e CCDR, um animal não se apresentou no retorno.

Com o auxílio das duas escalas empregadas não foi possível identificar alterações importantes na cognição dos cães idosos estudados. Apenas um cão do grupo idoso (GI7) apresentou alterações pontuais nas escalas utilizadas no sétimo dia pós-cirúrgico (alterações de sono e espaciais). Acredita-se que a falta de diagnóstico da disfunção cognitiva pode estar relacionada a vários fatores que incluem desde a variação dos sintomas (de leve a demência), problemas no critério diagnóstico ou a presença de hipotermia perioperatória.

Quanto à variação dos sintomas, é sabido que nos seres humanos, formas sutis de disfunção podem passar despercebidas (BROWN; PURDONT, 2013). Além disso, há inconsistências entre os vários estudos que investigaram a disfunção cognitiva pós-cirúrgica no homem, o que torna difícil a formulação de critérios diagnósticos para a doença (STRØM; RASMUSSEN; SIEBER, 2014).

Sendo assim, é necessária a realização de vários testes neuropsicológicos a fim de avaliar domínios cognitivos individuais, pois atualmente nenhum teste pode medir adequadamente a função cognitiva com sensibilidade aceitável (STRØM; RASMUSSEN; SIEBER, 2014)

Visto que essas complicações são observadas no diagnóstico da disfunção nos seres humanos, acredita-se existir os mesmos paradigmas para o diagnóstico em cães, o que é agravado pelo número limitado de escalas validadas para a avaliação da cognição na espécie.

Constatou-se maior facilidade na interpretação da escala CCDR frente a ARCAD pelos proprietários, sendo suas perguntas mais diretas e objetivas. Além disso, os resultados obtidos na escala CCDR são mais diretos quanto a presença ou não da déficits na cognição.

Cabe ressaltar que, como a disfunção cognitiva não ligada a procedimento cirúrgico anestésico é pouco diagnosticada em cães, o mesmo pode ocorrer a aquela ligada ao período pós-operatório. Segundo Salvin et al. (2010), acredita-se que ocorra falta de diagnóstico da doença pelos médicos veterinários; já Landsberg e Araújo (2005) sugerem que os proprietários não relatam as alterações comportamentais indicativas de disfunção. Outro complicador constatado por Oscella et al. (2007) é que os proprietários acreditam que muitas das alterações

comportamentais oriundas da senilidade em seus cães são normais e não tratáveis. Outras possibilidades quanto ao não diagnóstico da alteração no presente estudo recaem sobre o tipo de procedimento cirúrgico escolhido (considerado de pequeno porte) e ao número reduzido de animais incluídos no estudo.

A escolha do tratamento periodontal objetivou estudar um maior número de animais com menor incidência de comorbidades, além de padronizar o procedimento cirúrgico. Entretanto, durante o período do estudo clínico, a maioria dos cães submetidos ao tratamento cirúrgico periodontal possuía co-morbidades importantes como histórico de neoplasias e alterações neurológicas (cegueira).

É sabido que a incidência da disfunção é maior em cirurgias de grande porte, sendo menor em cirurgias de pequeno porte (RASMUSSEN, 2006). Especulava-se que as cirurgias mais invasivas e prolongadas estavam correlacionadas a um processo inflamatório mais intenso e maior possibilidade da ocorrência da disfunção cognitiva (RASMUSSEN, 2006).

Este fato pode ser comprovado na comparação de dois estudos que utilizaram o mesmo critério de avaliação da disfunção cognitiva, porém em cirurgias de portes diferentes. No estudo multicêntrico realizado pelo ISPOCD1, onde 1.218 pacientes humanos idosos foram submetidos à cirurgia de grande porte não cardíaca (torácicas, abdominais e ortopédicas), foi observada a incidência de 25,8% de pacientes acometidos pela disfunção aos sete dias de pós-operatório (MOLLER et al., 1998). Já no estudo de Canet et al. (2003), em que 372 pacientes foram submetidos a cirurgias de pequeno porte (um dia de estada no hospital ou procedimentos ambulatoriais), a incidência foi reduzida para 6,8% após sete dias do procedimento cirúrgico-anestésico.

Os mecanismos que ocasionam o comprometimento cognitivo após procedimento cirúrgico-anestésico ainda não foram totalmente elucidados, mas sugere-se um importante papel da resposta imune ao ato cirúrgico (RUNDSHAGEN, 2014). Terrado et al. (2011) demonstraram em ratos que a ativação da cascata inflamatória periférica deflagrada por procedimento cirúrgico ortédico asséptico pode desencadear declínio cognitivo. O trauma cirúrgico ativa o sistema imune inato que, por meio da liberação de citocinas (como a TNF alfa) afetam a integridade da barreira hematoencefálica, o que facilitaria a migração de macrófagos periféricos

para a região do hipocampo (região com alta expressão de receptores para citocinas inflamatórias), promovendo, assim, neuroinflamação e alterações na cognição.

A imunorregulação do sistema nervoso central é realizada pelas células da glia como microglia e astrócitos residentes e objetiva propagar os sinais inflamatórios da periferia para o SNC (RANSOHOFF; PERRY, 2009). É sabido que durante o período peri-operatório, por exemplo, a microglia pode liberar citocinas ou realizar atividades de macrófago; isso em associação a uma ação anti-inflamatória prejudicada no idoso, pode gerar uma reação inflamatória exacerbada no cérebro (CORONA; FENN; GODBOUT, 2012).

Além disso, pacientes humanos podem possuir doenças crônicas sistêmicas não diagnosticadas, as quais causariam ativação da imunidade central; sendo assim seriam mais propensos a apresentarem disfunção cognitiva pós-cirúrgica (CORONA; FENN; GODBOUT, 2012;).

A ocorrência de certas doenças vasculares não diagnosticadas no SNC de pacientes que serão submetidos a procedimento cirúrgico-anestésico também pode predispor ao aumento de déficits cognitivos no pós-cirúrgico. Ito et al. (2012) pesquisaram a incidência de infartos centrais não diagnosticados em pacientes que seriam submetidos a revascularização coronariana, e a possível correlação com maior número de pacientes que apresentavam déficit cognitivo pós-cirúrgico. Estudaram quatrocentos e quarenta e nove pacientes que foram submetidos ao exame de ressonância magnética cerebral e angiograma pré-operatório (ITO et al., 2012). Os resultados do estudo mostraram que 35% desses pacientes possuíam infartos cerebrais não diagnosticados e apresentaram maior ocorrência da disfunção cognitiva pós-cirúrgica em relação aos outros grupos estudados.

Com o intuito de sugerir danos centrais e/ou efeito pós-cirúrgico no sistema nervoso central nos animais estudados, foram realizados os exames séricos das proteínas NSE e S100 β , específicas do sistema nervoso central.

A proteína S100 β é uma proteína primeiramente encontrada nos astrócitos e células de Schwann (PERRY et al., 2007) sendo liberadas na corrente sanguínea imediatamente pós danos cerebrais pela ativação das células da glia. Há uma boa correlação entre o aumento desta proteína com déficits cognitivos em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas (RASMUSSEN, 1999), cirurgias de pequeno porte

(ROHAN et al., 2005) ou em ensaios experimentais com indução de doença de Alzheimer em animais (VORONINA et al., 2009).

Em estudo realizado por Li et al. (2012), foram avaliados 42 pacientes idosos submetidos a cirurgia de substituição total de quadril, na tentativa de quantificar os valores séricos da proteína S100 β e de citocinas pró-inflamatórias (Interleucinas-6 e 1 β , TNF- α e proteína C reativa) e correlacioná-los a disfunção cognitiva pós-cirúrgica. A colheita sanguínea foi realizada no período pré-operatório, e na primeira e sexta hora do pós-operatório; as escalas neuropsicológicas foram aplicadas no primeiro, terceiro e sétimo dias do pós-operatório. Os autores constataram aumento no primeiro dia pós-cirúrgico dos valores séricos da proteína S100 β e da interleucina-6 nos pacientes com alterações na cognição no pós-cirúrgico, sugerindo que a elevação dos valores de S100B estão correlacionados ao déficit cognitivo.

No presente estudo, os valores séricos obtidos da proteína S100 β B no grupo idoso foram superiores aos analisados no grupo controle no momento basal. Isso pode ser decorrente da presença de uma inflamação sistêmica ou de doenças no SNC pré-existent não diagnosticadas no grupo idoso, tendo em vista que o aumento dos valores de S100 β podem estar correlacionados a insultos causados no sistema central ou fora dele que causam ativação das células gliais (LI et al., 2012).

A hipotensão arterial sistêmica e hipoxemia estão entre as complicações perioperatórias mais comumente observadas no período intra-operatório mas não parecem se relacionar com a disfunção cognitiva pós-operatória, visto que no estudo ISPOCD1 a correlação entre essas complicações e a incidência de disfunção não foi estatisticamente relevante (MOOLER et al., 1998). O mesmo foi observado no estudo em tela, que constatou elevada incidência de hipotensão arterial sistêmica em seus pacientes em algum momento durante o procedimento cirúrgico, porém os mesmos, frente às escalas avaliadas, não apresentaram alteração de cognição.

É provável que o procedimento cirúrgico pouco invasivo ocasionou momentos de baixa incidência de estímulos dolorosos que, somados a ação hipotensora do isoflurano, deflagrou a grande ocorrência de momentos com hipotensão arterial sistêmica. Cabe ressaltar que a monitoração da pressão arterial transoperatória foi realizada utilizando o padrão ouro para tal aferição, sendo feito por meio da canulação de artéria periférica e utilização de transdutor ligado ao monitor multiparamétrico. Além disso, todos os animais com quadro hipotensivo permanente

foram submetidos a tratamento com fármacos vasoativos, com o intuito da reversão do quadro.

Além de ser um importante deflagrador da hipotensão arterial, especula-se que os anestésicos inalatórios estariam envolvidos como um fator importante para o desenvolvimento da disfunção cognitiva no período pós-cirúrgico. Xie et al. (2009), ao utilizarem isofluorano na anestesia de camundongos, avaliaram a produção de proteínas precursoras de amiloides a partir das células da glia. Sabe-se que a alteração da produção dessas proteínas está correlacionada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer e que o isofluorano estaria envolvido nesse processo.

Porém, em estudo realizado em ratos por Chaparro et al. (2013), observou-se perda neuronal significativa de células do hipocampo em exame histopatológico, duas semanas após serem submetidos a três minutos de hipotensão arterial (20 mmHg abaixo da basal) por choque hemorrágico. No entanto, não foram observadas alterações nos testes comportamentais nos sobreviventes que foram ressuscitados. Todavia, em estudo similar realizado por Bekker et al. (2009), os resultados obtidos no exame histopatológico do SNC foram semelhantes, porém os animais apresentaram déficit cognitivo (o tempo latência para a execução dos teste de memória foram maiores em comparação ao grupo controle). Vale ressaltar que os animais foram submetidos a regime de aprendizado em períodos distintos previamente a indução da hipotensão arterial. Chaparro et al. (2013) submeteram os ratos ao regime de aprendizado 24h antes da indução da hipotensão arterial. Já Bekker et al. (2009) instituíram o treinamento apenas 3h antes do uso de nitroglicerina, objetivando a hipotensão arterial. A explicação provável para a não ocorrência de déficit cognitivo nos animais do estudo de Chaparro et al. (2013) seria que como apenas a região do hipocampo foi afetada, os animais com treinamento de 24 horas já haviam consolidado de memória (córtex pré-frontal).

A partir destes estudos, é possível sugerir que apesar dos cães do presente estudo terem apresentado hipotensão arterial sistêmica importante e provável dano as células do sistema nervoso central, com aumento significativo dos valores da proteína S100B no grupo controle entre os momentos basal e pós-operatório, não foram observadas alterações de comportamento nestes animais. Uma das possíveis causas dessa ausência de alteração relaciona-se às escalas empregadas no presente estudo, uma vez que não foram capazes de avaliar a memória de curto

prazo. Outro fator correlaciona-se com a ocorrência da hipotermia leve e moderada no período perioperatório. Isso já foi discutido por Alam et al. (2009), ao estudarem 32 em suínos submetidos a hemorragia controlada, sendo que foram distribuídos em diferentes grupos segundo o grau de hipotermia ao qual foram induzidos e um grupo controle normotérmico. Logo após reanimação, as amostras de sangue foram colhidas para avaliação dos marcadores de dano neuronal, S100 β e NSE, e avaliados quanto a cognição com base na técnica de condicionamento operante durante um período de seis semanas. Os resultados obtidos pelos autores confirmaram a ausência de lesões neuronais na análise histopatológica e déficit neurológico nos animais dos grupos submetidos aos diversos graus de hipotermia, sendo que todos os animais do grupo controle sofreram morte cerebral.

Os exames histopatológicos confirmaram grau importante de alterações isquêmicas em astrócitos e neurônios no grupo controle, sendo tais alterações não observadas no grupo hipotérmico. A ausência das lesões nos animais submetidos a hipotermia estaria diretamente ligada à diminuição do metabolismo desses animais. Porém não foi possível a correlação entre as proteínas S100 β e a NSE, o grau de lesão histopatológica do sistema nervoso central, bem como a avaliação clínica desses animais, pois as alterações nos níveis plasmáticos dessas proteínas podem estar ligados a injúria celular de outros tecidos (adiposo, articular por exemplo) ocasionados em caso de pacientes com trauma severo. Outro problema estaria no tempo de colheita da amostragem dos marcadores de dano neuronal, não ocorrendo no momento de pico sérico das proteínas.

A NSE (neurônio específica enolase) é uma enzima localizada preferencialmente no citoplasma dos neurônios, sendo secretada somente quando há dano axonal (CHENG et al., 2014). Em meta-análise realizada por Cheng et al. (2014), constatou-se que valores mais elevados de NSE estão ligados a um prognóstico pior no trauma crânioencefálico, porém o momento ideal de avaliação permanece incerto, pela não padronização dos ensaios quanto ao tempo de coleta da colheita sanguínea.

No presente estudo, os valores séricos de NSE não apresentaram diferenças estatísticas em nenhum dos momentos de colheita da amostra, sendo essa uma limitação do estudo, pois não foi possível a análise em momentos diferentes do pós-cirúrgico devido à alta cirúrgica dos animais. Seria interessante que as colheitas

fossem realizadas em períodos mais prolongados, uma vez que há estudos que relatam picos da NSE entre 12h e 36 h após injúria (RASMUSSEN et al., 2002; CHENG et al., 2014).

Outra limitação importante do estudo relaciona-se à dificuldade diagnóstica de doenças crônicas e neurológicas pré-existentes, apesar da normalidade dos exames perioperatório e neurológico.

É importante que estudos multicêntricos sobre o assunto sejam realizados, incluindo ampliação do número de pacientes idosos, procedimentos cirúrgicos mais invasivos, e maior número de colheitas de amostras para análise dos marcadores neurobioquímicos.

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que:

- por meio das escalas comportamentais empregadas, não foi possível detectar a disfunção cognitiva no pós-cirúrgico de cães idosos submetidos a procedimento cirúrgico-anestésico;
- os valores obtidos da proteína S100 β sugerem que os animais idosos possuem possível neuroinflamação pré-operatória, ocasionada por inflamação sistêmica ou mesmo central; entretanto não foi possível correlacionar com as escalas comportamentais empregadas.

REFERÊNCIAS

ABILDSTRON, H.; RASMUSSEN, L. S.; RENTOWL, P.; HANNING, C. D.; RASMUSSEN, H.; KRISTENSEN, P. A.; MOLLER, J. T. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 44, n. 10, p.1246-1251, 2000.

ADAMS, B.; CHAN, A.; CALLAHAN, H.; MILGRAM, N. W. The canine as model of human cognitive aging: Recent Developments. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 24, n. 5, p. 675-692, 2000.

ANDERSON, R. E.; HANSSON, L.; NILSSON, O.; LISKA, J.; SETTERGREN, G.; VAAGE, J. Increase in serum S100 A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 71, n. 5, p. 1512–1517, 2001.

ALAM, H. S.; CHEN, Z.; AHUJA, N.; CHEN, H.; CONRAN, R.; AYUSTE, E.C; TORUNO, K.; ARIABAN, N.; RHEE, P.; NADEL, A.; KOUSTOVA, H. Profound hypothermia protects neurons and astrocytes, and preserves cognitive functions in a swine model of lethal hemorrhage. **Journal of Surgical Research**, v. 126, n. 2, p. 172–181, 2005.

ALDRETE, J. A.; KROULINK D. A Postanesthetic recovery score. **Anesthesia and Analgesia**, v. 49, n.6, p. 924-934, 1970.

ARAUJO, J. A.; STUDZINSKI, C. M.; HEAD, E.; COTMAN, C. W. Assessment of nutritional interventions for modification of age-associated cognitive decline using a canine model of human aging. **AGE**, v. 27, n. 1, p. 27-37, 2005.

BEDFORD, P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. **Lancet**, v. 269, p. 259-263, 1955.

BEKKER, A.; HAILE, M.; LI, Y. S.; GALOYAN, S.; GARCIA, E.; QUARTERMAIN, D.; KAMER, A.; BLANCK, T. Nimodipine prevents memory impairment caused by nitroglycerin-induced hypotension in adult mice. **Anesthesia and Analgesia**, v.109, n. 6, p.1943, 2009.

BIANCHI, S. L.; TRAN, T.; LIU, C.; LIN, S.; LI, Y.; KELLER, J. M.; ECKENHOFF, R. G.; ECKENHOFF, M. F. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and

non transgenic mice exposed to anesthetics. **Neurobiology of Aging**, v. 29, n. 7, p. 1002-1010, 2008.

CANET, J.; RAEDER, J.; RASMUSSEN, L. S.; ENLUND, M.; KUIPERS, H. M.; HANNING, C. D.; JOLLES, J.; KORTTILA, K.; SIERMA, V. D.; DODDS, C.; ABILDSTROM, H.; SNEYD, J. R.; VILA, P.; JOHNSON, T.; MUÑOZ CORSINI, L.; SILVERSTEIN, J. H.; NIELSEN, I. K.; MOLLER, J. T. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, n.10, p.1204–1210, 2003.

CHENG, F.; YUAN, Q.; YANG, J.; WANG, W.; LIU, H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v. 9, n. 9, 2014.

CORONA A. W.; FENN; A. M.; GODBOUT, J. P. Cognitive and behavioral consequences of impaired immunoregulation in aging. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 7, n.1, p. 7–23, 2012.

COTMAN, C. W.; HEAD, E. The canine (dog) model of human aging and disease: dietary, environmental and immunotherapy approaches. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 15, n. 4, p. 685–707, 2008.

CHAPARRO, R. E.; QUIROGA, C.; BOSCO, G.; ERASSO, D.; RUBINI, A.; MANGAR, D.; PARMAGNANI, A.; CAMPORESI, E. M. Hippocampal cellular loss after brief hypotension. **Springerplus**, v. 23, n. 2, p. 1-7, 2013.

CULLEY, D. J.; MONK, T. G.; CROSBY, G. Postoperative central nervous system dysfunction. In: SILVERSTEIN, J. H.; ROOKE, G. A.; REVES, J. G.; McLESKEY, C. H. **Geriatric anesthesiology**. 2nd ed. New York: Spring, 2008. Chap. 09, p. 123-136.

DEINER, S.; SILVERSTEIN, J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. **British Journal of Anaesthesia**, v. 103, p. i41-i46, 2009.

DE KRUIJK, J. R.; LEFFERS, P.; MENHEERE, P. P.; MEERHOFF, S.; TWIJNSTRA, A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 103, n. 3, p. 175–179, 2001.

DIMAKOPOULOS, A. C.; MAYER, R. J. Aspects of neurodegeneration in the canine brain. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 6, p. 1579S-1582S, 2002.

DONG, Y.; ZHANG, G.; ZHANG, B.; MOIR, R. D.; XIA, W.; MARCANTONIO, E. R.; CULLEY, D. J.; CROSBY, G.; TANZI, R. E.; XIE, Z. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases amyloid protein levels. **Archives of Neurology**, v. 66, n. 5, p. 620-631, 2009.

HANNING, C. D. Postoperative cognitive dysfunction. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, p. 82-87, 2005.

HASKINS, S. C. Monitoração de pacientes anestesiados. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Anestesiologia e analgesia veterinária**. 4ª ed. São Paulo: Roca, 2007. Cap.19, p. 582-611.

HECKLER, M. C. T.; SVICERO, D.; AMORIM, R. M. Síndrome da disfunção cognitiva em cães. **Clínica Veterinária**, n. 90, p. 70-74, 2011.

HOLE, A.; TERJESEN, T.; BREIVIK, H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 24, p. 279-287, 1980.

HUDSON, A. E.; HEMMING JR, H. C. Are anaesthetics toxic to the brain? **British Journal of Anaesthesia**, v. 107, p. 30-37, 2011.

ITO, A.; GOTO, T.; MAEKAWA, K.; BABA, T.; MISHIMA, Y. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Journal of Anesthesia**, v. 26, n. 3, p. 405-411, 2012.

JOHNSSON, P.; LUNDQVIST, C.; LINDGREN, A.; FERENCZ, I.; ALLING, C.; STÅHL, E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 9, n. 6, p. 694-699, 1995.

LANDSBERG, G. M. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 6, p. 407-413, 2006.

LANDSBERG, G. M.; ARAUJO, J. A. Behavior problems in geriatric pets. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 35, p. 675-698, 2005.

LANDSBERG, G. M.; HUNTHASUEN, W.; ACKERMAN, L. The effects of aging on the behavior of senior pets. In: LANDSBERG, G. M.; HUNTHASUEN, W.;

ACKERMAN, L. (Ed.). **Handbook of behavior problems of the dog and cat**. 2nd ed. Edinburgh: Saunders, 2003. Chap. 12, p. 269-304.

LI, Y. C.; XI, C. H.; AN, W. F.; DONG, W. H.; ZHOU, M. Perioperative inflammatory response and protein S-100b concentrations – relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 56, n. 5, p. 595–600, 2012.

MARENHOLZ, I.; HEIZMANN, C.W.; FRITZ, G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 322, n. 4, p. 1111–1122, 2004.

MARTINS, T. M.; FANTONI, D. T. Recuperação pós-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2^a ed. São Paulo: Roca, 2010. Cap. 39, p. 591-604.

MOLLER, J. T.; CLUITMANS, P.; RASMUSSEN, L. S.; HOUX, P.; RASMUSSEN, H.; CANET, J.; RABBITT, P.; JOLLES, J.; LARSEN, K.; HANNING, C. D.; LANGERON, O.; JOHNSON, T.; LAUVEN, P. M.; KRISTENSEN, P. A.; BIEDLER, A.; VAN BEEM, H.; FRAIDAKIS, O.; SILVERSTEIN, J. H.; BENEKEN, J. E.; GRAVENSTEIN, J. S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. **Lancet**, v. 351, n. 9106, p. 857-861, 1998.

MONK, T. G.; PRICE, C. C. Postoperative cognitive disorders. **Current opinion in critical care**, v. 17, p. 376-381, 2011.

OLIVA, V. N. L. S.; FANTONI, D. T. Anestesia inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2^a ed. São Paulo: Roca, 2010. Cap. 16, p. 247-258.

OSELLA, M. C.; RE, G.; ODORE, R.; GIRARDI, C.; BADINO, P.; BARBERO, R.; BERGAMASCO, L. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 105, n. 4, p. 297-310, 2007.

PANCOTTO, T.; ROSSMEISL JR., J.; PANCIERA, D.; ZIMMERMAN, K. L. Blood–brain-barrier disruption in chronic canine hypothyroidism. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 4, p. 485-493, 2010.

PERRY, V. H.; CUNNINGHAM, C.; HOLMES, C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, p. 161–167, 2007.

RAMAIAH, R.; LAM, A. M. Postoperative cognitive dysfunction in the elderly. **Anesthesiology Clinics**, v. 27, p. 485-496, 2009.

RASMUSSEN, L. S.; CHRISTIANSEN, M.; HANSEN, P. B.; MOLLER, J. T. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 43, n. 5, p. 495-500, 1999.

RASMUSSEN, S.; CHRISTIANSEN, M. ; ELIASSEN, K.; SANDER-JENSEN, K.; MOLLER, J. T. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 46, p. 547–551, 2002.

RASMUSSEN, L. S. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 20, n. 2, p. 315-330, 2006.

RASMUSSEN, L. S.; JOHNSON, t.; KUIPERS, H. M.; KRISTENSEN, D.; SIERSMA, V. D.; VILA, P.; JOLLES, J.; PAPAIOANNOU, A.; ABILDSTROM, H.; SILVERSTEIN, J. H.; BONAL, J. A.; RAEDER, J.; NIELSEN, I. K.; KORTTILA, K.; MUNOZ, L.; DODDS, C.; HANNING, C. D.; MOLLER, J. T. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, p. 260-266, 2003.

RANSOHOFF, R. M.; PERRY, V. H. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. **Annual Review of Immunology**, v. 27, p. 119-145, 2009.

REDONDO, J. I.; SUESTA, P.; SERRA, I.; SOLER, C.; SOLER, G.; GIL, L.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J. Retrospective study of the prevalence of postanaesthetic hypothermia in dogs. **Veterinary Record**, v. 171, n. 15, 2012.

ROHAN, D.; BUGGY, D. J.; CROWLEY, S.; LING, F. K.; GALLAGHER, H.; REGAN, C.; MORIARTY, D. C. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 52, p. 137–142, 2005.

RUNDSHAGEN, I. Postoperative cognitive dysfunction. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 111, n. 8, p. 119-125, 2014.

SATOH, H.; YAMATO, O.; ASANO, T.; YONEMURA, M.; YAMAUCHI, T.; HASEGAWA, D.; ORIMA, H.; ARAI, T.; YAMASAKI, M.; MAEDE, Y. Cerebrospinal fluid biomarkers showing neurodegeneration in dogs with GM1 gangliosidosis: Possible use for assessment of a therapeutic regimen. **Brain Research**, v. 1133, n. 1, p. 200-208, 2007.

SALVIN, H. E.; MCGREEVY, P. D.; SACHDEV, P. S.; VALENZUELA, M. J. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. **The Veterinary Journal**, v.188, n. 3, p. 331-336, 2011.

SALVIN, H. E.; MCGREEVY, P. D.; SACHDEV, P. S.; VALENZUELA, M. J. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs, **The Veterinary Journal**, v.184, n. 3, p. 277–281, 2010.

SILVERSTEIN, J. H. The practice of geriatric. In: SILVERSTEIN, J. H.; ROOKE, G. A.; REVES, J. G.; McLESKEY, C. H. **Geriatric anesthesiology**. 2th ed. New York: Spring, 2008. Chap. 01, p. 03-14.

STRATMANN, G.; SALL, J. W.; BELL, J. S.; ALVI, R. S.; MAY, L. D.; KU, B.; DOWLATSHAHI, M.; SAI, R.; BICKLER, P. E.; RUSSELL, I.; LEE, M. T.; HRUBOS, M. W.; CHIU, C. Isoflurane does not affect brain cell death, hippocampal neurogenesis, or long-term neurocognitive outcome in aged rats. **Anesthesiology**, v. 112, n. 2, p. 305-315, 2010.

SU, M. Y.; HEAD, E.; BROOKS, W. M.; WANG, Z.; MUGGENBURG, B. A.; ADAM, G. E.; SUTHERLAND, R.; COTMAN, C. W.; NALCIOGLU, O. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. **Neurobiology of Aging**, v. 19, n. 5, p. 479-485, 1998.

SUN, T.; WANG, X.; LIU, Z.; CHEN, X.; ZHANG, J. Plasma concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. **Injury**, v. 42, p. 707–713, 2011.

TERRANDO N.;ERIKSSON, L.I.; RYU J.K., YANG, T.;MONACO C., FELDMANN, M. FAGERLUND,J.M.; CHARO I.F.; AKASSOGLU;K.; MAZE, M. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. **Annals of Neurology**, v. 70, p. 986–995, 2011.

VAN DIJK, D.; SPOO, R. M. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs. on-pump coronary artery bypass graft surgery. **Journal of the American Medical Association**, v. 297, p. 701–708, 2007.

XIE, Z.; CULLEY, D. J.; DONG, Y.; ZHANG, G.; ZHANG, B.; MOIR, R. D.; FROSCHE, M. P.; CROSBY, G.; TANZI, R. E. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid β -protein level in vivo. **Annals of Neurology**, v. 64, n. 6, p. 618-627, 2008.

WEI, H.; LIANG, G.; YANG, H.; WANG, Q.; HAWKINS, B.; MADESH, M.; WANG, S.; ECKENHOFF, R. G. The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. **Anesthesiology**, v. 108, n. 2, p. 251-260, 2008.

WILLIAMS-RUSSO, P.; SHARROCK, N. E.; MATTIS, S.; SZATROWSKI, T. P.; CHARLSON, M. E. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. **The Journal of the American Medical Association**, v. 274, n. 1, p. 44-50, 1995.

WURI, G.; WANG, D.-X.; ZHOU, Y.; SHU, S.-N. Effects of surgical stress on long-term memory function in mice of different ages. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 55, n. 4, p. 474-485, 2011.

ANEXO A – ESCALA ARCAD

Parâmetros Emocionais

Comportamento	Item	Score
Alimentação	Hiperfagia	5
	Anorexia ou hiporexia	3
	Disorexia (ingere objetos não comestíveis)	3
	Regurgitação	2
	Apetite Normal	1
Ingestão de água	Polidipsia	4
	“Mastigar” a água sem engolir	3
	Normal	1
Comportamento alto estimulatório	Movimentos repetidos de lamber e mordiscar	5
	Mordiscar e perseguindo a cauda repetitivamente	3
	Procura morder-se ou lamber-se	2
	Normal	1
Eliminação de dejetos	Defeca e urina onde fica (inclusive onde dorme)	5
	Defeca e urina onde fica (poupando onde dorme)	4
	Defeca e urina onde em quantidade pequena e dispersa	3
	Sem alteração	1
Sono	Inqueto na hora de dormir	5
	Alterna entre insônia e hipersonia (dorme demais)	3
	Dorme mais que 15 horas por dia	2
	Sem mudança	1
Escore emocional =		

Parâmetros Cognitivos

Comportamento	Item	Score
Específicos comportamentos aprendidos	Praticamente não responde	5
	Responde randomicamente	3
	Sem mudanças	1
Auto-Controle	Tenda generalizar as experiências aversivas	5
	Possui dificuldade em se acalmar após um evento estressante	3
	Não aparenta mudanças	2
Comportamento Social aprendido	Rouba e retém os objetos roubados	5
	Morde sem aviso	2
	Quando repreendido ele não se submete	3
	Sem mudança	1
Capacidade Adaptativa	Olha indiferente para as mudanças	5
	Incapaz de suportar mudanças na sua rotina	3
	Recusa novas situações	2
	As mudanças tem um interesse normal	1
Escore Cognitivo=		
Total Escore ARCAD = total escore emocional + total do escore cognitivo =		

Interpretação da escala ARCAD

Interperetação	Score
Normal para a idade	9 a 15
Reavaliação em 6 meses	16 a 21
Depressão	22 a 30
Cão idoso Hiperagressivo	18 a 30*
Depressão Involutiva	31 a 41

*com uma pontuação de 3 ou 4 da aprendizagem social e pontuação de 3 de auto-regulação, em associação com a medição do índice de agressividade.

Fonte: LANDSBERG; HUNTHASUEN; ACKERMAN, 2003.

ANEXO B – ESCALA CCDR

	Nunca (1)	Uma vez por mês (2)	Uma vez por semana (3)	Uma vez ao dia (4)	> de uma vez ao dia (5)	SCORE
Quantas vezes seu cão anda para cima e para baixo, andar em círculos e / ou vagar sem direção ou propósito?						
Quantas vezes seu cão olhar fixamente para as paredes ou piso?						
Quantas vezes seu cão fica preso atrás de objetos e é incapaz de dar a volta?						
Quantas vezes seu cão deixar de reconhecer pessoas familiares ou animais de estimação?						
Quantas vezes o seu cão anda em direção a paredes ou portas?						
Quantas vezes o seu cão se afasta quando, ou evitou você quando tentou acaricia-lo?						
	Nunca	De 1 a 30% das vezes	De 31 a 60 % das vezes	De 61% a 99% das vezes	Sempre	
Quantas vezes seu cão tem dificuldade em encontrar alimentos caiu no chão?						
	Muito menos	Levemente menos	O mesmo	Mais	Muito mais	
Em comparação há seis meses, quantas vezes seu cão anda para cima e para baixo, andar em círculos e / ou vagar sem direção ou propósito?						
Em comparação há seis meses, quantas vezes seu cão olhar fixamente para as paredes ou piso?						
Em comparação há seis meses, o seu cão urinar ou defeca em uma área que anteriormente eram mantidas limpas? (se não, marque como o mesmo).						
Em comparação há seis meses, o seu cão tem dificuldade em encontrar alimentos caiu no chão?						
Em comparação há seis meses, o seu cão deixar de reconhecer pessoas familiares ou animais de estimação?						
	Muito mais	Mais	O mesmo	Levemente menos	Muito menos	
Em comparação há seis meses, quanto tempo seu cão permanece ativo?						
					TOTAL	

Fonte: SALVIN et al., 2011..

ANEXO C – ESCALA ALDRETE

Escala de Aldrete, modificada para pontuação de alta anestésica – FMVZ – USP - SP	
Consciência	
2- Alerta ()	
1- Responsivo ()	
0- Não responsivo ()	
Sistema Respiratório	
2- Frequência Respiratória > 10 movimentos por min ()	
1- Frequência Respiratória < 10 movimentos por min ()	
0- Dispneia/Taquipneia ()	
Via aérea	
2- Ausência de secreção ()	
0- Presença de secreção()	
Sistema Circulatório	
2- Pulso Forte ()	
1- Pulso Fraco ()	
0- Pulso filiforme ()	
Coloração de mucosa	
2- Rósea ()	
1- Pálida ()	
0- Cianótica ()	

Fonte: ALDRETE; KROULINK , 1970.

Apêndice A – Valores individuais, médios e desvio-padrão das variáveis: frequência cardíaca (batimentos por minuto) do grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	110	128	118	85	93	90	98	80	78	89	-	-	-	-	-	-	-	-
2	87	94	105	90	80	100	100	110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	95	95	89	100	120	85	110	125	110	140	112	110	110	-	-	-	-	-
4	138	130	85	90	105	105	106	92	100	110	110	125	-	-	-	-	-	-
5	150	143	138	143	137	150	145	141	134	103	117	-	-	-	-	-	-	-
6	107	115	120	120	122	121	121	116	79	96	95	92	93	112	99	100	111	109
7	70	71	71	96	72	72	77	60	65	58	60	77	78	77	-	-	-	-
8	100	84	96	113	111	111	118	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	166	167	148	93	120	108	106	115	124	124	120	93	88	102	107	115	124	-
10	79	74	85	85	94	100	97	99	94	87	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	110,2	110,1	105,5	101,5	105,4	104,2	107,8	104,2	98,0	100,9	102,3	99,4	92,3	97,0	103,0	107,5	117,5	109,0
DP	31,5	31,7	25,0	18,6	20,5	21,3	17,9	24,5	23,9	24,9	22,5	18,5	13,4	18,0	5,7	10,6	9,2	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice B – Valores individuais, médios e desvio-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) do grupo idoso (G1) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	99	88	80	98	97	80	75	89	90	97	95	89	-	-	-	-	-	-
2	98	120	114	114	109	109	101	101	105	105	-	-	-	-	-	-	-	-
3	101	90	93	79	80	90	90	80	110	110	105	75	78	-	-	-	-	-
4	95	100	92	105	100	92	89	90	100	101	100	-	-	-	-	-	-	-
5	74	87	88	112	92	90	90	80	110	78	92	-	-	-	-	-	-	-
6	120	132	155	160	132	98	100	83	73	85	85	-	-	-	-	-	-	-
7	167	122	123	108	108	100	105	111	109	125	130	118	110	-	-	-	-	-
8	120	116	76	59	64	61	84	126	90	93	98	99	99	106	113	114	-	-
9	80	70	92	83	90	85	85	84	96	90	96	-	-	-	-	-	-	-
10	111	106	70	70	79	79	72	74	85	66	73	74	83	79	100	65	81	114
11	140	130	126	131	100	92	114	80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	160	115	120	110	110	105	110	105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	100	90	85	90	95	80	80	85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	145	106	106	130	100	98	96	100	100	90	90	98	84	85	-	-	-	-
Média	115,0	105,1	101,4	103,5	96,9	89,9	92,2	92,0	97,1	94,5	96,4	92,2	90,8	90,0	106,5	89,5	81,0	114,0
DP	28,5	18,4	23,6	26,7	16,3	12,4	12,7	14,7	11,8	16,0	14,8	16,6	13,3	14,2	9,2	34,6	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice C – Valores individuais, médios e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) do grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	110	128	117	85	92	90	80	80	77	90	-	-	-	-	-	-	-	-
2	64	75	72	80	122	90	90	85	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	60	60	75	80	55	75	70	77	80	79	76	82	80	-	-	-	-	-
4	-	-	75	81	95	82	80	70	71	75	88	77	-	-	-	-	-	-
5	140	90	84	90	98	99	110	91	89	98	92	-	-	-	-	-	-	-
6	80	80	80	80	75	77	82	74	80	81	80	81	82	82	100	82	79	80
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	99	95	91	86	80	79	94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	70	75	90	83	81	85	93	90	86	87	90	84	82	86	83	87	95	-
10	80	81	102	90	79	82	82	81	82	84	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	87,9	85,5	87,3	83,9	86,3	84,3	86,8	81,0	81,1	84,9	85,2	81,0	81,3	84,0	91,5	84,5	87,0	80,0
DP	27,0	20,1	14,7	4,1	18,5	7,6	11,5	7,4	5,6	7,6	6,9	2,9	1,2	2,8	12,0	3,5	11,3	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBÓRL, S., 2015)

Apêndice D – Valores individuais, médios e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) do grupo idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	83	102	102	112	105	92	102	102	96	103	102	105	-	-	-	-	-	-
2	102	102	103	102	103	104	105	102	100	101	-	-	-	-	-	-	-	-
3	140	120	120	130	90	90	80	90	110	100	100	90	90	-	-	-	-	-
4	113	86	76	76	70	90	83	86	92	98	96	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	50	54	62	62	50	55	65	65	70	80	80	-	-	-	-	-	-	-
7	140	104	102	106	100	100	84	117	99	113	131	116	116	-	-	-	-	-
8	106	86	88	94	85	80	90	100	100	85	88	98	91	107	107	116	-	-
9	120	94	85	93	73	80	101	97	74	97	104	-	-	-	-	-	-	-
10	79	85	76	76	81	92	83	92	94	87	106	110	86	100	124	90	94	94
11	70	79	62	81	80	82	73	73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	90	90	90	90	95	85	90	95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	80	80	70	75	75	70	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	110	92	92	110	135	95	92	95	96	98	88	88	82	95	-	-	-	-
Média	98,7	90,3	86,8	92,8	87,8	85,8	86,0	92,8	93,1	96,2	99,4	101,2	93,0	100,7	115,5	103,0	94,0	94,0
DP	26,6	15,8	17,4	18,9	20,8	12,9	12,4	13,7	12,2	9,7	14,7	11,1	13,3	6,0	12,0	18,4	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice E – Valores individuais, médios e desvio-padrão das variáveis da pressão arterial média (mmHg) do grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	58	63	72	65	63	63	60	56	55	72	-	-	-	-	-	-	-	-
2	52	54	50	80	85	55	55	65	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	50	50	70	75	58	65	63	65	75	72	62	63	65	-	-	-	-	-
4	-	-	60	60	74	70	70	58	58	57	72	76	-	-	-	-	-	-
5	110	60	52	57	61	63	66	54	56	63	57	-	-	-	-	-	-	-
6	65	65	75	75	62	66	71	64	69	68	68	71	71	75	89	71	66	80
7	55	58	87	73	64	75	68	86	66	60	64	82	81	70	-	-	-	-
8	87	56	62	57	57	60	63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	60	63	72	62	63	64	71	69	65	69	79	65	66	66	66	69	77	-
10	62	56	83	67	61	65	63	62	65	72	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	66,6	58,3	68,3	67,1	64,8	64,6	65,0	64,3	63,8	66,6	67,0	71,4	70,8	70,3	77,5	70,0	71,5	80,0
DP	19,6	4,9	12,2	8,2	8,5	5,4	5,2	9,4	6,5	5,9	7,8	7,8	7,3	4,5	16,3	1,4	7,8	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBÓRIL, S., 2015)

Apêndice F – Valores individuais, médios e desvio-padrão das variáveis da pressão arterial média (mmHg) do grupos idoso (G1) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	62	50	70	65	70	60	70	65	70	70	70	75	-	-	-	-	-	-
2	66	71	72	62	74	75	82	75	80	75	-	-	-	-	-	-	-	-
3	98	98	78	105	80	80	70	80	90	90	90	75	80	-	-	-	-	-
4	78	55	62	61	60	59	59	60	61	62	62	-	-	-	-	-	-	-
5	60	61	61	75	60	60	60	60	65	60	60	-	-	-	-	-	-	-
6	45	40	53	58	48	49	58	60	68	60	62	-	-	-	-	-	-	-
7	105	79	70	65	65	70	70	79	78	83	87	75	74	-	-	-	-	-
8	57	60	71	51	63	54	72	87	90	71	72	84	83	81	80	87	-	-
9	90	56	53	60	50	53	59	60	52	62	64	-	-	-	-	-	-	-
10	68	65	54	56	58	64	73	63	65	58	73	80	61	71	90	62	70	70
11	60	70	52	71	68	73	61	63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	70	64	70	60	65	60	65	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	65	63	60	61	64	60	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	85	82	82	78	74	72	71	70	70	75	60	60	62	75	-	-	-	-
Média	72,1	65,3	64,9	66,3	64,2	63,5	66,3	68,2	71,7	69,6	70,0	74,8	72,0	75,7	85,0	74,5	70,0	70,0
DP	17,0	14,4	9,8	13,3	8,9	9,2	7,3	9,1	11,8	10,4	10,9	8,1	10,1	5,0	7,1	17,7	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice G – Valores individuais, médios e desvio-padrão das variáveis da pressão arterial diastólica (mmHg) do grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	40	40	57	50	50	48	43	41	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	36	40	40	50	75	40	50	55	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	40	40	50	70	40	55	55	55	70	65	50	50	45	-	-	-	-	-
4	-	-	50	54	68	64	58	47	50	52	60	58	-	-	-	-	-	-
5	100	40	40	44	46	52	52	41	43	51	44	-	-	-	-	-	-	-
6	50	50	65	65	50	58	65	58	60	60	59	64	63	69	79	61	59	66
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	46	43	51	46	45	50	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	56	53	60	54	52	54	61	58	54	57	70	55	58	57	58	58	57	-
10	45	41	68	52	51	53	50	48	50	60	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	51,6	43,4	53,4	53,9	53,0	52,7	53,9	50,4	52,8	57,6	56,6	56,8	55,3	63,0	68,5	59,5	58,0	66,0
DP	20,5	5,2	10,0	8,5	11,3	6,7	6,6	7,1	9,3	4,9	10,0	5,9	9,3	8,5	14,8	2,1	1,4	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice H – Valores individuais, médios e desvio-padrão das variáveis da pressão arterial diastólica (mmHg) do grupo idoso (G1) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	43	43	58	48	48	48	43	43	48	48	49	49	-	-	-	-	-	-
2	48	49	55	49	69	60	68	69	65	66	-	-	-	-	-	-	-	-
3	50	50	60	80	70	55	55	70	80	80	80	60	60	-	-	-	-	-
4	57	47	50	50	50	50	45	48	49	55	56	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	40	33	36	30	40	35	43	50	57	45	50	-	-	-	-	-	-	-
7	70	68	50	46	99	54	54	58	60	61	60	51	49	-	-	-	-	-
8	43	48	59	38	53	56	60	77	80	66	61	75	77	67	66	72	-	-
9	80	40	43	42	40	41	44	45	38	49	50	-	-	-	-	-	-	-
10	60	53	42	44	48	52	58	50	50	44	56	62	54	56	75	50	57	52
11	40	40	44	61	60	62	55	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	60	50	58	50	50	51	50	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	52	53	50	52	55	53	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	68	65	65	58	55	53	52	50	51	53	53	51	65	55	-	-	-	-
Média	54,7	49,2	51,5	49,8	56,7	51,5	51,9	55,6	57,8	56,7	57,2	58,0	61,0	59,3	70,5	61,0	57,0	52,0
DP	12,6	9,6	8,5	12,1	15,7	7,2	7,5	10,8	13,8	11,5	9,6	9,9	10,8	6,7	6,4	15,6	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice I – Valores individuais, médios e desvio-padrão da frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto) no grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos da Avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	20	23	18	14	18	21	20	21	22	21	-	-	-	-	-	-	-	-
2	10	11	13	10	11	12	10	9	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6	6	5	8	5	12	12	11	9	9	9	10	10	-	-	-	-	-
4	10	10	10	10	11	10	10	10	11	12	12	12	-	-	-	-	-	-
5	12	12	10	10	10	18	20	18	18	25	22	-	-	-	-	-	-	-
6	12	12	10	10	16	36	26	38	23	36	20	20	20	20	20	41	40	34
7	10	10	10	10	11	10	22	8	12	28	26	25	25	18	-	-	-	-
8	12	11	12	12	11	12	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	44	40	32	12	32	24	28	36	24	28	36	36	28	20	20	20	32	-
10	10	10	40	12	28	32	32	36	28	36	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	14,6	14,5	16,0	10,8	15,3	18,7	19,2	20,8	17,6	24,4	20,8	20,6	20,8	19,3	20,0	30,5	36,0	34,0
DP	10,9	10,0	11,2	1,7	8,5	9,4	8,0	12,7	7,0	10,0	9,8	10,5	7,9	1,2	0,0	14,8	5,7	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice J— Valores individuais, médios e desvio-padrão da frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto) no grupo idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos da Avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	8	8	11	12	10	12	13	12	12	12	11	13	-	-	-	-	-	-
2	15	22	22	26	21	21	22	19	24	25	-	-	-	-	-	-	-	-
3	35	15	20	22	16	17	8	16	10	10	11	16	20	-	-	-	-	-
4	15	25	25	32	32	21	20	30	20	20	24	-	-	-	-	-	-	-
5	10	7	9	9	8	9	12	12	14	11	10	-	-	-	-	-	-	-
6	20	25	33	17	17	12	18	22	22	19	33	-	-	-	-	-	-	-
7	23	23	23	15	8	9	20	15	12	22	20	16	20	-	-	-	-	-
8	3	3	3	15	15	12	15	15	15	16	16	16	16	15	16	16	-	-
9	10	10	10	10	8	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-	-
10	13	13	15	15	15	15	15	15	16	17	10	10	10	10	10	10	10	10
11	7	7	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-	-	-	-
Média	13,6	13,6	15,2	15,4	13,7	12,9	13,9	15,2	15,2	15,8	15,7	13,8	15,6	12,3	13,0	13,0	10,0	10,0
DP	8,0	7,3	8,2	6,9	6,6	4,1	4,5	5,7	4,8	5,2	7,8	2,6	4,6	2,5	4,2	4,2	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice K – Valores individuais, médios e desvio-padrão da concentração expirada de dióxido de carbono (mmHg) no grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	42	38	40	36	35	35	34	33	34	33	-	-	-	-	-	-	-	-
2	35	34	32	30	33	32	32	31	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	37	37	35	33	33	30	30	35	35	35	33	34	34	-	-	-	-	-
4	-	-	36	35	40	40	38	38	36	39	41	40	-	-	-	-	-	-
5	40	40	44	45	40	40	40	48	45	43	48	-	-	-	-	-	-	-
6	40	40	30	40	40	38	36	35	41	36	36	33	35	33	35	33	39	41
7	32	35	35	30	31	30	30	30	35	35	30	30	31	31	-	-	-	-
8	42	44	46	46	44	40	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	41	35	33	38	36	39	38	36	36	34	38	38	37	36	35	34	32	-
10	30	39	35	49	41	36	34	32	34	21	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	37,7	38,0	36,6	38,2	37,3	36,0	35,6	35,3	36,4	34,5	37,7	35,0	34,3	33,3	35,0	33,5	35,5	41,0
DP	4,4	3,2	5,2	6,7	4,3	4,1	4,5	5,4	4,0	6,3	6,3	4,0	2,5	2,5	0,0	0,7	4,9	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice L– Valores individuais, médios e desvio-padrão da concentração expirada de dióxido de carbono (mmHg) no grupo idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos de avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	44	40	44	44	40	43	38	40	39	38	37	37	-	-	-	-	-	-
2	33	23	28	24	27	27	49	35	36	37	-	-	-	-	-	-	-	-
3	31	31	30	27	27	25	31	29	30	32	32	28	29	-	-	-	-	-
4	38	33	32	30	30	30	30	29	27	30	31	-	-	-	-	-	-	-
5	39	49	42	40	42	41	42	38	35	30	38	-	-	-	-	-	-	-
6	32	28	28	27	30	32	30	29	30	30	25	-	-	-	-	-	-	-
7	42	42	40	49	49	34	44	50	48	49	37	47	45	-	-	-	-	-
8	36	36	38	38	61	45	55	56	48	49	50	50	47	49	45	52	-	-
9	30	29	29	33	38	35	33	35	36	35	34	-	-	-	-	-	-	-
10	38	41	59	51	52	52	50	45	52	60	52	45	45	44	46	47	46	49
11	30	32	28	31	31	32	32	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	41	40	40	40	42	42	40	36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	30	32	33	32	35	33	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	39	38	39	37	43	40	41	42	42	41	41	35	35	41	-	-	-	-
Média	35,9	35,3	36,4	35,9	39,1	36,5	39,3	37,8	38,5	39,2	37,7	40,3	40,2	44,7	45,5	49,5	46,0	49,0
DP	4,9	6,8	8,7	8,3	10,1	7,6	8,1	8,7	8,2	9,8	8,3	8,4	7,8	4,0	0,7	3,5	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice M– Valores individuais, médios e desvio-padrão da concentração expirada isoflurano (%) no grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos da Avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	1,3	1,3	0,9	0,9	0,8	1	1	0,9	0,9	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1,3	1,3	0,9	0,9	0,8	1	1	0,9	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1,9	1,9	1,1	1,1	1,4	1,1	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	-	-	-	-	-
4	0,8	0,8	1	1	1,3	1,3	1,2	1,6	0,8	0,8	1,1	1,4	-	-	-	-	-	-
5	2	1,9	1,3	1,2	1,1	1,3	1,4	1,7	1,1	0,9	1	-	-	-	-	-	-	-
6	1,2	1,2	1	1	1,2	1,4	1,4	1,3	1,2	1,3	1,3	1,2	1,2	1,5	1,4	1,4	1,5	1,4
7	0,9	0,9	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1	0,9	0,9	1,4	-	-	-	-
8	0,8	1	1,2	1,3	1,4	1,3	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	0,9	1,4	1	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,3	1,2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	-
10	1,2	1,3	1,5	0,8	1,3	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	1,2	1,3	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,1	1,1	1,2	1,3	1,2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4
DP	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice N– Valores individuais, médios e desvio-padrão da concentração expirada isofluorano (%) no grupo idoso (G1) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos da Avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	1	1	1	-	-	-	-	-	-
2	0,7	0,7	1,1	1,4	1,3	1,1	1,1	1,3	1,3	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,3	1,1	1,4	1	1,1	1,2	0,9	0,9	-	-	-	-	-
4	1,3	1,1	1,2	1,3	1,2	1,1	1,2	1,4	1,3	1,3	0,7	-	-	-	-	-	-	-
5	0,7	0,7	1	1	1,5	1,1	1,1	1,3	1,3	1,1	1,1	-	-	-	-	-	-	-
6	0,9	0,9	1,2	1,2	1,6	1,6	1,7	1,5	1,5	1,5	1,2	-	-	-	-	-	-	-
7	1	1	1,2	1,1	1,2	1,6	1,3	1,4	1,3	1,5	1,4	1,6	1,5	-	-	-	-	-
8	1	1	1	1	1,4	1,5	1,1	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	-	1,1	-	-
9	0,7	0,8	0,9	1	1,2	1,1	1	1,1	1,1	0,9	0,8	-	-	-	-	-	-	-
10	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,4	1,2	1,3	1,6	1,2	1,3	1,2	1,2	1,3
11	0,8	1	1,2	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	1,6	1,6	1,6	2	2	0,9	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	1,1	1,1	1,1	1,8	1,8	1,8	1,3	1,3	1,3	1,6	1,6	1,6	1,3	1,3	-	-	-	-
Média	1,0	1,0	1,1	1,2	1,3	1,2	1,1	1,2	1,2	1,3	1,2	1,3	1,4	1,3	1,4	1,2	1,2	1,3
DP	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice O – Valores individuais, médios e desvio-padrão da temperatura retal (Celsius) no grupo controle (GC) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos da Avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	37,9	37,9	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,2	37,1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	38,1	38,1	37,1	37,1	36,8	37,1	36,7	36,6	36,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	37,8	37,7	37,7	37,3	37	37	36,9	36,7	36,7	36,4	36,3	36,3	36	-	-	-	-	-
4	37,9	37,9	37,9	37,9	37,1	36,7	36,7	36,7	36,7	36,1	36,1	35,7	-	-	-	-	-	-
5	37,6	37,6	37,3	37,4	37,4	37,2	36,9	37	37	37	37	-	-	-	-	-	-	-
6	37,5	37,4	37,3	37	36,7	36,5	36	36	36,1	36,1	35,8	35,7	35,7	35,6	35,5	35,5	35,3	35
7	37	37	37	36	35,4	35,4	35,4	35,4	35,3	35,3	35	35	35	34,8	-	-	-	-
8	38,2	38,1	37,8	37,3	37,2	36,9	36,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	38,2	38,2	38	37,8	37,5	37,5	37,3	37,3	37,3	37,1	37,1	36,8	36,8	36,6	36,3	36,2	36,6	-
10	38,1	37,4	37,2	37,5	37	36,2	36,2	35,1	34,6	34,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	37,8	37,7	37,5	37,3	37,0	36,8	36,6	36,5	36,4	36,2	36,2	35,9	35,9	35,7	35,9	35,9	36,0	35,0
DP	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,6	0,8	0,9	1,0	0,8	0,7	0,7	0,9	0,6	0,5	0,9	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice P – Valores individuais, médios e desvio-padrão da temperatura retal (Celsius) no grupo idoso (GI) nos diferentes momentos de avaliação

Animais	Momentos da Avaliação																	
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
1	37,3	37,3	37,2	36,8	36,5	36,1	35,5	35,3	36	36,2	36,2	35,9	-	-	-	-	-	-
2	38	38	37,8	37,8	37,6	37,5	36,8	36,8	36,6	36,6	-	-	-	-	-	-	-	-
3	38,1	37,9	38	37,4	37,7	37,7	37,6	37,4	37,5	37,4	37,3	37	37	-	-	-	-	-
4	37,8	36,8	35,9	36,7	36,5	36,3	36,2	35,8	35,6	35,6	35,2	-	-	-	-	-	-	-
5	38,7	38,2	38,2	37,5	37,7	37,6	37,5	36,5	36,5	36,6	36,7	-	-	-	-	-	-	-
6	37,5	37,5	37,3	37,2	37,2	37,5	37,5	37,5	37,3	36,9	37,3	-	-	-	-	-	-	-
7	37,7	37,6	37,4	37	37	37	37	36,4	36,4	36,5	35,5	35,7	35,5	-	-	-	-	-
8	38	38,1	38,3	38	37,5	38	38	38	38,1	38	37,9	37,9	37,7	37,7	37,7	37,7	-	-
9	37,4	37	37	37	36,7	36,4	36,4	36,2	36	36	35,7	-	-	-	-	-	-	-
10	38,2	37,9	37,7	37,7	37,7	37,6	37,6	37,4	37,4	37,4	37,4	37,2	37,4	37,2	36,8	36,8	36,8	36,8
11	38,3	38,3	38,1	37,5	37,1	36,5	36,5	35,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	37	37	36,6	36,6	35,6	35,4	35,4	35,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	36,5	36,5	36,5	35,9	35,4	35,4	34,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	38,1	38,1	38	38	37,5	36,9	37,4	36,9	36,8	36,8	36,7	36,7	36,5	36,5	-	-	-	-
Média	37,8	37,6	37,4	37,2	37,0	36,9	36,7	36,5	36,7	36,7	36,6	36,7	36,8	37,1	37,3	37,3	36,8	36,8
DP	0,6	0,6	0,7	0,6	0,8	0,9	1,0	0,9	0,8	0,7	0,9	0,8	0,9	0,6	0,6	0,6	-	-

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice Q – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de hemogasometria dos animais do grupo controle (GC) no momento M6

Animais	Atributos					
	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mg/dl)	BE	SaO2 (%)
1	7,362	454,3	39,5	21,9	3,1	100,00%
2	7,344	432,9	35,2	18,7	6,2	100,00%
3	7,373	373,3	35,0	19,9	4,6	99,90%
4	7,317	390,6	39,7	19,9	5,8	99,90%
5	7,300	354,9	46,1	22,2	4,4	99,90%
6	7,341	354,6	41,5	21,9	3,6	99,90%
7	7,412	440,9	30,5	19,0	4,1	100,00%
8	7,282	452,9	47,9	22,1	4,7	100,00%
9	7,265	375,7	42,8	19,0	7,5	99,90%
10	7,344	430,8	38,3	20,4	4,8	100,00%
Média	7,334	406,1	39,7	20,5	4,9	99,95%
DP	0,044	40,2	5,3	1,4	1,3	0,05%

DP - desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice R – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de hemogasometria dos animais do grupo controle (GC) no momento M12

Animais	Atributos					
	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mg/dl)	BE	SaO ₂ (%)
1	7,287	451,9	48,1	22,4	4,5	100,00%
2	7,368	457,2	32,4	18,2	6,0	100,00%
3	7,324	478,5	40,6	20,6	5,0	100,00%
4	7,324	412,1	39,9	20,3	5,3	99,90%
5	7,292	385,8	41,7	19,7	6,5	99,90%
6	7,336	327,2	41,9	21,9	3,7	99,90%
7	7,409	538,1	30,5	18,9	4,6	100,00%
8	-	-	-	-	-	-
9	7,247	395,2	46,8	19,9	7,1	99,90%
10	-	-	-	-	-	-
Média	7,323	430,8	40,2	20,2	5,3	99,95%
DP	0,050	64,7	6,2	1,4	1,1	0,05%

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice S – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de hemogasometria dos animais do grupo idoso (GI) no momento M6

Animais	Atributos					
	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mg/dl)	BE	SaO2 (%)
1	7,362	372,5	43,6	24,2	1,2	99,90%
2	7,330	233,5	36,2	18,6	6,6	99,70%
3	7,274	335,7	37,0	16,8	9,3	99,90%
4	7,362	361,2	39,8	22,1	3,1	99,90%
5	7,338	408,3	39,1	20,6	4,9	99,90%
6	7,440	374,0	25,0	16,7	6,7	100,00%
7	7,276	367,0	48,3	22,0	4,7	99,90%
8	7,255	365,1	51,4	22,3	5,0	99,90%
9	7,325	403,4	40,4	20,6	5,0	99,90%
10	7,221	167,6	60,9	24,5	2,8	99,10%
11	7,410	400,0	33,0	20,5	3,4	100,00%
12	7,270	437,0	44,0	20,3	5,7	100,00%
13	7,360	399,0	32,0	18,4	6,3	100,00%
14	7,203	122,0	53,5	20,6	7,5	97,40%
Média	7,316	339,0	41,7	20,6	5,2	99,68%
DP	0,069	95,2	9,5	2,4	2,1	0,70%

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice T – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de hemogasometria dos animais do grupo idoso (G1) no momento M12

Animais	Atributos					
	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mg/dl)	BE	SaO2 (%)
1	7,345	374,9	46,4	24,7	1,3	99,90%
2	7,318	354,8	39,4	19,9	5,8	99,90%
3	7,328	425,0	30,4	15,6	9,2	100,00%
4	7,392	338,3	32,9	19,5	4,6	99,90%
5	7,392	398,9	33,1	19,6	4,3	99,90%
6	7,425	408,0	28,0	17,9	4,9	100,00%
7	7,267	322,1	49,0	21,8	5,4	99,90%
8	7,291	441,4	46,4	21,9	4,7	100,00%
9	-	-	-	-	-	-
10	7,202	226,0	62,5	24,0	4,7	99,60%
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	7,226	162,5	54,3	22,0	5,6	99,00%
Média	7,319	345,2	42,2	20,7	5,1	99,81%
DP	0,073	89,2	11,3	2,8	1,9	0,31%

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice U – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de S100 β (μ /ml) dos animais do grupo controle (GC) nos momentos Mb e Mpe

Animais	Momentos da Avaliação	
	Mb	Mpe
1	0,391	0,475
2	0,401	0,396
3	0,404	0,414
4	0,412	0,398
5	0,404	0,42
6	0,394	0,448
7	0,4	0,396
8	0,401	0,41
9	0,4	0,419
10	0,411	0,417
Média	0,4018	0,4193
DP	0,408329	0,444213

DP- desvio-padrão

Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice V – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de S100 β (μ /ml) dos animais grupo controle (G1) nos momentos Mb e Mpe

Animais	Momentos da Avaliação	
	Mb	Mpe
1	0,392	0,427
2	0,416	0,411
3	0,411	0,39
4	0,42	0,403
5	0,389	0,388
6	0,41	0,388
7	0,443	0,432
8	0,43	0,394
9	0,389	0,397
10	0,425	0,39
11	0,427	0,415
12	0,446	0,441
13	0,421	0,402
14	0,443	0,487
Média	0,418714	0,411786
DP	0,437907	0,439452

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice W – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de NSE (μml) dos animais do grupo controle (GC) nos momentos Mb e Mpe

Animais	Momentos da Avaliação	
	Mb	Mpe
1	0,534	1,23
2	0,82	1,42
3	1,39	0,871
4	0,432	3,17
5	0,247	0,432
6	0,842	0,459
7	2,5	0,548
8	1,52	0,564
9	0,526	0,732
10	0,904	2,08
Média	0,9715	1,1506
DP	1,643348	2,031002

DP- desvio-padrão
Fonte: (ZBORIL, S., 2015)

Apêndice X – Valores individuais, médios e desvio-padrão dos exames de NSE (μml) dos animais do grupo controle (G1) nos momentos Mb e Mpe

Animais	Momentos da Avaliação	
	Mb	Mpe
1	1,71	1,29
2	0,722	0,104
3	0,378	0,257
4	0,436	0,416
5	0,467	2,09
6	0,288	0,559
7	0,942	1,1
8	1,27	0,553
9	2,68	4,42
10	0,568	0,291
11	0,316	2,48
12	0,278	0,436
13	0,365	0,884
14	0,642	3,45
Média	0,790143	1,309286
DP	1,473272	2,632357

DP - desvio-padrão

Fonte: (ZBORIL, S., 2015)