SERGIO GRANDISOLI GARCIA FILHO

**Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou
dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano**

São Paulo

2018

SERGIO GRANDISOLI GARCIA FILHO

**Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou
dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano**

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

Departamento:

Departamento de Cirurgia - VCI

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof^a. Dr^a. Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2018

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. 3636
FMVZ

Garcia Filho, Sergio Grandisoli
Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano / Sergio Grandisoli Garcia Filho. – 2018.
78 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2018.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Hipotensão. 2. Simpatomiméticos. 3. Débito cardíaco. 4. Vasoativos. Inotrópicos. I.
Título.

ERRATA

GARCIA FILHO, S. G. **Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano.** [Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane]. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Página	Onde se lê	Leia-se
--------	------------	---------

Ficha catalográfica	78 f.	77 f.
---------------------	-------	-------

Resumo	78 f.	77 f.
--------	-------	-------

Resumo	GARCIA FILHO, S.G. Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano [Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane]. 2018. 78 f. Dissertação de Mestrado em Ciências – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.	GARCIA FILHO, S. G. Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano. [Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane]. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.
--------	---	--

Abstract	78 f.	77 f.
----------	-------	-------

Abstract	GARCIA FILHO, S.G. Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane [Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano]. 2018. 78 f. Dissertação de Mestrado em Ciências – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.	GARCIA FILHO, S. G. Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane. [Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano]. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.
----------	---	--

Ilmo(a). Sr(a).

Responsável: Denise Tabacchi Fantoni

Área: Anestesiologia

Título da proposta: "Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com isoflurano".

Parecer Consubstanciado da Comissão de Ética no Uso de Animais FMVZ/USP

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, no cumprimento das suas atribuições, analisou e **APROVOU** o Relatório Parcial (versão de 20/julho/2017) da proposta acima referenciada.

Resumo apresentado pelo pesquisador: "1. Qual o estágio do estudo no momento? Resp: A fase com animais de experimentos já foi concluída (Fase 2) e ainda estamos coletando dados da rotina (Fase 1) 2. Qual o N amostral alocado até o momento? Resp: 12 animais da fase 2 e 19 da fase 1 3. Houve algum efeito adverso ao longo do estudo que causasse algum tipo de prejuízo ao bem estar dos animais? Se sim, qual foi? Resp: Não houve 4. Como os pesquisadores lidaram com a situação? Resp: Não houve 5. Houve alguma mudança em relação ao material e método por conta desta ocorrência? Resp: Não houve nenhuma ocorrência 6. O estudo terá continuidade, a despeito da ocorrência do efeito adverso? Resp: Não houve ocorrência 7. Por quanto tempo mais o estudo se estenderá? Resp: Por aproximadamente 4 meses 8. Resultados parciais ou totais apresentados em congresso? Resp: Submetidos ao encontro de anestesiologia veterinária de 2017 9. Resultados parciais ou totais já publicados? Resp: Não".

Comentário da CEUA: "".

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretária Executiva

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: GARCIA FILHO, Sergio Grandisoli

Título: **Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano**

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: _____

Julgamento: _____

Prof.

Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.

Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof^a. Dr^a. Denise Tabachi Fantoni, pela orientação durante a execução deste trabalho, mas também pela inspiração como profissional de excelência, sempre com muita ética, dedicação e sabedoria.

Aos professores Dr^a Aline Magalhães Ambrósio, Dr. André Luís do Valle De Zoppa, Dr. Luís Cláudio Lopes Correia da Silva, Dr. Rodrigo Romero Corrêa, pelos ensinamentos e contribuições durante o período do mestrado.

Aos membros da banca examinadora de qualificação e defesa, Professoras Denise Schwartz, Cristina Massoco e Professor Juan Carlos Duque, pelas correções e melhorias no trabalho.

Aos colegas de pós-graduação Felipe, Júlio Ken, Júlio David, Lara, Lucas, Marco Aurélio, Renata e Rosana, pela ajuda na execução do trabalho, além da amizade, que tornou a passagem pela pós-graduação muito mais leve e agradável.

Aos residentes, Aline, Raquel, Maria Eduarda, Carol Serrano, Erica, Sofia, Anderson, Neto e Carol Pelegrini, pela ajuda em diversas coletas de dados e em cuidados pós-operatórios de animais, com muita generosidade ajudaram, mesmo em dias conturbados.

Aos animais que me inspiraram a cursar medicina veterinária e a todos os que passaram por mim durante a vida profissional, contribuindo para a formação do meu conhecimento. E principalmente aos animais utilizados nesta pesquisa.

Ao meu pai, Sergio, mãe, Rosana (*in memorian*), irmã, Fernanda, por todo apoio até este momento, sem a compreensão e ajuda de cada um deles em toda minha vida, nada seria possível.

À Ana Carolina, por ter sido companheira em tantas etapas, dividindo aflições, medos, mas sempre me encorajando, por ter sido uma ótima conselheira.

À minha filha, Giovanna, que nasceu no início do mestrado e foi como uma inspiração e motivação.

À Deus por me dar força para seguir em frente nessa jornada e ser a base de tudo, pois Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.

RESUMO

GARCIA FILHO, S.G. **Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano** [Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane]. 2018. 78 f. Dissertação de Mestrado em Ciências – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A hipotensão trans-anestésica é frequente em equinos submetidos a anestesia geral inalatória e pode desencadear graves complicações pós-anestésicas. Consequentemente, o tratamento adequado deve ser instituído rapidamente, entretanto, há poucos estudos na espécie que auxiliem na escolha do fármaco simpatomimético quando o agente inalatório empregado é o isoflurano. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos cardiovasculares da efedrina, com os da dobutamina. O experimento foi dividido em duas fases: na Fase I foram utilizados 13 cavalos monitorados com cateter em artéria pulmonar o que possibilitou avaliação hemodinâmica, além da obtenção de sangue venoso misto. Ademais, foi realizada a mensuração do lactato sérico e troponina I e de parâmetros de ventilação e oxigenação, sendo que os animais não foram submetidos a procedimento cirúrgico. Na Fase II foram utilizados 22 equinos da rotina do serviço de cirurgia de grandes animais, submetidos a avaliação cardiovascular (frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica), parâmetros de ventilação e oxigenação, avaliação de eletrólitos e lactato sérico. Em ambas as fases os animais foram randomizados entre o grupo dobutamina e grupo efedrina, e o tratamento teve início após detecção de hipotensão arterial (PAM <60 mmHg). O grupo dobutamina recebeu taxa de infusão inicial de 1 µg/kg/min, aumentada conforme necessário até atingir a PAM igual a 70mmHg ou taxa máxima de 5 µg/kg/min. Já o grupo efedrina foi tratado com infusão contínua na dose de 20 µg/kg/min até atingir PAM de 60mmHg, depois reduzida para 10 µg/kg/min até obter PAM igual 70mmHg e posteriormente mantida em 5 µg/kg/min. Após determinação da normalidade, os dados foram submetidos à ANOVA com duas variáveis independentes e pós teste de Bonferroni. Na Fase I os dois grupos resgataram a pressão arterial em tempos semelhantes, diferindo entre si quanto a frequência cardíaca, que foi superior no grupo efedrina ($p=0,0098$), porém com a ocorrência de arritmias apenas no grupo dobutamina; e quanto a pressão de

oclusão da artéria pulmonar, a qual se elevou apenas no grupo dobutamina ($p < 0,0001$). Os dois protocolos experimentais elevaram de forma significativa as pressões arteriais, o débito cardíaco ($p = 0,0012$), índice cardíaco ($p = 0,0013$), resistência vascular sistêmica ($p = 0,008$), índice de resistência vascular sistêmica ($p = 0,0001$), enquanto o índice sistólico elevou-se significativamente apenas no grupo dobutamina ($p = 0,003$). Dentre os índices de oxigenação e gases sanguíneos TEO_2 ($p = 0,0008$), IDO_2 ($p < 0,0001$), SvO_2 ($p = 0,0005$) e SpO_2 ($p = 0,006$) diferiram entre tempos nos dois grupos, sem diferir entre grupos. Apenas no grupo efedrina verificou-se redução da $C(a-v)O_2$ ($p = 0,02$), porém sem diferir entre grupos. O lactato, utilizado como indicador de perfusão tecidual não diferiu entre tempos, nem entre grupos, assim como a Troponina I, biomarcador de lesão miocárdica. O K reduziu significativamente em ambos os grupos nessa fase, enquanto o cálcio reduziu apenas no grupo efedrina. Na fase II verificou-se que a pressão arterial se elevou em tempos semelhantes em ambos os grupos, porém não foram observadas alterações na FC. Parâmetros de ventilação e oxigenação também não sofreram alterações, tampouco diferiram entre os grupos, com exceção da $PaCO_2$ que se elevou significativamente ($p = 0,006$) e a concentração sérica de Ca que diminuiu ($p = 0,01$) apenas no grupo efedrina. Conclui-se que ambos os fármacos são efetivos para o tratamento de hipotensão em equinos anestesiados com isoflurano.

Palavras-chave: Hipotensão. Simpatomiméticos. Débito cardíaco. Vasoativos. Inotrópicos.

ABSTRACT

GARCIA FILHO, S.G. **Comparison of the hemodynamic effects of ephedrine or dobutamine in horses anesthetized with isoflurane** [Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou dobutamina em equinos anestesiados com Isoflurano]. 2018. 78 f. Dissertação de Mestrado em Ciências – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017

Trans-anesthetic hypotension is frequent in horses submitted to general inhalation anesthesia and may lead to severe post-anesthetic complications. Consequently, adequate treatment should be instituted rapidly, however, there are few studies in the species that assist in the choice of sympathomimetic drug when the inhalant agent employed is isoflurane. Thus, the present study aimed to compare the cardiovascular effects of ephedrine with those of dobutamine. The experiment was divided into two phases: in Phase I, 13 horses were monitored with a pulmonary artery catheter, which allowed a hemodynamic evaluation, in addition to obtaining venous mixed blood. In addition, measurement of serum lactate, troponin I and ventilation and oxygenation parameters were performed, the animals were not submitted to a surgical procedure. In Phase II, 22 horses from large animals surgery routine were submitted to cardiovascular evaluation (heart rate and systemic arterial pressure), ventilation and oxygenation parameters, electrolyte evaluation and serum lactate. In both phases the animals were randomized in two groups, the treatment started after detection of hypotension (MAP <60 mmHg). The dobutamine group received an initial infusion rate of 1 µg/kg/min, increased as needed until the MAP was equal to 70 mmHg or a maximum rate of 5 µg/kg/min. On the other hand, the ephedrine group was treated with continuous infusion at a dose of 20 µg/kg/min until it achieved a PAM of 60 mmHg, then reduced to 10 µg/kg/min until the PAM was 70 mmHg and subsequently maintained at 5 µg/kg/min. After determination of normality, the data were submitted to ANOVA with two independent variables and post Bonferroni test. In Phase I, the two groups recovered blood pressure at similar times, differing in heart rate, which was higher in the ephedrine group ($p = 0.0098$), but with the occurrence of arrhythmias only in the dobutamine group; and the pulmonary artery occlusion pressure, which only increased in the dobutamine group ($p < 0.0001$). The two experimental protocols significantly elevated arterial

pressures, cardiac output ($p = 0.0012$), cardiac index ($p = 0.0013$), systemic vascular resistance ($p = 0.008$), systemic vascular resistance index ($p = 0.0001$), whereas the systolic index increased significantly only in the dobutamine group ($p = 0.003$). Among the rates of oxygenation and blood gases TEO_2 ($p = 0.0008$), IDO_2 ($p < 0.0001$), SvO_2 ($p = 0.0005$) and SpO_2 ($p = 0.006$) differed between times in the two groups, without differing between groups. Only in the ephedrine group $C(a-v)O_2$ decrease significantly ($p = 0.02$), but did not differ between groups. Lactate, used as an indicator of tissue perfusion did not differ between times, neither between groups, as did Troponin I, a biomarker of myocardial injury. Potassium significantly reduced in both groups in this phase, while calcium reduced only in the ephedrine group. In phase II, it was found that blood pressure increased at similar times in both groups, but no changes were observed in HR. Ventilation and oxygenation parameters also did not change, neither differ between groups, with the exception of $PaCO_2$ that increased significantly ($p = 0.006$) and the Ca concentration that decreased ($p = 0.01$) only in the ephedrine group. It is concluded that both drugs are effective for the treatment of hypotension in horses anesthetized with isoflurane.

Keywords: Hypotension. Sympathomimetics. Cardiac output. Vasoactive. Inotropic.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores dos parâmetros hemodinâmicos diretos e calculados obtidos dos animais da Fase I tratados com dobutamina e efedrina (Média $\pm$ Desvio Padrão).....	51
Tabela 2 - Valores dos parâmetros de ventilação, oxigenação e eletrólitos obtidos dos animais da Fase I tratados com dobutamina e efedrina (Média $\pm$ Desvio Padrão).....	52
Tabela 3 - Parâmetros obtidos dos animais da Fase II tratados com dobutamina e efedrina (Média $\pm$ Desvio Padrão).....	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência cardíaca dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 apenas no grupo efedrina. *Difere significativamente do grupo efedrina.....	37
Gráfico 2 - Pressão Arterial Sistólica (PAS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T alvo e Tpós diferem significativamente de T0 em ambos os grupos. Os valores não diferem entre grupos.....	38
Gráfico 3 - Pressão Arterial Média (PAM) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T alvo e Tpós diferem significativamente de T0 em ambos os grupos. Os valores não diferem entre grupos.....	38
Gráfico 4 - Pressão Arterial Diastólica (PAD) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T alvo e Tpós diferem significativamente de T0 em ambos os grupos. Os valores não diferem estatisticamente entre grupos.....	39
Gráfico 5 - Débito Cardíaco (DC) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 no grupo efedrina, T0, Talvo e Tpós diferem entre si no grupo dobutamina. Não há diferença entre grupos em nenhum tempo.....	39
Gráfico 6 - Índice Cardíaco (IC) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 no grupo efedrina, T0, Talvo e Tpós diferem entre si no grupo dobutamina. Não há diferença entre grupos em nenhum tempo.....	40
Gráfico 7 - Índice Sistólico (IS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem de T0 apenas no grupo dobutamina. Os valores não dife.....	40
Gráfico 8 - Pressão Venosa Central (PVC) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre grupos, nem entre tempos.....	41
Gráfico 9 - Resistência Vascular Sistêmica (RVS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem estatisticamente de T0 no grupo efedrina e Talvo difere de T0 e Tpós no grupo dobutamina, não houve diferença estatística entre grupos.....	41

Gráfico 10 - Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós e Talvo diferem estatisticamente de T0 no grupo efedrina, Talvo difere de T0 e Tpós no grupo dobutamina, não houve diferença estatística entre grupos.....	42
Gráfico 11 - Pressão de Artéria Pulmonar (PAP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre tempos, nem entre grupos.....	42
Gráfico 12 - Resistência Vascular Pulmonar (RVP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre tempos, nem entre grupos.....	43
Gráfico 13 - Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Não houve diferença significativa entre tempos, nem entre grupos.....	43
Gráfico 14 - Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar (POAP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 e Talvo apenas no grupo dobutamina. * Difere estatisticamente do grupo efedrina.....	44
Gráfico 15 - Saturação Periférica de Oxihemoglobina (SpO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo difere significativamente de T0 em ambos os grupos, não houve diferença entre grupos.....	44
Gráfico 16 - Saturação Arterial de Oxigênio (SaO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.....	45
Gráfico 17 - Pressão de Oxigênio Arterial (PaO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.....	45
Gráfico 18 - Conteúdo Arterial de Oxigênio (CaO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre grupos, nem entre tempos.....	46
Gráfico 19 - Pressão Arterial de Dióxido de Carbono (PaCO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere estatisticamente de T0 em ambos os grupos. Não houve diferença entre grupos.....	46
Gráfico 20 - Concentração sérica de potássio dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere de Tpós em ambos os grupos. Os valores não diferem entre grupos.....	47

Gráfico 21- Concentração sérica de cálcio ionizado dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 no grupo efedrina. *Difere significativamente do grupo efedrina.....	47
Gráfico 22 - Saturação Venosa de Oxigênio (SvO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem significativamente de T0 no grupo efedrina, Tpós difere de T0 no grupo dobutamina. Não houve diferença entre grupos em nenhum tempo.....	48
Gráfico 23 - Conteúdo Venoso de Oxigênio (CvO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem significativamente de T0 no grupo dobutamina e T0 e Talvo diferem de Tpós no grupo efedrina. Não houve diferença entre grupos em nenhum tempo.....	48
Gráfico 24 - Diferença Arteriovenosa de Oxigênio (Ca-vO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 apenas no grupo efedrina. Os valores não diferem entre grupos.....	49
Gráfico 25 - Índice de Transporte de Oxigênio (IDO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 nos dois grupos experimentais, não houve diferença entre grupos.....	49
Gráfico 26 - Taxa de Extração de Oxigênio (TEO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere significativamente de T0 em ambos os grupos, não houve diferença entre grupos em nenhum tempo.....	50
Gráfico 27 - Índice de Consumo de Oxigênio (IvO ₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre tempos, nem entre grupos.....	50
Gráfico 28- Frequência cardíaca dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.....	54
Gráfico 29 - Pressão Arterial Sistólica dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere significativamente de Talvo e Tpós em ambos os grupos. Não houve diferença entre grupos.....	55
Gráfico 30 - Pressão Arterial Diastólica dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere significativamente de Talvo e Tpós em ambos os grupos, estatisticamente não houve diferença entre grupos.....	55

Gráfico 31 - Pressão Arterial Média dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere significativamente de Talvo e Tpós no grupo dobutamina e T0, Talvo e Tpós diferem entre si no grupo efedrina, estatisticamente não houve diferença entre grupos.....	56
Gráfico 32 - Saturação Periférica de Oxihemoglobina dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.....	56
Gráfico 33 – Saturação Arterial de Oxigênio dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.....	57
Gráfico 34 – Pressão de Oxigênio Arterial dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.....	57
Gráfico 35 - Pressão de Dióxido de Carbono Arterial dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo difere de T0 no grupo efedrina, não houve diferença entre grupos.....	58
Gráfico 36 - Concentração de Potássio sérico dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 em ambos os grupos. Não houve diferença entre grupos.....	58
Gráfico 37 - Concentração de Cálcio ionizado dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 apenas no grupo efedrina. Não houve diferença entre grupos.....	59
Gráfico 38 - Concentração de bicarbonato dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Não houve diferença entre grupos, nem entre tempos.....	59
Gráfico 39 - pH sérico dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Não houve diferença entre grupos, nem entre tempos.....	60

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 DOBUTAMINA	21
2.2 EFEDRINA	23
3. OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4. HIPÓTESE	25
5. MATERIAIS E MÉTODOS	26
5.2 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	26
5.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	27
5.3 FASE I	28
5.3.1 Preparo dos animais	28
5.3.2 Avaliação Paramétrica	29
5.3.2.1 Parâmetros Cardiovasculares	29
5.3.2.2 Parâmetros Ventilatórios e Gases Sanguíneos	30
5.3.2.3 Biomarcadores	31
5.3.3 TEMPOS DE COLETA	32
5.4 FASE II	32
5.4.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	32
6. RESULTADOS	33
6.1.1 Parâmetros Cardiovasculares	34
6.1.2 Parâmetros Ventilatórios e Gases Sanguíneos	35
6.1.3 Biomarcadores	36
6.2 FASE II	52
7. DISCUSSÃO	61
8. CONCLUSÃO	69
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1. INTRODUÇÃO

A anestesia inalatória é uma modalidade anestésica amplamente utilizada em equinos, pois permite maior tempo operatório, melhor analgesia, hipnose e relaxamento muscular, além de proporcionar ao anestesista maior controle dos planos anestésicos. (JOHNSTON et al., 1995). Entretanto, a taxa de mortalidade de equinos submetidos à anestesia é superior quando comparado à outras espécies, sendo a depressão cardiovascular uma das maiores causas de morte peri-anestésica de equinos (JOHNSTON et al., 2002; CORNICK-SEAHORN, 2004; BIDWELL et al., 2007; WAGNER, 2009).

O déficit na função cardiocirculatória desencadeia um desvio do sangue da periferia para o coração e sistema nervoso central, reduzindo o fluxo sanguíneo em órgãos como intestino, rins e musculatura (FIDDIAN-GREEN, 1993). Essa perfusão tecidual inadequada pode ocasionar miopatia pós-anestésica, insuficiência renal e íleo paralítico (TRIM, 1998). A miopatia pós-anestésica apresenta alta incidência em equinos e é uma causa significativa de morte no peri-operatório, sendo gerada pela hipoperfusão, devido ao posicionamento ou hipotensão arterial frequente durante o período trans-anestésico (JOHNSTON, 1996; RAISIS, 2005; FANTONI et al., 2013).

A redução da pressão arterial gerada pelos anestésicos halogenados pode ser desencadeada por vasodilatação, queda do débito cardíaco e diminuição do tônus do sistema nervoso autônomo simpático, visto que a depressão miocárdica é a principal causa da hipotensão causada pelo halotano, enquanto, o isoflurano gera hipotensão principalmente por diminuição da resistência vascular sistêmica (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 1999; DURONGPHONGTORN et al, 2006).

Dentre as opções terapêuticas para reversão da hipotensão trans-anestésica, os agentes simpatomiméticos vasopressores e inotrópicos são os mais utilizados clinicamente. Os agentes inotrópicos aumentam a força de contração do miocárdio elevando o débito cardíaco e pressão arterial, enquanto fármacos vasopressores causam vasoconstrição elevando a pressão arterial (IDA et al., 2010).

Na anestesia de equinos um dos fármacos mais utilizados é a dobutamina, um potente inotrópico, cujos efeitos cardiovasculares se devem grande parte à sua ação agonista em receptores β_1 , com eficácia comprovada no tratamento da hipotensão causada pelo halotano, uma vez que este, causa principalmente depressão do miocárdio (RAISIS et al, 2000; DURONGPHONGTORN et al, 2006). Atualmente o Isoflurano é o halogenado mais utilizado para manutenção da anestesia inalatória em equinos, entretanto a dobutamina continua sendo o simpatomimético de escolha para tratamento da hipotensão (WOHLFENDER et al, 2015). Apesar de demonstrar-se efetiva para aumentar o débito cardíaco e reestabelecer a perfusão periférica, mesmo com o uso do isoflurano, ainda há poucos estudos que comparem seus efeitos com outros fármacos (LOUGHRAN et al, 2016; DANCKER et al, 2017).

Dentre as possibilidades para o tratamento de hipotensão trans-anestésica, há a efedrina, fármaco amplamente empregado no homem, porém menos utilizada em equinos. É uma catecolamina sintética não seletiva que age de forma direta nos receptores α e β e indireta, estimulando a liberação e bloqueando a receptação de norepinefrina (STOELTING, 1999). Ela exerce ação semelhante nos receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 em doses baixas a moderadas, porém em altas doses há predomínio da ação em α_1 (LEE et al., 2002). Em equinos anestesiados com

isofluorano reestabeleceu a pressão arterial, com aumento do índice cardíaco e da resistência vascular sistêmica sem promover efeitos adversos como taquicardia ou arritmias (FANTONI et al, 2013).

Tendo em vista que animais anestesiados com isofluorano demonstraram manter o débito cardíaco e reduzir a resistência vascular (RAISIS et al., 2000; RAISIS, 2005) supõe-se que o uso de fármacos com ação vasopressora como a efedrina poderia ser tão efetivo quanto o emprego dos inotrópicos positivos durante a anestesia geral inalatória com isofluorano. Ademais, a literatura compulsada, não apresentou nenhum estudo que comparou a ação destas duas classes de agentes em equinos anestesiados com Isofluorano.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A anestesia geral inalatória é muito indicada para a realização de procedimentos cirúrgicos em equinos, sendo utilizada por 76% dos anestesiológicos veterinários da Europa e América do Norte nesta espécie (WOHLFENDER et al., 2015). Permite maior tempo operatório, hipnose e relaxamento muscular, além de proporcionar ao anestesista maior controle dos planos anestésicos (JOHNSTON et al., 1995). Atualmente o fármaco mais utilizado para manutenção na anestesia geral em equinos é o isofluorano, fazendo parte do protocolo anestésico de 71% dos anestesistas (WOHLFENDER et al., 2015)

Entretanto, na espécie equina a mortalidade associada à anestesia geral é de aproximadamente 1% em cirurgias eletivas de cavalos saudáveis, taxa muito mais elevada que em outras espécies como gatos (0,11%), cães (0,05%) e humanos (0,001%) (JOHNSTON et al., 2002; BRODBELT et al., 2008; LI et al., 2009). A causa mais comum de mortalidade é a depressão cardíaca causada pelos anestésicos, e corresponde a 33% dos óbitos, seguida de fraturas durante a

recuperação (23%) e miopatia pós-anestésica (7,1%). A miopatia, ainda pode predispor a ocorrência de fraturas devido à dor, incoordenação e fraqueza muscular na recuperação pós-anestésica (JOHNSTON et al., 2002; DUGDALE; TAYLOR, 2016).

O déficit na função cardiocirculatória faz com que haja desvio do sangue da periferia para os órgãos vitais como coração e sistema nervoso central e consequentemente, redução do fluxo sanguíneo em órgãos como intestino, rins e musculatura, mecanismo pelo qual pode desencadear miopatia pós-anestésica, insuficiência renal e íleo paralítico (FIDDIAN-GREEN, 1993; TRIM, 1998).

A miopatia pós-anestésica é uma das principais complicações em equinos, com alta incidência principalmente em animais que possuem grandes massas musculares (FANTONI et al., 2013). Sua ocorrência está associada à baixa pressão hidrostática, gerada pelo posicionamento e à hipotensão arterial, que também agrava a redução do fluxo sanguíneo (RAISIS, 2005). O acometimento pode ser de grupos musculares isolados, dificultando o paciente em assumir a posição quadrupedal na recuperação anestésica ou pode ser generalizada (JOHNSTON, 2002; FANTONI et al., 2013).

Segundo Duke et al. (2006) a manutenção da pressão arterial média superior à 70mmHg pode não impedir a ocorrência de miopatia pós-anestésica, porém reduz a severidade e a mortalidade associada à essa doença. A relação entre hipotensão e incidência de miopatia pós-anestésica foi estabelecida no início da década de 90 e a monitorização da pressão arterial e o tratamento imediato da hipotensão foi considerado obrigatório na anestesia de equinos (WAGNER, 2009). Havendo evidente redução na mortalidade associada a causas cardíacas, quando realizada monitorização da pressão arterial (JOHNSTON et al., 2004).

A redução da pressão arterial gerada pelos anestésicos halogenados pode ser desencadeada por vasodilatação, queda do débito cardíaco e diminuição do tônus do sistema nervoso autônomo simpático (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 1999). Rasis et al. (2000) demonstraram que a anestesia geral com isoflurano gera menor depressão do miocárdio, fato que é evidenciado pela manutenção do débito cardíaco em valores superiores, quando comparado com o halotano, contudo também apresentou menor resistência vascular sistêmica, indicando maior vasodilatação quando se utiliza isoflurano.

Entretanto, rotineiramente a avaliação de débito cardíaco e resistência vascular sistêmica são inviáveis, pois exigem técnicas mais complexas como termodiluição, através do cateter de artéria pulmonar, diluição de lítio, Doppler ecocardiografia trans-esofágica ou trans-torácica (LINTON et al., 2000; TAVANAEIMANESH et al., 2015). De fato, utilizando-se apenas a frequência cardíaca e pressão arterial na monitoração trans-operatória, assim a avaliação do sistema cardiocirculatório durante a anestesia fica comprometida, podendo ocorrer uma inadequada interpretação da magnitude do comprometimento cardiocirculatório. A PA, por exemplo, pode se elevar devido ao aumento da resistência vascular sistêmica (RVS), mesmo que haja redução no débito cardíaco (DC), uma vez que $PA = DC \times RVS$. Nesse caso a perfusão periférica encontra-se prejudicada, mantendo os riscos de miopatia e lesão renal, apesar da pressão arterial ser adequada (DAUNT, 1990; KEEGAN; GREENE, 1994; FANTONI et al., 2013). Contudo, a perfusão tecidual pode ser avaliada através de técnicas como fluxometria a laser Doppler, ultrassonografia Doppler da artéria femoral, espectroscopia e eletrodos do tipo Clark. A hemogasometria e concentração sérica de lactato também são indicadores da perfusão e oxigenação

tecidual, uma vez que em condições de hipoperfusão há aumento do metabolismo anaeróbio levando à maior produção do lactato e acidose metabólica (RAISIS, 2005; OKORIE; DELLINGER, 2008). A mensuração da saturação de oxigênio de sangue venoso misto pode ser um outro parâmetro para avaliação indireta da oxigenação tecidual (GOLDMAN et al., 1968; REINHART et al., 2004).

A adequada monitoração durante o procedimento anestésico permite o reconhecimento precoce da depressão cardiocirculatória, além de rápida intervenção, diminuindo assim a ocorrência de complicações. O tratamento da hipotensão deve ser feito através da redução do agente anestésico, fluidoterapia e fármacos estimulantes do sistema cardiovascular (SCHAUVLIEGE; GASTHUYS, 2013). Porém os equinos são muito susceptíveis à hipotensão e podem ficar hipotensos mesmo quando em planos anestésicos superficiais, tornando inviável a redução do agente anestésico em muitos casos (WAGNER, 2009).

A fluidoterapia é essencial para manutenção da função cardiovascular, e indicada principalmente quando há pressão arterial diastólica inferior a 45mmHg, mas dificilmente se atingirá a taxa de infusão adequada para restaurar a pressão arterial em um cavalo hipovolêmico, sendo frequentemente necessários fármacos inotrópicos ou vasopressores até que se administre um volume adequado de fluido (WAGNER, 2009; IDA, 2010; SCHAUVLIEGE; GASTHUYS, 2013).

Outra complicação observada em cavalos anestesiados é a hipoxemia, que pode ser de difícil tratamento, assim, muitos anestesistas desejam valores de débito cardíaco superiores ao normal para otimizar o DO_2 (Oferta de oxigênio). Para isso utilizam fármacos inotrópicos para tratamento da hipotensão independente da causa, porém os β_1 agonistas, que aumentam a disponibilidade de Ca^{+} (íons cálcio) no aparato contrátil, como resultado da fosforilação de

proteínas sarcoplasmáticas, fosfolambam e troponina-I e podem aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, gerando taquicardia ou arritmias (EVANS, 1986; SCHAUVLIEGE; GASTHUYS, 2013).

Lesões no miocárdio podem ser identificadas através de biomarcadores, como a Troponina I (cTnI), a qual já demonstrou ser um excelente indicador de injúrias miocárdicas em humanos, e devido à sua estrutura semelhante entre espécies, também pode ser utilizada em equinos (O'BRIEN, LANDT, LADENSON, 1997; THYGESEN et al, 2010; VEKENS et al, 2015). Porém, ainda não há estudos que avaliem os níveis desses biomarcadores em equinos submetidos à anestesia geral.

2.1 DOBUTAMINA

A dobutamina é um dos fármacos mais utilizados na anestesia de equinos para elevar a pressão arterial, sendo utilizada nesta espécie por 97,4% dos anestesiológicos diplomados pelo ACVAA ou ECVAA (WOHLFENDER et al., 2015). Este fármaco é uma catecolamina sintética de ação direta, age nos receptores β_1 , porém em doses mais elevadas atua em β_2 e em α_1 , entretanto não demonstra efeito neste último (MURRELL, 2015).

Sua meia vida é curta, aproximadamente 2 minutos, devendo ser utilizada em infusão contínua, com tempo de latência de 1 a 10 minutos e pico de ação em 20 minutos após início da infusão contínua. É metabolizada em metabolitos ativos, principalmente no fígado pela catechol-O-methyltransferase, que são conjugados e excretados via renal (MORRIL, 2000; MURRELL, 2015).

Seus efeitos em receptores β_1 e β_2 , geram aumento no débito cardíaco e fluxo sanguíneo com redução da resistência vascular (RAISIS, 2005; DANCKER et al, 2017). Em equinos, este fármaco é mais efetivo que a dopamina em aumentar a

pressão arterial e débito cardíaco, alterando pouco a resistência vascular sistêmica (SCHAUVLIEGE; GASTHUYS, 2013).

Dancker et al (2017), comparando este fármaco com norepinefrina, fenilefrina e dopamina, observaram maior aumento do DC e melhora na perfusão intestinal ao utilizarem dobutamina em animais hígidos anestesiados com Isoflurano. Vries et al. (2009) observaram aumento significativo na pressão arterial após infusão contínua de dobutamina em equinos anestesiados com isoflurano, porém não foi acompanhado de aumento no índice cardíaco e o efeito não teve correlação com a dose utilizada. Rasis et al. (2000) utilizando infusão contínua em taxas baixas verificaram aumento no fluxo sanguíneo na artéria femoral, sem alterações no débito cardíaco nem resistência vascular sistêmica, sugerindo que há alteração no direcionamento do fluxo sanguíneo, efeito associado aos receptores β_2 . Resultados semelhantes aos de Loughran et al. (2016) que avaliaram os efeitos da dobutamina associada a bolus de cristalóide e observaram apenas aumento no fluxo sanguíneo femoral.

O aumento na pressão arterial sem elevação do débito cardíaco pode ser devido à ação da dobutamina em receptores α_1 (VRIES et al., 2009). Uma vez que o fármaco utilizado clinicamente é uma mistura racêmica, na qual o enantiômero (-) é um potente agonista de receptores β_1 e β_2 , enquanto o enantiômero (+) é agonista de receptores α -adrenérgicos e fraco agonista de receptores β (RUFFOLO; YADEN, 1983). Ela pode gerar alterações na frequência cardíaca e arritmias, principalmente associada a altas taxas de infusão (YOUNG et al., 1998; IDA et al., 2010).

2.2 EFEDRINA

A efedrina é um agonista adrenérgico de ação mista amplamente utilizada em humanos para tratamento e profilaxia da hipotensão induzida pela anestesia epidural durante cesarianas, devido a sua eficácia e manutenção no fluxo uterino, desencadeando melhor desfecho clínico dos neonatos (KULKARNI et al., 2016). Entretanto, seu emprego na rotina de anestesistas de equinos é pouco difundido.

Seu efeito mais prolongado quando comparada a outros vasoativos e inotrópicos, viabiliza seu uso em *bolus*. Age de forma direta como agonista de receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 , como de forma indireta, facilitando a liberação de noradrenalina e inibindo a ação da monoamina oxidase sobre a mesma. Este efeito pode ser interrompido com o esgotamento dos estoques de norepinefrina, levando a taquifilaxia com seu uso recorrente (TAKASAKI et al., 1972; VITAL; ACCO, 2006; MURREL, 2015).

Em equinos, assim como em cães e cobaias a biotransformação da efedrina ocorre principalmente pela desmetilação em norepinefrina, a qual sofre excreção renal na forma inalterada. A desmetilação ocorre rapidamente, sugerindo-se que grande parte de seu efeito seja desencadeado pela norepinefrina (AXELROD, 1953; NICHOLSON, 1970).

Seu efeito é detectado 5 minutos após sua administração em equinos e seu período de ação varia conforme a dose e forma de administração, sendo relatado duração do efeito de 45 a 90 minutos após administração (GRANDY et al., 1989; FANTONI et al., 2013; MURREL, 2015). Em cães seu efeito pode ser mais fugaz, durando 5 minutos e sem resposta à administração do segundo *bolus* (CHEN et al., 2007). Este efeito de taquifilaxia não foi verificado em pôneis, que apresentaram aumentos nos parâmetros hemodinâmicos após a administração do segundo *bolus* de efedrina (LEE et al, 2002).

Sua administração em equinos, mesmo na forma de *bolus*, resulta em aumento no débito cardíaco, sem alteração na resistência vascular sistêmica, proporcionando melhora na perfusão tecidual, avaliada tanto pela saturação venosa de oxigênio, quanto pela Doppler ultrassonografia na artéria femoral (LEE et al., 2002). Grandy et al. (1989) verificaram que este fármaco administrado na forma de *bolus* na dose de 600 µg/Kg eleva o débito cardíaco sem alterações no ritmo e frequência cardíaca em cavalos anestesiados com halotano, havendo aumento da resistência vascular sistêmica apenas nos animais com plano anestésico mais profundo. Fantoni et al. (2013) utilizando a taxa de infusão de 20 µg/Kg/min observaram aumento no débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e índice de transporte de oxigênio, com tempo médio de 10 minutos para atingir a pressão arterial média acima de 70mmHg em equinos anestesiados com isofluorano.

Este fármaco demonstra-se seguro, com baixo potencial arritmogênico em equinos (GRANDY et al., 1989). Entretanto, utilizando doses repetidas e mais elevadas, de 0,2mg/kg, gerou elevação na frequência cardíaca e um caso de arritmia em pônei, no qual a característica de longa duração do fármaco demonstrou-se desfavorável, pois o ritmo sinusal normal foi reestabelecido apenas após 30 minutos, evidenciando a importância de mais estudos, principalmente para estabelecer as doses recomendadas (LEE et al., 2002).

Fármacos com ação vasopressora demonstram ser benéficos em casos de vasodilatação como na endotoxemia, sendo nestes casos os fármacos de eleição. Até mesmo quando há o emprego de fármacos vasodilatadores, em que a contratilidade e frequência cardíaca encontram-se altas os vasopressores são uma opção para elevação da pressão arterial (SCHAUVLIEGE; GASTHUYS, 2013).

Quando se utiliza isoflurano, supõe-se que o emprego de fármacos com ação α e β -adrenérgicos sejam mais benéficos para recuperar o débito cardíaco e pressão arterial (LEE et al., 2002; RAISIS, 2005; FANTONI et al., 2013). Entretanto há poucos estudos comparando estes tratamentos e seus efeitos colaterais como lesões miocárdicas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar os efeitos hemodinâmicos da dobutamina com os da efedrina quando utilizadas para do tratamento da hipotensão causada pela anestesia geral em equinos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Avaliar o tempo necessário para cada tratamento reestabelecer a pressão arterial alvo e comparar os efeitos hemodinâmicos e de oxigenação.

3.2.2 Avaliar a incidência de possíveis efeitos deletérios no miocárdio por meio da avaliação da troponina

4. HIPÓTESE

Hipótese 0: a dobutamina e efedrina são igualmente efetivas para elevar a pressão arterial e melhorar a perfusão tecidual.

Hipótese 1: a efedrina é mais efetiva que a dobutamina em melhorar a perfusão tecidual ao elevar a pressão arterial.

Hipótese 2: a dobutamina desencadeia mais lesão de miocárdio, medida pela troponina.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Serviço de Cirurgia de Grandes animais do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP, após aprovação da Comissão de Ética para o Uso de Animais da FMVZ.

5.1 Animais

Ao todo foram utilizados 35 equinos, avaliados através de hematócrito, proteína plasmática total, exame físico com auscultação cardíaca, torácica, mensuração da frequência cardíaca e respiratória, avaliação da motilidade intestinal, temperatura retal e avaliação das mucosas oral e oculares. Animais com qualquer alteração sistêmica ou infecciosa não foram incluídos no experimento.

5.2 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de no mínimo 8 horas antes da anestesia, com livre acesso à água. No dia do procedimento realizou-se a cateterização percutânea da veia jugular com um cateter 14G, utilizado para administração de medicações e fluidos.

Os animais receberam detomidina¹ (10 µg/kg) como medicação pré-anestésica e, após 10 minutos, foi administrada cetamina² (2,2 mg/Kg, IV) associada ao diazepam³ (0,05 mg/Kg, IV) e éter gliceril guaiacol⁴ 10% (50 mg/Kg, IV). Após a intubação com sonda orotraqueal de tamanho adequado, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre a mesa cirúrgica acolchoada e conectados ao aparelho de ventilação para grandes animais. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano⁵ em 70% de fração inspirada de oxigênio (FiO₂), em circuito fechado, regulando o agente inalatório para obtenção do terceiro

1 Dormiun V - Agener União - Saúde Animal, São Paulo, SP.

2 Dopalen - Vetbrands Saúde Animal - Jacaré, SP.

3 Compaz - Cristalia Produtos Químicos Farmaceuticos Ltda., São Paulo, SP.

4 Eter Gliceril Guaiacol (EGG) - Powervet, São Paulo, SP.

5 Isoforine - Cristalia Produtos Químicos Farmaceuticos Ltda., São Paulo, SP.

estágio e segundo plano de GUEDEL (1.4-1,6%). Um analisador de gases *side stream*⁶, não-dispersivo e infra-vermelho foi utilizado para avaliação da fração inspirada e expirada de isofluorano, oxigênio e dióxido de carbono. Instituiu-se ventilação mecânica no modo ventilação com volume controlado com relação inspiração:expiração (I:E) inicial de 1:3, volume corrente (VT) de 14 ml/Kg e frequência respiratória (FR) de 6-10 mpm, ajustados para manutenção do ETCO₂ entre 35 e 45 mmHg. No período trans-anestésico, administrou-se solução de Ringer com lactato⁷ na taxa de 10 ml/kg/hora.

Após o término do procedimento os animais foram encaminhados para uma sala acolchoada nas laterais e piso de borracha, apropriada para a recuperação anestésica. Assim que chegavam na sala eram sedados com 0,3mg/kg de xilazina⁸ por via intravenosa e extubados quando retornava o reflexo de deglutição. A recuperação anestésica ocorreu de forma assistida, com auxílio de cordas na cauda e no cabresto.

5.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O estudo foi dividido em duas fases, na Fase 1 foram utilizados 13 animais adquiridos para experimentação, da raça Puro Sangue Árabe, machos castrados, com 5 anos, pesando entre 280 a 360kg. Enquanto na fase 2, utilizou-se 22 equinos adultos, de ambos os sexos pesando entre 250 a 300kg, provenientes da rotina do Serviço de Cirurgia de Grandes Animais do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP). Na fase 1 os animais foram monitorados com cateter de artéria pulmonar o que permitiu a realização de avaliação hemodinâmica, ao passo que na fase 2 os animais foram monitorados apenas com a monitoração cardiorrespiratória

6 PoetIQ - Critical Care Systems Inc., Winsconsin, EUA.

7 Solução de Ringer Lactato de Sódio – JP Industria Farmacêutica S.A., Ribeirão Preto, SP.

8 Equisedan – J.A. Saúde Animal, Patrocínio Paulista, SP.

usual. Os animais das fases 1 e 2 foram randomizados por meio de sorteio entre dois grupos:

-Grupo dobutamina: quando detectada PAM inferior à 60mmHg iniciava-se o tratamento com dobutamina⁹ em solução à 2,5mg/ml na forma de infusão contínua na taxa de 1µg/kg/min através de bomba de infusão¹⁰, com elevação da dose a cada 5 minutos em 1µg/kg/min até atingir a PAM $\geq$ 70mmHg ou a taxa máxima de 5 µg/kg/min, a infusão foi mantida até o termino das avaliações.

- Grupo efedrina: quando detectada PAM inferior à 60mmHg foi instituído tratamento com efedrina¹¹ em solução a 1%, com taxa de infusão inicialmente de 20 µg/kg/min até atingir PAM 60mmHg, então a taxa era reajustada para 10 µg/kg/min e mantida até obtenção da PAM $\geq$ 70 mmHg, seguido por infusão contínua de 5µg/kg/min do mesmo fármaco até o termino das avaliações.

5.3 FASE I

5.3.1 Preparo dos animais

Inicialmente com os animais ainda na posição quadrupedal realizou-se tricotomia, antissepsia na região da veia jugular com solução de clorexidina¹² e posteriormente anestesia local em dois pontos com lidocaína 2% sem vasoconstritor¹³, onde foram colocados dois introdutores percutâneos 7F, através dos quais, eram inseridos dois cateteres. No proximal foi posicionado um cateter de cateterismo cardíaco de calibre 6F no átrio direito para posterior infusão de glicose 5% (0,15mL/kg a 0°C) durante o processo de termodiluição para obtenção do debito cardíaco. E no introdutor distal era inserido o cateter de artéria pulmonar com 110cm de comprimento, três vias e sensor térmico, o qual era posicionado até a artéria pulmonar, sendo o posicionamento correto avaliado através da curva

9 Dobutatiston – Blau Farmacêutica, São Paul, SP.

10 Injectomat Agilia – Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemanha

11Efedrin – Cristalia Produtos Químicos Farmaceuticos Ltda., São Paulo, SP.

12 Riohex 2% - Rioquímica, São José do Rio Preto, SP.

13 Xylestesin – Cristália Produtos Químicos e Farmaceuticos LTDA, Itapira, SP.

detectada no monitor multiparamétrico¹⁴. Por meio da insuflação do balonete com 1,5 ml de ar observava-se a obstrução do fluxo na artéria pulmonar com achatamento da curva, o cateter era então fixado nesta posição.

5.3.2 Avaliação Paramétrica

5.3.2.1 *Parâmetros Cardiovasculares*

Assim que os animais eram posicionados na mesa cirúrgica avaliava-se a frequência e ritmo cardíaco através de eletrocardiograma contínuo, na derivação II, do monitor multiparamétrico. A PAS, PAM e PAD, obtidas através da cateterização da artéria facial transversa com cateter 20G acoplado ao transdutor de pressão do monitor multiparamétrico e zerada na altura da articulação escapulo-umeral.

Também foi mensurado o débito cardíaco através do método de termodiluição, realizando a média de 3 medidas que não diferissem mais que 10%. O índice cardíaco foi calculado a partir do débito cardíaco e de fator de correção para superfície corporal, apropriado para a espécie ($0,1 \times$ peso corporal em Kg) (HOLT et al., 1968). Através da divisão do IC pela frequência cardíaca obteve-se o Índice Sistólico.

Por meio da via distal do cateter de artéria pulmonar conectado ao transdutor da pressão foi mensurada a pressão na artéria pulmonar (PAP). Obteve-se a Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (PoAP) com o enchimento do balão distal ocluindo um capilar, observando-se assim o achatamento na curva. A Pressão Venosa Central (PVC) foi mensurada a partir do cateter posicionado no átrio direito, conectado ao transdutor de pressão.

A resistência vascular sistêmica (RVS), Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), Resistência Vascular Pulmonar (RVP) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) foram calculadas através das seguintes fórmulas:

$$RVS = (PAM - PVC) \times 80/DC \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

$$IRVS = (PAM - PVC) \times 80/IC \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

$$RVP = (PAP - PoAP) \times 80/DC \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

$$IRVP = (PAP - PoAP) \times 80/IC \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

Onde: RVS e RVP são expressos em dina.seg/cm⁵

IRVS e IRVP são expressos em dina.seg/cm⁵. m²

PAM= Pressão Arterial Média (mmHg)

PVC= Pressão Venosa central (mmHg)

PAP = pressão de artéria pulmonar (mmHg)

PoAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg)

DC = débito cardíaco (L/min)

IC = índice cardíaco (L/min. m²)

80 = fator de conversão de mmHg/L para dina.seg/cm⁵

5.3.2.2 Parâmetros Ventilatórios e Gases Sanguíneos

Foram coletadas amostras de sangue arterial com seringa heparinizada por meio de cateter fixado na artéria facial transversa e armazenadas com tampa de borracha em isopor com gelo e água para posterior análise de Pressão Parcial de Oxigênio Arterial (PaO₂), Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial (PaCO₂), pH Arterial (pHa), Bicarbonato Plasmático Arterial (HCO₃⁻), Saturação Arterial de Oxigênio (SaO₂), potássio e cálcio em analisador de bancada. Então calculou-se o Conteúdo Arterial de Oxigênio (CaO₂), através da fórmula: $CaO_2 = (Hb \times SaO \times 1,36) + (PaO_2 \times 0,003)$ (SHOEMAKER, 1995).

Amostras de sangue venoso misto foram coletadas por meio do cateter de Swan-Ganz, localizado na artéria pulmonar, e analisadas da mesma forma que o arterial para mensuração da Pressão Parcial de Oxigênio Venoso Misto (PvO₂), Saturação de Oxigênio Venoso Misto (SvO₂) e posteriormente calculado o Conteúdo Venoso Misto de Oxigênio (CvO₂) através da fórmula: $CvO_2 = (Hb \times SvO \times 1,36) + (PvO_2 \times 0,003)$ (SHOEMAKER, 1995).

Também foi estabelecida a Diferença Arterio-Venosa de Oxigênio (C(a-v)O₂), Índice de Transporte de Oxigênio (IDO₂), Índice do Consumo de Oxigênio (IVO₂) e Taxa de Extração de Oxigênio (TeO₂) através das fórmulas:

$$C(a-v)O_2 = CaO_2 - CvO_2 \text{ (SHOEMAKER, 1995).}$$

$$IDO_2 = IC \times CaO_2 \times 10 \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

$$IVO_2 = IC \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10 \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

$$TeO_2 = CaO_2 - CvO_2 / CaO_2 \text{ (CARMONA; SLULLITEL, 2001).}$$

Também foram obtidas através do analisador de gases *side stream* a fração expirada de CO₂. A saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂) foi avaliada por meio da oximetria de pulso, com o sensor posicionado na língua do animal e acoplado no monitor multiparamétrico.

3.3.2.3 Biomarcadores

Foram coletadas amostras de sangue venoso no início e ao final da infusão do fármaco para mensuração do Lactato sérico por meio de um lactímetro portátil¹⁵. Foi coletado sangue venoso previamente ao início dos tratamentos e 4 horas após o término da infusão do fármaco simpatomimético, essas amostras foram centrifugadas por 5 minutos a 3000 rpm e o soro foi congelado em freezer - 80°C para posterior análise das concentrações séricas de troponina I, a qual foi realizada por meio de cartuchos da i-STAT¹⁶ após o descongelamento das

¹⁵ Accutrend Plus – Roche diagnóstica Brasil LTDA, São Paulo, SP

¹⁶ I-STAT cartridge Troponin (cTnl), Abbott Point of Care Inc., Haia, Holanda.

amostras e inferindo sobre o potencial de lesão sobre o miocárdio de cada tratamento, conforme validado em humanos por Apple et al, (2004).

3.3.3 TEMPOS DE COLETA

A mensuração dos parâmetros hemodinâmicos e coleta de sangue venoso misto foram realizadas assim que se detectava hipotensão, momento denominado T0; quando a PAM atingia o valor alvo de 70mmHg, Talvo e 15 minutos após obtenção da PAM alvo, denominado Tpós, momento em que o experimento era encerrado. As coletas de sangue arterial para realização de hemogasometria e consequentemente os índices de oxigenação, dependentes desses parâmetros, foram realizadas apenas nos momentos T0 e Talvo, assim como sangue venoso para mensuração do lactato. As amostras de sangue para mensuração da Troponina I, foram coletadas imediatamente antes de iniciar a infusão contínua dos fármacos avaliados e 4 horas após o término da infusão.

5.4 FASE II

5.4.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Assim que anestesiados conforme o protocolo já descrito e posicionados em decúbito dorsal os animais foram monitorados pela frequência e ritmo cardíaco através de eletrodos do monitor multiparamétrico. A artéria facial transversa foi canulada com cateter 20G acoplado ao transdutor de pressão do monitor multiparamétrico para obtenção da PAS, PAM e PAD, a pressão era zerada na altura da articulação escápulo-umeral, considerada como estando no mesmo nível do átrio direito. Quando a pressão arterial média atingia valor inferior à 60mmHg, iniciava-se o tratamento de acordo com o grupo experimental.

Avaliou-se a ETCO_2 através de analisador de gases. A saturação periférica de oxigihemoglobina por meio de oximetria de pulso, sendo o sensor posicionado na língua do animal e acoplado no monitor multiparamétrico.

Os dados descritos acima foram coletados imediatamente antes de iniciar o tratamento (T0), assim que a pressão arterial média atinge 70mmHg (T alvo) e 15 minutos após atingir a pressão alvo (T pós). Para avaliação da perfusão tecidual coletou-se sangue venoso para a mensuração de lactato sérico no T0 e no T pós, nesses tempos também foram coletadas amostras de sangue arterial para realização de hemogasometria, para mensuração de pH, PaO_2 , SaO_2 , PaCO_2 , HCO_3 , Ca e K.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov para determinação da normalidade, seguida Análise de Variância (ANOVA) com duas variáveis independentes e pós teste de Bonferroni, a comparação entre tempos para obtenção da pressão alvo foi realizada com teste T-Student. O grau de significância para todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas por meio do software GraphPad Prism 7.02.

6. RESULTADOS

6.1 FASE I

O tempo para atingir a PAM alvo de 70mmHg no grupo dobutamina foi de $8,7 \pm 2,3$ minutos e o grupo efedrina em $6,7 \pm 1,2$ minutos, não apresentando diferença significativa ($p = 0,47$).

6.1.1 Parâmetros Cardiovasculares

Na avaliação entre grupos a FC (Gráfico 1) do grupo efedrina foi significativamente superior ao grupo dobutamina no Talvo ($p= 0,003$) e no Tpós ($p= 0,02$), na avaliação entre tempos, Tpós diferiu estatisticamente de T0 apenas no grupo efedrina, apresentando médias acima dos parâmetros de normalidade para a espécie. Entretanto nenhum animal deste grupo apresentou arritmia, enquanto dois animais do grupo dobutamina apresentaram momentos de bradiarritmia sinusal, ambos na taxa de infusão $4 \mu\text{g/kg/min}$, com a pressão arterial média entre 65mmHg e 80mmHg.

Conforme o objetivo do estudo, os dois grupos experimentais elevaram significativamente a PAS (Gráfico 2), PAM (Gráfico 3) e PAD (Gráfico 4) entre o tempo T0 e Talvo, em nenhum desses três parâmetros houve diferença significativa entre grupos.

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos o débito cardíaco (Gráfico 5) se elevou no grupo efedrina com Tpós diferindo de T0, e no grupo dobutamina todos os tempos diferiram entre si, entretanto não houve diferença entre os grupos em nenhum tempo. Quando utilizado o fator de correção para superfície corporal o índice cardíaco (Gráfico 6), mantem-se os resultados observados no débito cardíaco, com T0 estatisticamente diferente de Tpós no grupo efedrina, e todos os tempos com diferença significativa entre si no grupo dobutamina. O índice sistólico (Gráfico 7) não diferiu entre grupos, porém apenas o grupo dobutamina elevou esse parâmetro significativamente, com T0 significativamente inferior a Talvo e Tpós.

A pressão venosa central (Gráfico 8) não apresentou diferenças estatísticas entre grupos, nem entre momentos. Enquanto a resistência vascular sistêmica (Gráfico 9) elevou-se em ambos os grupos, no grupo efedrina, T0 foi inferior a

Talvo e Tpós, enquanto no grupo dobutamina Talvo diferiu de T0 e Tpós, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum tempo, quando realizada a correção para índice de resistência vascular sistêmica (Gráfico 10), os resultados mantêm-se iguais.

Quanto à avaliação da pressão na artéria pulmonar (Gráfico 11), não houve diferença na comparação entre grupos, nem entre tempos, assim como na resistência vascular pulmonar (Gráfico 12) e no índice de resistência vascular pulmonar (Gráfico 13), enquanto a pressão de oclusão da artéria pulmonar (Gráfico 14), os animais tratados com dobutamina apresentaram valor estatisticamente superior aos do grupo efedrina nos momentos Talvo e Tpós e na comparação entre tempos os valores de Tpós foram estatisticamente superiores aos de T0 e Talvo no grupo dobutamina. Os valores dos parâmetros cardiovasculares encontram-se na Tabela 1.

6.1.2 Parâmetros Ventilatórios e Gases Sanguíneos

Na avaliação da saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2) (Gráfico 15) não houve diferença significativa entre grupos, mas Talvo diferiu significativamente de T0 em ambos os grupos, porém a Saturação arterial de oxigênio (SaO_2) (Gráfico 16), pressão arterial de oxigênio (PaO_2) (Gráfico 17) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) (Gráfico 18) não diferiram entre tempos, nem entre grupos.

A fração expirada de CO_2 não diferiu estatisticamente entre tempos, nem entre grupos e manteve-se dentro dos limites de normalidade para a espécie, entretanto a pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) (Gráfico 19) elevou-se significativamente ao longo do tempo em ambos os grupos, não diferindo entre grupos em nenhum tempo. Essa elevação não influenciou no pH, que não diferiu estatisticamente entre tempos, nem entre grupos, assim como o bicarbonato

(HCO₃). Na avaliação dos eletrólitos, o potássio sérico (Gráfico 20) não diferiu entre grupos em nenhum momento, mas em ambos os grupos houve redução significativa entre T0 e Tpós, enquanto o íon cálcio (Gráfico 21), reduziu significativamente entre T0 (1,38 ± 0,03) e Tpós (1,34 ± 0,03) apenas no grupo efedrina, diferindo estatisticamente do grupo dobutamina no Tpós (p= 0,049).

Com a avaliação da hemogasometria do sangue venoso misto, verificou-se que a Saturação Venosa de Oxigênio (Gráfico 22), elevou-se no grupo efedrina, com Talvo e Tpós diferindo significativamente de T0 e no grupo dobutamina Tpós diferiu significativamente de T0, não havendo diferença entre grupos em nenhum tempo. Calculando o Conteúdo Venoso de Oxigênio (CvO₂) (Gráfico 23) não houve diferença significativa entre grupos, mas no grupo dobutamina Talvo e Tpós diferem de T0, enquanto no grupo efedrina T0 e Talvo diferem de Tpós. A Diferença Arterio-venosa de Oxigênio (Ca-vO₂) (Gráfico 24) não diferiu entre grupos, nem entre tempos no grupo dobutamina, entretanto reduziu significativamente no grupo efedrina com Tpós inferior a T0. O Índice de Transporte de Oxigênio (IDO₂) (Gráfico 25), assim como a Taxa de Extração de Oxigênio (TEO₂) (Gráfico 26) não diferiram entre grupos em nenhum momento e ambos os tratamentos apresentaram diferença significativa entre Tpós e T0. O Índice de Consumo de Oxigênio (IvO₂) (Gráfico 27) não diferiu entre grupos, nem entre tempos. Os Valores dos parâmetros ventilatórios e gases sanguíneos encontram-se na Tabela 2.

6.1.3 Biomarcadores

A mensuração do lactato sérico como marcador da perfusão periférica não diferiu estatisticamente entre tempos (p= 0,89), nem entre grupos (p= 0,3).

Em relação a mensuração da Troponina I cardíaca, todos os animais apresentaram 0ng/mL antes da indução da anestesia, enquanto no momento após anestesia o grupo efedrina apresentou média $0,026 \pm 0,04$ ng/dL e o grupo dobutamina $0,038 \pm 0,05$ ng/mL, sendo que essa elevação não foi significativa, não diferindo entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 1. Frequência cardíaca dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 apenas no grupo efedrina.● Difere significativamente do grupo efedrina.

Gráfico 2. Pressão Arterial Sistólica (PAS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T alvo e Tpós diferem significativamente de T0 em ambos os grupos. Os valores não diferem entre grupos.

Gráfico 3. Pressão Arterial Média (PAM) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T alvo e Tpós diferem significativamente de T0 em ambos os grupos. Os valores não diferem entre grupos.

Gráfico 4. Pressão Arterial Diastólica (PAD) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T alvo e Tpós diferem significativamente de T0 em ambos os grupos. Os valores não diferem estatisticamente entre grupos.

Gráfico 5. Débito Cardíaco (DC) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 no grupo efedrina, T0, Talvo e Tpós diferem entre si no grupo dobutamina. Não há diferença entre grupos em nenhum tempo.

Gráfico 6. Índice Cardíaco (IC) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 no grupo efedrina, T0, Talvo e Tpós diferem entre si no grupo dobutamina. Não há diferença entre grupos em nenhum tempo.

Gráfico 7. Índice Sistólico (IS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem de T0 apenas no grupo dobutamina. Os valores não diferem entre grupos.

Gráfico 8. Pressão Venosa Central (PVC) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 9. Resistência Vascular Sistêmica (RVS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem estatisticamente de T0 no grupo efedrina e Talvo difere de T0 e Tpós no grupo dobutamina, não houve diferença estatística entre grupos.

Gráfico 10. Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós e Talvo diferem estatisticamente de T0 no grupo efedrina, Talvo difere de T0 e Tpós no grupo dobutamina, não houve diferença estatística entre grupos.

Gráfico 11. Pressão de Artéria Pulmonar (PAP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre tempos, nem entre grupos.

Gráfico 12. Resistência Vascular Pulmonar (RVP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre tempos, nem entre grupos.

Gráfico 13. Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Não houve diferença significativa entre tempos, nem entre grupos.

Gráfico 14. Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar (POAP) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 e Talvo apenas no grupo dobutamina. ● Difere estatisticamente do grupo efedrina.

Gráfico 15. Saturação Periférica de Oxihemoglobina (SpO_2) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo difere significativamente de T0 em ambos os grupos, não houve diferença entre grupos.

Gráfico 16. Saturação Arterial de Oxigênio (SaO₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média ± Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 17. Pressão de Oxigênio Arterial (PaO₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média ± Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 18. Conteúdo Arterial de Oxigênio (CaO₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média ± Desvio Padrão). Os valores não diferem entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 19. Pressão Arterial de Dióxido de Carbono (PaCO₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média ± Desvio Padrão). Tpós difere estatisticamente de T0 em ambos os grupos. Não houve diferença entre grupos.

Gráfico 20. Concentração sérica de potássio dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere de Tpós em ambos os grupos. Os valores não diferem entre grupos.

Gráfico 21. Concentração sérica de cálcio ionizado dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 no grupo efedrina. ● Difere significativamente do grupo efedrina.

Gráfico 22. Saturação Venosa de Oxigênio (SvO_2) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem significativamente de T0 no grupo efedrina, Tpós difere de T0 no grupo dobutamina. Não houve diferença entre grupos em nenhum tempo.

Gráfico 23. Conteúdo Venoso de Oxigênio (CvO_2) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo e Tpós diferem significativamente de T0 no grupo dobutamina e T0 e Talvo diferem de Tpós no grupo efedrina. Não houve diferença entre grupos em nenhum tempo.

Gráfico 24. Diferença Arteriovenosa de Oxigênio (Ca-vO₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média ± Desvio Padrão). Tpós difere de T0 apenas no grupo efedrina. Os valores não diferem entre grupos.

Gráfico 25. Índice de Transporte de Oxigênio (IDO₂) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média ± Desvio Padrão). Tpós difere de T0 nos dois grupos experimentais, não houve diferença entre grupos.

Gráfico 23. Taxa de Extração de Oxigênio (TEO_2) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere significativamente de T0 em ambos os grupos, não houve diferença entre grupos em nenhum tempo.

Gráfico 27. Índice de Consumo de Oxigênio (IvO_2) dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase I (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem entre tempos, nem entre grupos.

TABELA 1. Valores dos parâmetros hemodinâmicos diretos e calculados obtidos dos animais da Fase I tratados com dobutamina e efedrina (Média $\pm$ Desvio Padrão)

	EFEDRINA			DOBUTAMINA		
	T 0	T alvo	T pós	T0	T alvo	T pós
FC (bpm)	42 $\pm$ 3 ^{Aa}	49 $\pm$ 8 ^{Aba}	50 $\pm$ 8 ^{Ba}	37 $\pm$ 5 ^A	36 $\pm$ 6 ^{Ab}	40 $\pm$ 6 ^{Ab}
PAS (mmHg)	68 $\pm$ 8 ^{Aa}	107 $\pm$ 11 ^{Ba}	120 $\pm$ 9 ^{Ba}	68 $\pm$ 12 ^{Aa}	114 $\pm$ 10 ^{Ba}	117 $\pm$ 17 ^{Ba}
PAD (mmHg)	31 $\pm$ 1 ^{Aa}	61 $\pm$ 12 ^{Ba}	70 $\pm$ 14 ^{Ba}	35 $\pm$ 9 ^{Aa}	59 $\pm$ 9 ^{Ba}	60 $\pm$ 8 ^{Ba}
PAM (mmHg)	43 $\pm$ 3 ^{Aa}	76 $\pm$ 12 ^{Ba}	87 $\pm$ 10 ^{Ba}	47 $\pm$ 10 ^{Aa}	78 $\pm$ 6 ^{Ba}	79 $\pm$ 9 ^{Ba}
PVC (mmHg)	2 $\pm$ 2 ^{Aa}	2 $\pm$ 4 ^{Aa}	2 $\pm$ 4 ^{Aa}	3 $\pm$ 1 ^{Aa}	5 $\pm$ 3 ^{Aa}	5 $\pm$ 4 ^{Aa}
PAP (mmHg)	9 $\pm$ 4 ^{Aa}	9 $\pm$ 4 ^{Aa}	12 $\pm$ 5 ^{Aa}	11 $\pm$ 6 ^{Aa}	14 $\pm$ 3 ^{Aa}	15 $\pm$ 2 ^{Aa}
POAP (mmHg)	7 $\pm$ 4 ^{Aa}	4 $\pm$ 2 ^{Aa}	5 $\pm$ 3 ^{Aa}	9 $\pm$ 4 ^{Aa}	10 $\pm$ 5 ^{Ab}	14 $\pm$ 5 ^{Bb}
DC (L/min)	20 $\pm$ 3 ^{Aa}	25 $\pm$ 4 ^{ABa}	28 $\pm$ 5 ^{Ba}	18 $\pm$ 4 ^{Aa}	23 $\pm$ 6 ^{Ba}	28 $\pm$ 9 ^{Ca}
IC (L/min/m²)	4,5 $\pm$ 0,7 ^{Aa}	5,5 $\pm$ 1 ^{ABa}	6 $\pm$ 1,1 ^{Ba}	3,8 $\pm$ 0,9 ^{Aa}	5 $\pm$ 1,4 ^{Ba}	6 $\pm$ 1,9 ^{Ca}
IS (mL/bpm/m²)	108 $\pm$ 18 ^{Aa}	115 $\pm$ 24 ^{Aa}	127 $\pm$ 28 ^{Aa}	99 $\pm$ 13 ^{Aa}	126 $\pm$ 22 ^{Ba}	127 $\pm$ 13 ^{Ba}
RVS(dina.seg/cm⁵)	151 $\pm$ 20 ^{Aa}	239 $\pm$ 52 ^{Ba}	247 $\pm$ 55 ^{Ba}	205 $\pm$ 48 ^{Aa}	258 $\pm$ 83 ^{Ba}	224 $\pm$ 61 ^{Aa}
IRVS(dina.seg/cm⁵.m²)	682 $\pm$ 84 ^{Aa}	1085 $\pm$ 250 ^{Ba}	1122 $\pm$ 268 ^{Ba}	951 $\pm$ 241 ^{Aa}	1205 $\pm$ 433 ^{Ba}	1041 $\pm$ 300 ^{Aa}
RVP(dina.seg/cm⁵)	19 $\pm$ 13 ^{Aa}	25 $\pm$ 10 ^{Aa}	31 $\pm$ 15 ^{Aa}	31 $\pm$ 17 ^{Aa}	34 $\pm$ 15 ^{Aa}	41 $\pm$ 15 ^{Aa}
IRVP(dina.seg/cm⁵/m²)	62 $\pm$ 30 ^{Aa}	105 $\pm$ 35 ^{Aa}	119 $\pm$ 78 ^{Aa}	36 $\pm$ 11 ^{Aa}	98 $\pm$ 59 ^{Aa}	72 $\pm$ 21 ^{Aa}

Legenda: FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; PAP: pressão de artéria pulmonar; POAP: pressão de ocusão de artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; IS: índice sistólico; IRVS: índice da resistência vascular sistêmica; RVS: resistência vascular sistêmica; IRVP: índice da resistência vascular pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar. Médias seguidas de mesma letra maiúscula em uma linha não diferem estatisticamente entre si no mesmo grupo ($p < 0,05$), médias seguidas de mesma letra minúscula em uma linha não diferem estatisticamente entre si no mesmo tempo ($p < 0,05$).

TABELA 2. Valores dos parâmetros de ventilação, oxigenação e eletrólitos obtidos dos animais da Fase I tratados com dobutamina e efedrina (Média $\pm$ Desvio Padrão).

	EFEDRINA			DOBUTAMINA		
	T0	Talvo	Tpós	T0	Talvo	Tpós
EtCO₂ (%)	37 $\pm$ 4 ^{Aa}	33 $\pm$ 2 ^{Aa}	37 $\pm$ 5 ^{Aa}	35 $\pm$ 2 ^{Aa}	40 $\pm$ 3 ^{Aa}	36 $\pm$ 2 ^{Aa}
pH	7,37 $\pm$ 0,04 ^{Aa}	-----	7,38 $\pm$ 0,08 ^{Aa}	7,38 $\pm$ 0,04 ^{Aa}	-----	7,34 $\pm$ 0,03 ^{Aa}
HCO₃ (mmol/L)	26 $\pm$ 3 ^{Aa}	-----	27 $\pm$ 4 ^{Aa}	28 $\pm$ 4 ^{Aa}	-----	29 $\pm$ 2 ^{Aa}
iCa (mmol/L)	1,38 $\pm$ 3 ^{Aa}	-----	1,34 $\pm$ 2,3 ^{Ba}	1,43 $\pm$ 3 ^{Aa}	-----	1,42 $\pm$ 2,6 ^{Ab}
K (mmol/L)	3,6 $\pm$ 0,6 ^{Aa}	-----	3,3 $\pm$ 0,6 ^{Ba}	3,9 $\pm$ 1,1 ^{Aa}	-----	3,7 $\pm$ 1,2 ^{Ba}
SpO₂ (%)	98 $\pm$ 1 ^{Aa}	97 $\pm$ 2 ^{Ba}	97 $\pm$ 2 ^{ABa}	98 $\pm$ 1 ^{Aa}	96 $\pm$ 2 ^{Ba}	97 $\pm$ 1 ^{ABa}
PaO₂ (mmHg)	186 $\pm$ 30 ^{Aa}	-----	194 $\pm$ 80 ^{Aa}	224 $\pm$ 43 ^{Aa}	-----	226 $\pm$ 60 ^{Aa}
PaCO₂ (mmHg)	46 $\pm$ 2,1 ^{Aa}	-----	49 $\pm$ 2,8 ^{Ba}	48 $\pm$ 2,8 ^{Aa}	-----	43 $\pm$ 1,1 ^{Ba}
SaO₂ (%)	99 $\pm$ 0,7 ^{Aa}	-----	99 $\pm$ 0,5 ^{Aa}	99 $\pm$ 0,2 ^{Aa}	-----	99 $\pm$ 0,4 ^{Aa}
CaO₂ (L/dL)	17,2 $\pm$ 3,6 ^{Aa}	-----	20,7 $\pm$ 4 ^{Aa}	21 $\pm$ 4,9 ^{Aa}	-----	21,9 $\pm$ 4,7 ^{Aa}
SvO₂ (mmHg)	77 $\pm$ 4 ^{Aa}	83 $\pm$ 2 ^{Ba}	87 $\pm$ 4 ^{Ba}	80 $\pm$ 7 ^{Aa}	83 $\pm$ 4 ^{ABa}	86 $\pm$ 5 ^{Ba}
C(a-v)O₂ (mL/dL)	343 $\pm$ 93 ^{Aa}	-----	209 $\pm$ 69 ^{Ba}	267 $\pm$ 30 ^{Aa}	-----	271 $\pm$ 142 ^{Aa}
IDO₂ (L/min.m²)	712 $\pm$ 130 ^{Aa}	-----	1186 $\pm$ 103 ^{Ba}	544 $\pm$ 86 ^{Aa}	-----	1402 $\pm$ 333 ^{Ba}
IVO₂ (L/min.m²)	155 $\pm$ 58 ^{Aa}	-----	128 $\pm$ 50 ^{Aa}	115 $\pm$ 52 ^{Aa}	-----	150 $\pm$ 71 ^{Aa}
TEO₂ (%)	21,8 $\pm$ 3,6 ^{Aa}	-----	11,4 $\pm$ 4,5 ^{Ba}	19,9 $\pm$ 4 ^{Aa}	-----	12,2 $\pm$ 6,2 ^{Ba}

Legenda: EtCO₂: fração expirada de CO₂; HCO₃: bicarbonato sérico arterial; SpO₂: saturação periférica de oxihemoglobina; PaO₂: pressão de oxigênio arterial; PaCO₂: pressão arterial de CO₂; SaO₂: saturação de oxigênio arterial; CaO₂: conteúdo arterial de oxigênio; SvO₂: saturação venosa de oxigênio; C(a-v)O₂: diferença artério-venosa de oxigênio; IDO₂: índice de transporte de oxigênio; IVO₂: índice de consumo de oxigênio; TEO₂: taxa de extração de oxigênio. Médias seguidas de mesma letra maiúscula em uma linha não diferem estatisticamente entre si no mesmo grupo (p< 0,05), médias seguidas de mesma letra minúscula em uma linha não diferem estatisticamente entre si no mesmo tempo (p<0,05).

6.2 FASE II

Foram coletados dados de 22 animais da rotina da cirurgia de grandes animais, sendo distribuídos, 12 no grupo dobutamina e 10 no grupo efedrina, conforme a randomização. A idade média foi de 6,7 $\pm$ 1,4 anos no grupo dobutamina e 5,8 $\pm$ 1,2 anos no grupo efedrina, variando entre 2 e 15 anos nos

dois grupos e a cirurgia mais prevalente foi artroscopia. O tempo médio para atingir a pressão arterial média (PAM) alvo de 70mmHg foi de $14,9 \pm 2,8$ minutos no grupo dobutamina e $12,9 \pm 2,5$ minutos no grupo efedrina, não diferindo estatisticamente ($p= 0,59$).

Os valores da frequência cardíaca não diferiram estatisticamente entre os grupos ($p=0,2$) em nenhum tempo, também não apresentou variação entre tempos ($p=0,6$) em nenhum grupo (gráfico 28). A PAS (Gráfico 29) e PAD (Gráfico 30), não diferiram entre grupos em nenhum momento, mas em ambos os grupos experimentais houve elevação significativa desses parâmetros após os tratamentos, com Talvo e Tpós estatisticamente superiores a T0. A PAM (Gráfico 31) não diferiu entre grupos, porém no grupo dobutamina T0 diferiu de Talvo e Tpós, enquanto no grupo efedrina todos os tempos diferiram entre si, com Tpós apresentando média 88 ± 16 mmHg, seguido pelo Talvo com média 74 ± 4 mmHg e T0 com 47 ± 9 mmHg.

Os parâmetros de oxigenação SpO_2 (Gráfico 32), SaO_2 (Gráfico 33) e PaO_2 (Gráfico 34) não diferiram estatisticamente entre tempos em cada grupo, nem entre grupos em nenhum tempo. Entretanto a $PaCO_2$ (Gráfico 35) elevou-se no grupo efedrina, com Talvo estatisticamente superior a T0 ($p=0,07$), sendo que os grupos experimentais não diferiram entre si em nenhum momento.

Na avaliação de eletrólitos o Cálcio ionizado (Gráfico 36) reduziu estatisticamente de $1,44 \pm 0,14$ mmol/L no T0 para $1,4 \pm 0,14$ mmol/L no Tpós apenas no grupo efedrina ($p= 0,01$), porém não diferiu significativamente entre grupos em nenhum tempo. Já o potássio (Gráfico 37) diferiu estatisticamente entre Tpós e T0 em ambos os grupos, não diferindo entre grupos. O HCO_3 (Gráfico 38), assim como o pH não diferiu significativamente entre grupos, nem entre tempos. O

lactato sérico não diferiu significativamente entre os grupos em nenhum momento, também não houve, estatisticamente, variação entre os tempos. Os valores obtidos na Fase I encontram-se na Tabela 1. Não houveram casos de complicações na recuperação pós-anestésica em nenhum grupo.

Gráfico 28. Frequência cardíaca dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 29. Pressão Arterial Sistólica dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere significativamente de Talvo e Tpós em ambos os grupos. Não houve diferença entre grupos.

Gráfico 30. Pressão Arterial Diastólica dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere significativamente de Talvo e Tpós em ambos os grupos, estatisticamente não houve diferença entre grupos.

Gráfico 31. Pressão Arterial Média dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). T0 difere significativamente de Talvo e Tpós no grupo dobutamina e T0, Talvo e Tpós diferem entre si no grupo efedrina, estatisticamente não houve diferença entre grupos.

Gráfico 32. Saturação Periférica de Oxihemoglobina dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 33. Saturação Arterial de Oxigênio dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 34. Pressão de Oxigênio Arterial dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Os valores não diferem estatisticamente entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 35. Pressão de Dióxido de Carbono Arterial dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Talvo difere de T0 no grupo efedrina, não houve diferença entre grupos.

Gráfico 36. Concentração de Potássio sérico dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 em ambos os grupos. Não houve diferença entre grupos.

Gráfico 37. Concentração de Cálcio ionizado dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Tpós difere de T0 apenas no grupo efedrina. Não houve diferença entre grupos.

Gráfico 38. Concentração de bicarbonato dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Não houve diferença entre grupos, nem entre tempos.

Gráfico 39. pH do sangue arterial dos animais tratados com dobutamina e efedrina na Fase II (Média $\pm$ Desvio Padrão). Não houve diferença entre grupos, nem entre tempos.

TABELA 3. Parâmetros obtidos dos animais da Fase II tratados com dobutamina e efedrina (Média $\pm$ Desvio Padrão).

EFEDRINA				DOBUTAMINA		
	T0	Talvo	T pós	T0	Talvo	Tpós
FC (bpm)	37 $\pm$ 5 ^{Aa}	35 $\pm$ 13 ^{Aa}	35 $\pm$ 9 ^{Aa}	40 $\pm$ 3 ^{Aa}	34 $\pm$ 6 ^{Aa}	36 $\pm$ 8 ^{Aa}
PAS (mmHg)	65 $\pm$ 12 ^{Aa}	106 $\pm$ 12 ^{Ba}	119 $\pm$ 30 ^{Ba}	68 $\pm$ 16 ^{Aa}	101 $\pm$ 11 ^{Ba}	109 $\pm$ 10 ^{Ba}
PAM (mmHg)	47 $\pm$ 9 ^{Aa}	74 $\pm$ 4 ^{Ba}	88 $\pm$ 16 ^{Ca}	46 $\pm$ 12 ^{Aa}	73 $\pm$ 4 ^{Ba}	80 $\pm$ 6 ^{Ba}
PAD (mmHg)	35 $\pm$ 11 ^{Aa}	62 $\pm$ 8 ^{Ba}	68 $\pm$ 11 ^{Ba}	36 $\pm$ 11 ^{Aa}	68 $\pm$ 5 ^{Ba}	66 $\pm$ 8 ^{Ba}
SpO2 (%)	97 $\pm$ 3 ^{Aa}	98 $\pm$ 2 ^{Aa}	98 $\pm$ 2 ^{Aa}	98 $\pm$ 2 ^{Aa}	98 $\pm$ 2 ^{Aa}	98 $\pm$ 3 ^{Aa}
pH	7,43 $\pm$ 0,04 ^{Aa}	----	7,41 $\pm$ 0,05 ^{Aa}	7,42 $\pm$ 0,06 ^{Aa}	----	7,41 $\pm$ 0,04 ^{Aa}
PaO2(mmHg)	289 $\pm$ 49 ^{Aa}	----	284 $\pm$ 114 ^{Aa}	264 $\pm$ 72 ^{Aa}	----	309 $\pm$ 127 ^{Aa}
PaCO2(mmHg)	39 $\pm$ 5 ^{Aa}	----	44 $\pm$ 7 ^{Ba}	43 $\pm$ 6 ^{Aa}	----	44 $\pm$ 6 ^{Aa}
SaO2 (%)	99,7 $\pm$ 0,2 ^{Aa}	----	99,4 $\pm$ 0,7 ^{Aa}	98,7 $\pm$ 1,4 ^{Aa}	----	99,3 $\pm$ 0,8 ^{Aa}
HCO3(mmol/L)	26 $\pm$ 2 ^{Aa}	----	27 $\pm$ 2 ^{Aa}	28 $\pm$ 2 ^{Aa}	----	27 $\pm$ 2 ^{Aa}
K (mmol/L)	3,7 $\pm$ 0,2 ^{Aa}	----	3,3 $\pm$ 0,4 ^{Ba}	3,6 $\pm$ 0,3 ^{Aa}	----	3,5 $\pm$ 0,3 ^{Ba}
iCa (mmol/L)	1,44 $\pm$ 0,1 ^{Aa}	----	1,40 $\pm$ 0,1 ^{Ba}	1,42 $\pm$ 0,1 ^{Aa}	----	1,40 $\pm$ 0,1 ^{Aa}

Legenda: FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; SpO2: saturação periférica de oxihemoglobina; HCO3: bicarbonato sérico arterial; BE: excesso de base; PaO2: pressão de oxigênio arterial; PaCO2: pressão arterial de CO₂; SaO2: saturação de oxigênio arterial; K: potássio; iCa: cálcio ionizado. Médias seguidas de mesma letra maiúscula na linha não diferem estatisticamente entre si dentro do mesmo grupo, médias seguidas de mesma letra minúscula na linha não diferem estatisticamente entre grupos no mesmo tempo (p< 0,05).

7. DISCUSSÃO

Ambos os tratamentos atingiram a pressão arterial média alvo de 70mmHg em tempos semelhantes nas duas fases e elevaram significativamente as pressões PAS, PAM e PAD, demonstrando-se efetivos para o tratamento da hipotensão causada pelo isoflurano em equinos. Os efeitos adversos foram de pequena monta, sendo que a efedrina promoveu mais taquicardia e a dobutamina arritmia em 10% dos animais.

Neste estudo a efedrina foi administrada na forma de infusão continua diferindo de grande parte da literatura como Grandy et al. (1989), Hellyer et al.

(1998), Lee et al. (2002) que utilizaram este fármaco na forma de *bolus* únicos ou repetidos, uma vez que em outras espécies, como em cães, seu uso prolongado não mantém o efeito desejado (CHEN et al, 2007). A taxa de infusão utilizada demonstrou-se efetiva, sem ocorrência de taquifilaxia, uma vez que mantida a infusão por 15 minutos após o resgate da pressão arterial, em média 22 minutos na Fase I e 30 minutos na Fase II, não houve recidiva da hipotensão, corroborando com Fantoni et al. (2013) que também utilizaram este fármaco na forma de infusão e observaram que por 90 minutos não houve perda da eficácia do tratamento ao longo do tempo. Entretanto, no presente estudo a taxa de infusão da efedrina foi reduzida gradativamente, evitando assim valores de pressão arterial tão elevados como observados por Fantoni et al (2013) ao final da infusão contínua. Tal fato pode ser associado ao tempo de ação da efedrina, que por ser maior que outros simpatomiméticos, pode se acumular em razão da infusão contínua em altas taxas.

Quanto à frequência cardíaca, na Fase I, o grupo efedrina apresentou valores estatisticamente superiores no Talvo e Tpós, diferindo de T0 e do grupo dobutamina nos mesmos tempos, sendo que as médias nesses tempos foram acima dos valores de normalidade para a espécie, enquanto na Fase II não se observou alteração deste parâmetro. Lee et al. (2002) e Schauvliege e Gasthuys (2013) relatam aumento na frequência cardíaca após administração da efedrina em *bolus*, entretanto estudos, como de Grandy et al. (1989) e Hellyer et al. (1998) não observaram alteração na frequência cardíaca em equinos que receberam *bolus* de efedrina, Fantoni et al (2013), utilizando este fármaco em infusão contínua também não relatou alterações na frequência cardíaca. Com base nas descrições encontradas na literatura e divergência de resultados entre as fases desse estudo, observa-se que os efeitos da efedrina sobre a frequência cardíaca são variáveis.

Um dos principais risco da taquicardia é a isquemia do miocárdio, entretanto, no grupo efedrina, apesar de ocorrer elevação da frequência cardíaca na fase I, não houve aumento da concentração de troponina I, nem ocorrência de alterações eletrocardiográficas associadas à isquemia de miocárdio descritas por Metha et al (2013) como aumento no intervalo S-T ou arritmias.

A infusão contínua de dobutamina geralmente desencadeia aumento da frequência cardíaca, como observado por Dancker et al (2017), entretanto seus efeitos sobre a frequência cardíaca são inconstantes, conforme descrito por Schauvliege e Gasthuys (2013). No presente estudo não houve alteração na frequência cardíaca em nenhuma das fases, fato relacionado provavelmente a dose utilizada. Porém, dois animais da fase I do grupo dobutamina (n=7) apresentaram bradiarritmia sinusal durante o período de normotensão, ambos os únicos animais desta fase que necessitaram de incremento na dose até a taxa de infusão de 4µg/kg/min. Young et al. (1998) utilizando a dose de 4µg/kg/min relataram ocorrência de taquiarritmias supraventriculares em dois de seis animais tratados com dobutamina. As arritmias são ainda mais frequentes em doses mais elevadas como descrito por Swanson et al. (1985), que utilizaram taxa de infusão de até 10 µg/kg/min. Estas observações evidenciam que este fármaco deve ser iniciado na dose mais baixa, com incrementos gradativos se necessário, mantendo-se a mínima dose efetiva para evitar efeitos colaterais.

Além disso, para aumentar a contratilidade do miocárdio, elevando o débito cardíaco os inotrópicos aumentam o influxo de cálcio e a liberação intracelular desse íon, aumentando sua disponibilidade para despolarização da fibra cardíaca (EVANS, 1986). Não há relatos sobre os efeitos sistêmicos dessas alterações eletrolíticas frente ao uso de fármacos agonistas de receptores β_1 , porém, no

presente estudo, nas duas fases, houve redução significativa do cálcio ionizado apenas no grupo efedrina, entretanto, sem caracterizar hipocalcemia. Já o potássio apresentou redução significativa nos dois grupos durante as Fase I e II. Apesar desses íons estarem associados à contração cardíaca, não foi possível correlacionar claramente essas alterações com os efeitos dos fármacos utilizados, uma vez que o uso de Ringer com lactato para fluidoterapia de manutenção, pode ter influenciado nesses valores.

Também com o objetivo de avaliar os efeitos desses fármacos sobre o miocárdio, utilizou-se a troponina I, a qual tem sido utilizada como marcador de lesão cardíaca em equinos, principalmente em cavalos de corrida, e demonstrou que seus valores máximos são obtidos de 4 a 6 horas após a injúria no miocárdio (ROSSI et al, 2018). Nesse estudo as amostras após anestesia foram coletadas 4 horas após o término das infusões contínuas, com objetivo de avaliar o momento de pico desse biomarcador e mesmo nesse momento os valores obtidos estão dentro dos valores de normalidade encontrados por Slack et al (2012) em cavalos de corrida hígidos, que foram de até 0,06ng/mL. Slack et al (2012) e Rossi et al (2018) relatam a falta de padronização entre os métodos de análise e consequentemente grande intervalo de normalidade relatado para essa espécie na literatura. Entretanto, nesse estudo comparou-se o valor basal desse biomarcador com sua concentração obtida 4 horas após o tratamento de hipotensão, aumentando a confiabilidade ao afirmar que não houve elevação dos níveis séricos de Troponina I em nenhum dos dois grupos experimentais, demonstrando que ambos os protocolos utilizados não promovem lesão no miocárdio.

Outro efeito deletério dos fármacos simpatomiméticos é o risco de hipertensão pulmonar, nesse estudo o grupo efedrina não alterou

significativamente a PAP, corroborando com o descrito por Grandy et al. (1989) e Fantoni et al. (2013). No grupo dobutamina, apesar de não elevar a PAP e manter seus valores dentro da normalidade, divergindo dos achados de Briganti et al. (2015) e Dancker et al (2017), observou-se aumento da Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (PoAP), com Talvo e Tpós maiores que T0 e significativamente superior ao grupo efedrina nesses mesmos tempos. A pressão na artéria pulmonar (PAP) é a pressão necessária na artéria pulmonar para transportar o sangue até o pulmão e sofre influência da função pulmonar, uma vez que depende também da resistência dos capilares pulmonares. Sua elevação pode ser atribuída à acidose, ventilação com pressão positiva, sepse, dentre outras causas de vasoconstrição arterial pulmonar (BONAGURA; MUIR,1991). Porém, segundo Simonneau, et al (2013) e Lamni et al (2018), em humanos a PoAP é um parâmetro de grande relevância no diagnóstico de hipertensão pulmonar, e nesse estudo os animais do grupo dobutamina apresentaram o valor médio de 10 mmHg em Talvo e 14 mmHg em Tpós, superior ao valor normal para espécie de 8mmHg descrito por Robinson (1991), essa elevação em animais hígidos não caracterizou um problema, porém em animais com choque séptico, ou outras afecções que gerem hipertensão pulmonar, pode ser muito deletério.

A pressão venosa central (PVC) indica a pressão luminal da veia cava intratorácica e é determinada pelo retorno venoso e débito cardíaco, assim pode estar reduzida devido à hipovolemia e vasodilatação induzida pela anestesia (HASKINS, 2015). Seu valor de referência em equinos posicionados em decúbito dorsal é entre 5 e 10 cmH₂O (RIEBOLD et al., 1989). Neste estudo os valores de PVC foram inferiores aos valores de referência, inclusive aos encontrados por Rasis et al. (2000) em animais anestesiados com isoflurano. Uma vez que não

houve perda sanguínea e os animais apresentavam-se hígidos e hidratados ao exame pré-anestésico, atribui-se a baixa PVC provavelmente à vasodilatação, porém nenhum dos tratamentos elevou significativamente este parâmetro mesmo com fluidoterapia de manutenção na taxa de 10ml/Kg/h, assim como ocorreu no grupo efedrina de Marchioni (2003).

O principal objetivo do tratamento da hipotensão arterial é a melhora na perfusão tecidual, porém a pressão arterial média é resultante da resistência vascular sistêmica (RVS) e do débito cardíaco (DC), e pode se elevar pelo aumento da RVS mesmo com queda do DC, sendo que nesse caso a perfusão periférica encontra-se prejudicada, apesar da pressão arterial ser adequada (DAUNT, 1990; KEEGAN; GREENE, 1994; FANTONI et al., 2013). O débito cardíaco (DC), volume de sangue bombeado por minuto, ainda é produto da FC e volume sistólico (VS) (BONAGURA; MUIR, 1991). Para manutenção da perfusão periférica é desejável que o tratamento da hipotensão cause elevação do débito cardíaco, principalmente por incremento do volume sistólico. Ambos os grupos elevaram o débito cardíaco, conseqüentemente o índice cardíaco, porém apenas o grupo dobutamina elevou significativamente o volume sistólico.

A elevação do DC e VS eram esperados no grupo dobutamina, uma vez que esse fármaco é um inotrópico positivo, cuja mistura racêmica possui o enantiômero-, com efeitos predominantes em α_1 , causando aumento da força de contração e vasoconstrição, e o enantiômero+ age principalmente em β_1 , β_2 , produzindo cronotropismo e inotropismo positivo, pode gerar, também, vasodilatação, mas normalmente os efeitos em β_2 e α_1 se equivalem, mantendo a resistência vascular sistêmica (RUFFOLO e MESSICK, 1985; SCHAUVLIEGE; GASTHUYS, 2013). Esses efeitos farmacológicos corroboram com os achados de

Dyson e Pascoe (1990) e Dancker et al (2017) em doses baixas e média, que relatam aumento do débito cardíaco sem alterações na RVS. Porém, no presente estudo houve elevação da resistência vascular sistêmica, que não se manteve ao longo do tempo, uma vez que apenas Talvo diferiu de T0, mas sugere que os efeitos desse fármaco em receptores α_1 podem ser significativos e superiores ao efeito em receptores β_2 , conforme discutido por Vries et al (2009) ao observarem aumento da pressão arterial sem elevação do índice cardíaco em cavalos tratados com dobutamina.

Dancker et al (2017) já demonstraram que o uso da dobutamina em doses de 0,5, 1 e 3 $\mu\text{g/kg/min}$ é efetivo para aumentar a pressão arterial, débito cardíaco e consequentemente o fluxo sanguíneo na microvascularização intestinal, avaliada por espectroscopia em cavalos anestesiados. Nesse mesmo estudo o uso de fármacos de ação predominante em receptores α_1 , como a fenilefrina e norepinefrina demonstraram que apesar de elevarem a pressão arterial, não aumentam o débito cardíaco e pioram a perfusão tecidual. O presente estudo, teve como objetivo comparar a dobutamina com um fármaco de ação mista, a efedrina, e avaliar se a ação equilibrada em receptores α_1 e β_1 , não promoveriam melhores resultados ao tratar a hipotensão devido à vasodilatação causada pelo isoflurano.

A efedrina, conforme esperado, aumentou significativamente débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica, corroborando com os achados de Fantoni et al. (2013) e demonstrando que no protocolo utilizado não há predomínio de ação em α_1 como citado por Ida et al. (2010) em altas doses, uma vez que o débito cardíaco também aumentou. Assim, ambos os tratamentos elevaram a pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica, sendo este último parâmetro

elevado de forma mais duradoura, no grupo efedrina, corroborando com a literatura.

Para avaliação da perfusão tecidual utilizou-se o lactato sérico, o qual não diferiu entre tempos, nem entre grupo, inferindo-se que mesmo havendo aumento na resistência vascular periférica nos dois grupos, a perfusão tecidual não foi prejudicada, uma vez que esse indicador não se elevou. Além do lactato e métodos diretos para determinação da perfusão periférica, a mensuração da saturação de oxigênio de sangue venoso misto (SvO_2) pode ser um parâmetro para avaliação indireta da oxigenação tecidual, assim como o índice de transporte de oxigênio (IDO_2) (GOLDMAN et al., 1968; REINHART et al., 2004).

O Conteúdo Arterial de Oxigênio (CaO_2), não diferiu entre grupos, nem entre tempos, porém uma vez que os dois tratamentos elevaram o índice cardíaco, o Índice de Transporte de Oxigênio se elevou significativamente em ambos os grupos, outros indicadores da perfusão tecidual como SvO_2 e TEO_2 também aumentaram nos dois grupos experimentais, corroborando com os resultados da avaliação de lactato sérico e com os achados de Loughran et al. (2016), Dancker et al (2017) que constataram melhora na perfusão tecidual após a infusão de dobutamina e Grandy et al. (1989), utilizando efedrina em *bolus*, Lee et al. (2002) que administraram 2 *bolus* seguidos de efedrina e Fantoni et al. (2013) que avaliaram infusão contínua de efedrina, e demonstraram melhora em indicadores da perfusão tecidual.

Uma vez que ambos os tratamentos foram efetivos para reestabelecer a pressão arterial durante a anestesia geral, a avaliação da perfusão tecidual seria um dos fatores mais importantes a serem considerados neste estudo, uma vez que a despeito do incremento hemodinâmico, o uso de fármacos vasoativos pode estar

associado a deterioração da perfusão. Assim sendo, foram analisados diversos indicadores de perfusão tecidual, como o lactato, SvO₂, TEO₂. Porém, como fator limitante, não foram utilizadas avaliações diretas da perfusão tecidual como espectroscopia ou imagem espectral por polarização ortogonal (OPS), que fazem uma análise qualitativa e quantitativa da microcirculação. Estas sim, poderiam determinar mais precisamente qual tratamento promove melhora na perfusão tecidual, assim como utilizado por Dancker et al (2017), que ao compararem fenilefrina, norepinefrina e dobutamina, verificaram que não obstante o aumento da pressão arterial, apenas a dobutamina efetivamente melhorou a perfusão intestinal.

8. CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados obtidos, conclui-se que ambos os fármacos são efetivos para o tratamento da hipotensão em equinos anestesiados com isoflurano, elevando o índice cardíaco e melhorando marcadores da perfusão periférica. Além disso nenhum tratamento demonstrou efeitos adversos graves, nem evidenciou lesão em miocárdio, demonstrando-se seguros. A efedrina em infusão contínua manteve seu efeito ao longo de todo período experimental, não ocorrendo taquifilaxia, assim, mostrou-se uma forma de administração viável e efetiva para utilização desse fármaco.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APPLE, F.S.; MURAKAMI, M.M.; CHRISTENSON, R.H.; CAMPBELL, J.L.; MILLER, C.L.; HOCK, K.G.; SCOTT, M.G. Analytical performance of the i-STAT cardiac troponin I assay. **Clinica Chimica Acta**, v. 345, p. 123–127, 2004.

AXELROD, J. Studies on Sympathomimetic Amines. I. The Biotransformation and Physiological Disposition of l-ephedrine and Inorephedrine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 109, n. 1, p. 62-73, 1953.

- BIDWELL, L. A.; BRAMLAGE, L. R.; ROOD, W. A. Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice – a retrospective case series. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, n. 1, p. 23-30, 2007.
- BONAGURA, J. D.; MUIR, W. W. The cardiovascular system. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia**: monitoring and emergency therapy. 2ª edição. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. p. 39-104.
- BRIGANTI, A.; PORTELA, D. A.; GRASSO, S.; SGORBINI, M.; TAYARI, H.; BASSINI, J. R.; VITALE, V.; ROMANO, M. S.; CROVACE, A.; BREGHI, G.; STAFFIERI, F. Accuracy of different oxygenation indices in estimating intrapulmonary shunting at increasing infusion rates of dobutamine in horses under general anaesthesia. **The Veterinary Journal**, v. 204, n. 3, p. 351-356, 2015.
- BRODBELT, D. C.; BLISSITT, K. J.; HAMMOND, R. A.; NEATH, P. J.; YOUNG, L. E.; PFEIFFER, D. U.; WOOD, J. L. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 5, p. 365-73, 2008.
- CARMONA, M. J. C.; SLULLITEL, A. Monitorização em anestesia. In: YAMASHITA, A. M.; TAKAOKA, F.; AULER JR., J. O. C.; IWATA, N. M. **Anestesiologia**: Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo. São Paulo: Ateneu, 2001. p. 137-169.
- CHEN, H. C.; SINCLAIR, M. D.; DYSON, D. H. Use of ephedrine and dopamine in dogs for the management of hypotension in routine clinical cases under isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 5, p. 301-311, 2007.
- CORNICK-SEAHORN, J. Anesthesia of the critically ill equine patient. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v.20, n. 1, p. 127-149, 2004.
- DANCKER, C.; HOPSTER, K.; ROHN, K.; KÄSTNER, S.B. Effects of dobutamine, dopamine, phenylephrine and noradrenaline on systemic haemodynamics and intestinal perfusion in isoflurane anaesthetised horses. **Equine Veterinary Journal**, v.0, p.1-7, 2017.
- DAUNT, D. A. Supportive therapy in the anesthetized horse. **Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, v. 6, n. 3, p. 557-574, 1990.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; CARLET, J. M.; BION, J.; PARKER, M. M.; JAESCHKE, R.; REINHART, K.; ANGUS, D. C.; BRUN-BUISSON, C.; BEALE, R.; CALANDRA, T.; DHAINAUT, J. F.; GERLACH, H.; HARVEY, M.; MARINI, J. J.; MARSHALL, J.; RANIERI, M.; RAMSAY, G.; SEVRANSKY, J.; THOMPSON, B. T.; TOWNSEND, S.; VENDER, J. S.; ZIMMERMAN, J. L.; VINCENT, J. L. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Med**, v. 34, n. 1, p.17-60, 2008.

DUGDALE, A. H. A.; TAYLOR, P. M. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 3, p. 242-255, 2016.

DUKE, T.; FILZEK, U.; READ, M. R.; FERGUSON, J. G. Clinical observations surrounding an increased incidence of post-anesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n.2, p. 122-127, 2006.

DURONGPHONGTORN, S.; MCDONELL, W.N.; KERR, C.L.; NETO, F.J.; MIRAKHUR, K.K.; Comparison of hemodynamic, clinicopathologic, and gastrointestinal motility effects and recovery characteristics of anesthesia with isoflurane and halothane in horses undergoing arthroscopic surgery. **American Journal Of Veterinary Research**, v. 67, n.1, p. 32-42, 2006.

DYSON, D. H.; PASCOE, P. J. Influence of preinduction methoxamine, lactated Ringer solution, or hypertonic saline solution infusion or postinduction dobutamine infusion on anesthetic-induced hypotension in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 1, p. 17-21, 1990.

EVANS, D. B. Modulation of cAMP: mechanism for positive inotropic action. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 8, s. 9, S22–9, 1986.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos inalatórios. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 103-113.

FANTONI, D. T.; MARCHIONI, G. G.; IDA, K. K.; BELO, J. N. B.; ZOPPA, A. L. V.; SILVA, L. C. L. C.; AMBRÓSIO, A. M. Effect of ephedrine and phenylephrine on cardiopulmonar parameters in horses undergoing elective surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 40, p. 367-374, 2013.

FIDDIAN-GREEN, R. G. Association between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 21, n. 2, p. 103-107, 1993.

GOLDMAN, R. H.; KLUGHAUPT, M.; METCALF, T.; SPIVAK, A. P.; HARRISON, D. C. Measurement of central venous oxygen saturation in patients with myocardial infarction. **Circulation**, v. 38, n. 5, p. 941-946, 1968.

GRANDY, J. L.; HODGSON, D. S.; DUNLOP, C. J.; CHAPMAN, P.L.; HEATH, T.B. Cardiopulmonary effects of ephedrine in halothane-anesthetized horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 4, p. 389-96, dezembro, 1989.

HASKINS, S. C. Monitoring Anesthetized Patients. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J., GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 5ª edição. Iowa: John Wiley & Sons, 2015. p. 86-113.

HELLYER, P. W.; WAGNER, A. E.; MAMA, K. R.; GAYNOR, J. S. The effects of dobutamine and ephedrine on packed cell volume, total protein, heart rate, and blood pressure in anaesthetized horses. **Journal of Veterinary Pharmacological Therapy**, v. 21, p. 497-499, 1998.

HOLT, J. P.; RHODE, E. A.; KINES, H. Ventricular volumes and body weight in mammals. **The American Journal of Physiology**, v. 215, n. 3, p. 704-715, 1968.

IDA, K. K.; IBIAPINA, B. T.; AMBRÓSIO, A. M. Fármacos vasoativos empregados em equinos durante a anestesia inalatória: Revisão de Literatura. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 209-223, 2010.

JOHNSTON, G. M. Equine anaesthesia: HBLB workshop. Confidential enquiry into perioperative equine fatalities. **Equine Veterinary Journal**, v. 28, p. 10-14, 1996.

JOHNSTON, G. M.; TAYLOR, P. M.; HOLMES, M. A.; WOOD, J. L. N. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities: preliminary results. **Equine Veterinary Journal**, v. 27, n. 3, p. 193-200, 1995.

- JOHNSTON, G.; EASTMENT, J.; WOOD, J.; TAYLOR, P. M. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of phases 1 and 2. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 159-170, 2002.
- KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Equine anesthesia: blood pressure and monitoring. **Equine Practice**, v. 16, n. 7, p. 26-33, 1994.
- KULKARNI, K.R.; NAIK,A.G.; DESHPANDE, S.G. Evaluation of antihypotensive techniques for cesarean section under spinal anesthesia: Rapid crystalloid hydration versus intravenous ephedrine. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 10, n. 3, 2016.
- LAMMI, M.R.; SAKETKOO, L.A.; GORDON, J.K.; STEEN, V.D. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. **Pulmonary Circulation**, v. 8, n. 2, p. 1-7, 2018.
- LEE, Y. H. L.; CLARKE, K. W.; ALIBHAI, H. I. K.; SONG, D. Y. The effects of ephedrine on intramuscular blood flow and other cardiopulmonary parameters in halothane-anesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.29, n. 4, p. 171-181, outubro, 2002.
- LI, G.; WARNER, M.; LANG, B.H.; HUANG, L.; SUN, L.S. Epidemiology of Anesthesia-related Mortality in the United States, 1999–2005. *Anesthesiology*, v. 110, n. 4, p. 759-765, 2009.
- LINTON, R. A.; YOUNG, L. E.; MARLIN, D. J.; BLISSITT, K. J.; BREARLEY, J. C.; JONAS, M. M.; O'BRIEN, T. K.; LINTON, N. W.; BAND, D. M.; HOLLINGWORTH, C.; JONES, R. S. Cardiac output measured by lithium dilution, thermodilution, and transesophageal Doppler echocardiography in anesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 7, p. 731-737, 2000.
- LOUGHRAN, C. M.; RAISIS, A. L.; HOSGOOD, G. SECOMBE, C. J.; LESTER, G. D. The effect of dobutamine and bolus crystalloid fluids on the cardiovascular function of isoflurane-anaesthetised horses. **Equine Veterinary Journal**, p. 1-6, 2016.

MARCHIONI, G.G. **Comparação dos efeitos hemodinâmicos da efedrina ou da fenilefrina em equinos anestesiados com isofluorano**. 2003. 122f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MEHTA, S.; GRANTON, J.; GORDON, A.C.; COOK, D.J.; LAPINSKY, S.; NEWTON, G.; BANDAYREL, K.; LITTLE, A.; SIAU, C.; AYERS, D.; SINGER, J.; LEE, T.C.K.; WALLEY, K.R.; STORMS, M.; COOPER, D.J.; HOLMES, C.L.; HEBERT, P.; PRESNEILL, J.; RUSSELL, J.A. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine, **Critical Care**, v. 17, n. 3, p. 1-10, 2013

MORRILL, P. Pharmacotherapeutics of positive inotropes. **AORN Journal**, v. 71, n. 1, p. 171-185, janeiro, 2000.

MURRELL, J.C. Adrenergic Agents. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J., GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 5ª edição. Iowa: John Wiley & Sons, 2015. p. 183-195.

NICHOLSON, J. D. The metabolism of *l*-ephedrine in ponies. **Archives Internacionales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 188, n. 2, p. 375-386, dezembro, 1970.

O'BRIEN, P.J.; LANDT, Y.; LADENSON, J.H.. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. **Clinical Chemistry**, v. 1997;43:3, p. 2333–2338, 1997.

OKORIE, O. N.; DELLINGER, P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target **Critical Care Clinics**, v. 27, n. 2, p. 299-326, 2011.

RAISIS, A. L. Skeletal muscle blood flow in anaesthetized horses. Part I: measurement techniques. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 6, p. 324-330, 2005.

RAISIS, A. L.; YOUNG, L. E.; BLISSITT, K. J.; BREARLEY, J. C.; MEIRE, H. B.; TAYLOR, P. M.; LEKEUX, P. A comparison of the haemodynamic effects of isoflurane and halothane anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 32, n. 4, p. 318-326, 2000.

REINHART, K.; KUHN, H. J.; HARTOG, C.; BREDLE, D. L. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. **Intensive Care Medicine**, v. 30, p. 1572-1578, 2004.

RIEBOLD, T. W. Monitoring equine anesthesia. In: Turner, A. S. **Veterinary Clinics of North America; Equine Practice**. Philadelphia: WB Saunders, 1990. p. 607-624.

ROBINSON, N. E. The respiratory system. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. ROSSI, T.M.; KAVSAK, P.A.; MAXIE, M.G.; PEARL, D.L.; PYLE, W.G.; PHYSICK-SHEARD, P.W. Analytical validation of cardiac troponin I assays in horses. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 30, n. 2, p. 226–232, 2018.

RUFFOLO Jr., R.R.; MESSICK, K. Systemic hemodynamic effects of dopamine, (+)-dobutamine and the (+)- and (-)-enantiomers of dobutamine in anesthetized normotensive rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 109, p. 173-181, 1985.

RUFFOLO, R. R.; YADEN, E. L. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 224, n. 1 p. 46-50, 1983.

SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUY, F. Drugs for Cardiovascular Support in Anesthetized Horses. **The Veterinary Clinics oh North America. Equine Practice**, v. 29, n. 1, p. 19-49, 2013.

SHOEMAKER, W. C. Diagnosis and treatment of the shock syndromes. In: SHOEMAKER, W. C.; AYRES, S.; GRENVIK, A.; HOLBROOK, P. **Textbook of critical care**. Philadelphia: W.B. SaundersCompany, 1995. p. 85-102.

SIMONNEAU, G.; GATZOULIS, M.A.; ADATIA, I.; CELERMAJER, D.; DENTON, C.; GHOFrani, A.; SANCHEZ, M.A.G.; KUMAR, R.K.; LANDZBERG, M.; MACHADO, R.F.; OLSCHESKI, H.; ROBBINS, I.M.; SOUZA, R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 25. Suppl. D, p. d34-d41, 2013.

SLACK, J.; BOSTON, R.C.; SOMA, L.; REEF, V.B.; Cardiac troponin I in racing standardbreds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 1202–1208, 2012.

STOELTING, R. K. "Sympathomimetics". In: STOELTING, R. K. **Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice**. 3ª edição. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. p. 260.

SWANSON, C. R.; MUIR, W. W.; BEDNARSKI, R. M.; SKARDA, R. T.; HUBBELL, J. A. E. Hemodynamic responses in halothane anesthetized horses given infusions of dopamine or dobutamine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 2, p. 365-370, 1985.

TAKASAKI, K.; URABE, M.; YAMAMOTO, R. Tachyphylaxis of indirectly acting sympathomimetic amines. II. Recovery of tyramine tachyphylaxis and crossed tachyphylaxis between tyramine and other indirectly acting sympathomimetic amines in dogs. **The Kurume Medical Journal**, v. 19, n. 1, p. 11–22, 1972.

TAVANAEIMANESH, H.; DEZFOULI, M. R. M.; VAJHI, A.; ROSTAM, A.; AKBARINEJAD, V.; SADEGHIAN CHALESHTORI, S.; CORLEY, K. T. T. The effect of 7.2% hypertonic saline solution on echocardiographic parameters of healthy horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 6, p. 741-744, 2015.

THYGESEN, K.; MAIR, J.; KATUS, H.; PLEBANI, M.; VENGE, P.; COLLINSON, P.; LINDAHL, B.; GIANNITSIS, E.; HASIN, Y.; GALVANI, M.; TUBARO, M.; ALPER, T. J.S.; BIASUCCI, L.M.; KOENIG, W.; MUELLER, C.; HUBER, K.; HAMM, C.; JAFFE, A.S. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. **European Heart Journal**, v. 31, p. 2010;31:22197–2204, 2010.

TRIM, C. M. Monitoring during anaesthesia: techniques and interpretation. **Equine Veterinary Education**, v. 10, n. 4, p. 207-218, 1998.

VEKENS, N.V.D; DECLOEDT, A.; VEN, S.; DE CLERCQ, D.; LOON, G.V. Cardiac Troponin I as Compared to Troponin T for the Detection of Myocardial Damage in Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 348-354, 2015.

VITAL, M. A. B. F.; ACCO, A. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Veterinária**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 81-96.

VRIES, A.; BREARLEY, J. C.; TAYLOR, P. M. Effects of dobutamine on cardiac index and arterial blood pressure in isoflurane-anaesthetized horses under clinical

conditions. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 353-358, 2009.

WAGNER, A. E. Complications in Equine Anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.24, n. 3. p.735–752, 2009.

WOHLFENDER, F. D.; DOHERR, M. G.; DRIESSEN, B.; JOHNSTON, G.M.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 1, p. 65-71, 2015.

YOUNG, L. E.; BLISSITT, K. J.; CLUTTON, R. E.; MOLONY, V. Temporal effects of an infusion of dobutamine hydrochloride in horses anaesthetised with halothane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 8, p. 1027-1032, 1998.