

PAULA FINKENSIEPER PACHECO



**ASSOCIAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTONÔMICA
CARDIOVASCULAR DIABÉTICA E A OCORRÊNCIA
DE HIPOTENSÃO ARTERIAL EM CÃES NO PERÍODO
PERIOPERATÓRIO**



FMVZ USP

2019

PAULA FINKENSIEPER PACHECO

Associação entre neuropatia autonômica cardiovascular diabética e a ocorrência de hipotensão arterial em cães no período perioperatório

Tese 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 de título de Doutor em Ciências.

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof^a. Dr^a. Silvia Renata Gaido Cortopassi

São Paulo
2019

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. 3852
FMVZ

Pacheco, Paula Finkensieper
Associação entre neuropatia autonômica cardiovascular diabética e a ocorrência de hipotensão arterial em cães no período perioperatório / Paula Finkensieper Pacheco. – 2019.
100 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2019.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Cães. 2. Diabetes mellitus. 3. Anestesia. 4. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética. 5. Hipotensão arterial. I. Título.



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "CORRELAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA E A OCORRÊNCIA DE HIPOTENSÃO ARTERIAL EM CÃES NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO", protocolada sob o CEUA nº 9344170515 (ID 002021), sob a responsabilidade de **Silvia Renata Gaido Cortopassi** e equipe; *Silvia R Gaido Cortopassi* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 11/02/2016.

We certify that the proposal "CORRELATION BETWEEN AUTONOMIC NEUROPATHY DIABETIC CARDIOVASCULAR AND THE OCCURRENCE HYPOTENSION BLOOD IN DOGS IN THE PERIOD PERIOPERATIVE", utilizing 60 Dogs (60 females), protocol number CEUA 9344170515 (ID 002021), under the responsibility of **Silvia Renata Gaido Cortopassi** and team; *Silvia R Gaido Cortopassi* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 02/11/2016.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa](#)

Vigência da Proposta: de [08/2015](#) a [12/2015](#)

Área: [Anestesiologia](#)

Origem:

Espécie: [Cães](#)

sexo: [Fêmeas](#)

idade: [a](#)

N: [60](#)

Linhagem: [Diversas raças](#)

Peso: [a](#)

Local do experimento:

São Paulo, 12 de setembro de 2019

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

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo



Ilmo(a). Sr(a).

Responsável: Silvia Renata Gaido Cortopassi

Área: Anestesiologia

Título da proposta: "CORRELAÇÃO ENTRE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA E A OCORRÊNCIA DE HIPOTENSÃO ARTERIAL EM CÃES NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO".

Parecer Consubstanciado da Comissão de Ética no Uso de Animais FMVZ (ID 005102)

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** a Emenda (versão de 12/setembro/2019) da proposta acima referenciada.

Resumo apresentado pelo pesquisador: "Inclusão da Pós-graduanda Paula Finkensieper Pacheco, uma vez que, quando o projeto foi submetido, ela ainda não havia entrado no Doutorado. O projeto em questão foi sua tese de Doutorado e a inclusão de seu nome faz-se necessário no certificado CEUA para depósito junto ao Serviço de Pós-graduação."

Comentário da CEUA: "Tendo em vista que a doutoranda não havia sido incluída no formulário inicial, já que não estava matriculada junto ao Programa de Pós-Graduação naquela ocasião, a pesquisadora solicita a inclusão da aluna por se tratar da Tese da referida aluna."

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

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Finkesieper Pacheco, Paula

Título: Associação entre neuropatia autonômica cardiovascular diabética e a ocorrência de hipotensão arterial em cães no período perioperatório

Tese 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 de título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda equipe do Serviço de Anestesiologia:
Prof^a Aline Ambrósio, Prof^a Denise Fantoni, Prof^a Silvia Cortopassi,
Geni Cristina, Patrícia Flôr, Jesus dos Anjos e Otávio Rodrigues

A todos do Serviço de Oftalmologia, principalmente,
Prof^a Aline Bolzan, Dra Angélica Safatle e Juliana Jorge.

Aos meus pais Valéria e Mauricio, ao meu irmão Rafael;
À minha companheira Viviane Galeazzi,
vocês foram fundamentais para
a realização deste projeto!

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas, ao tocar uma alma humana, seja apenas
outra alma humana” (Carl Jung)

AGRADECIMENTOS

Há dez anos estava iniciando meu primeiro mês de estágio na FMVZ-USP. Lembro até hoje, insegura, para não dizer apavorada, não conhecia a cidade e nem ninguém, e estava ali, naquele lugar de “pessoas esnobes”, era o que tinha ouvido! No primeiro dia, era tanta informação que cheguei em casa com a certeza que não conseguiria completar o mês viva! Minha mãe, com a calma de quem me conhece só de olhar, com todo seu otimismo e bom humor matinal irritante falou que eu ia adorar, que era questão de tempo, pouco tempo... e mais uma vez ela tinha razão! O mês passou voando, não quis ir embora, fiquei mais 30 dias, depois mais 30... e estou até hoje! No lugar de pessoas “esnobes”, conheci minhas amigas da vida, minhas parceiras, tenho a certeza de que posso contar com elas para qualquer coisa! Trilhamos esses anos juntas, tornaram-se mães incríveis, não esperaria menos, são pessoas sensacionais que trabalham com o único objetivo de fazer o melhor aos animais. Conheci minha orientadora, nunca imaginei que aquela pessoa que tanto admirava dos livros e artigos, se tornaria minha professora tão querida, amiga e uma mãe. O lugar aterrorizante virou minha casa, onde eu me sinto feliz, confortável, acolhida! Aprendi muito com pessoas maravilhosas, professores, funcionários, enfermeiros, residentes, alunos, estagiários. Tenho uma gratidão enorme não só pelo conhecimento que me proporcionaram, impagável, mas por fazerem parte da minha vida. A amizade, afeto, atenção que recebi ao longo dos anos, ficarão para sempre. São tantos amigos, que resolvi não citar nomes, mas fazer um agradecimento à instituição como um todo. A instituição que me fez uma pessoa melhor, que me ensinou, me presenteou com amigos e filhos de quatro patas, onde conheci o amor da minha vida! Não consigo pensar numa despedida, e sim apenas em mais um encerramento de projeto, um até logo. E é claro, agradecer pela família maravilhosa, meus pais e meu irmão, que fazem tudo por mim. Meus exemplos de bondade e caráter, sem eles nada disso seria possível.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

PACHECO, P. F. Associação entre neuropatia autonômica cardiovascular diabética e a ocorrência de hipotensão arterial em cães no período perioperatório. [Association between diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and the occurrence of hypotension in dogs in the perioperative]. 2019. 100 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A diabetes mellitus é uma das principais causas da neuropatia autonômica cardiovascular em humanos, e está relacionada a instabilidade hemodinâmica durante a anestesia. Desta forma, objetivou-se avaliar a presença de complicações cardiovasculares e diagnosticar a presença desta neuropatia em cães diabéticos por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca. Foram incluídos no estudo 31 cães, entre 8 e 12 anos, sendo 17 diabéticos (GD) e 14 não portadores da afecção, considerados hígidos (GC). Todos os animais foram submetidos a análise da variabilidade da frequência cardíaca, por meio de software específico, durante 15 minutos após exame físico. Ato contínuo, os cães receberam o mesmo protocolo anestésico para cirurgia de facoemulsificação e os parâmetros cardiorrespiratórios foram registrados a cada 10 minutos até o término do procedimento cirúrgico. Os cães diabéticos apresentaram complicações cardiovasculares durante a anestesia, tais como, hipotensão e bradicardia. Diferença significativa foi encontrada na pressão arterial entre os grupos, onde 40% dos animais diabéticos necessitaram de fármacos vasotivos. Entretanto, não houve diferença nos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca avaliados pelo método linear (domínio do tempo e frequência) e não linear (entropia aproximada, índice cardiovagal e índice cardiosimpático). Desta forma, não podemos afirmar que a presença de instabilidade hemodinâmica observada nos cães diabéticos seja causada pela neuropatia autonômica cardiovascular.

Palavras-chave: Cães. Diabetes mellitus. Anestesia. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética. Hipotensão Arterial.

ABSTRACT

PACHECO, P. F. Association between diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and the occurrence of hypotension in dogs in the perioperative. [Associação entre neuropatia autonômica cardiovascular diabética e a ocorrência de hipotensão arterial em cães no período perioperatório]. 2019. 100 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Diabetes mellitus is one of the main causes of cardiovascular autonomic neuropathy in humans and is associated with hemodynamic instability during anesthesia. Therefore, the aim of this study was to evaluate cardiovascular complications and to attempt to diagnose this neuropathy in diabetic dogs by analyzing heart rate variability. 31 dogs aged from 8 to 12 years old were included in this study, out of which 17 were diabetic (diabetic group – DG) and 14 were considered healthy (control group – CG). The animals were submitted to a heart rate variability analysis with a specific software for 15 minutes after physical examination. Subsequently, all dogs received the same anesthetic protocol to undergo phacoemulsification surgery and cardiorespiratory parameters were recorded every 10 minutes up to the end of the surgical procedure. Diabetic dogs showed cardiovascular complications during anesthesia such as hypotension and bradycardia. A significant difference between groups was found in blood pressure, as 40% of diabetic dogs needed vasoactive drugs. However, there were no significant differences between groups in heart rate variability parameters obtained through both linear (time and frequency domains) and non-linear (approximate entropy, cardiac vagal index and cardiac sympathetic index) methods. Therefore, it was not possible to confirm that the hemodynamic instability seen in diabetic dogs is caused by cardiovascular autonomic neuropathy.

Key words: Dogs. Diabetes mellitus. Anesthesia. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Hypotension.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Formação de cetoácidos durante a cetoacidose diabética	24
Figura 2 -	Controle autônomo da frequência cardíaca	31
Figura 3 -	Fisiopatogenia da neuropatia autonômica diabética	34
Figura 4 -	Eletrocardiograma dividido em ondas (P, Q, R, S, T), segmentos entre as ondas (P-R e S-T) e intervalos, que consistem da combinação de ondas e segmentos (assim como os intervalos PR e QT)	36
Quadro 1 -	Descrição das variáveis mensuradas na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo	38
Figura 5 -	Gráfico de Lorentz (Pointcaré) representa método geométrico para análise da variabilidade da frequência cardíaca	42
Figura 6 -	Extração e identificação das ondas R do traçado eletrocardiográfico realizado pelo software InCardio	47
Figura 7 -	Histograma, representando o número total de intervalos RR, de onde são extraídos os índices SDNN, pNN50 e RMSSD	48
Figura 8 -	Gráfico de Lorenz, de onde são extraídos os índices do método não-linear	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices no domínio do tempo SDNN, pNN50 e RMSSD dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório	56
Gráfico 2 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices no domínio da frequência LF e HF dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório	56
Gráfico 3 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices no domínio da frequência LF/HF dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório	57
Gráfico 4 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices cardiovagal, cardiosimpático e entropia aproximada dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório	57
Gráfico 5 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação	58
Gráfico 6 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação	59
Gráfico 7 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (PAM), em mmHg, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação	60
Gráfico 8 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação	60
Gráfico 9 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da frequência respiratória (FR), em movimentos por minuto, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação	62
Gráfico 10 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da saturação periférica de oxihemoglobina no sangue periférico (SpO ₂) (%), dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação ..	62
Gráfico 11 -	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO ₂) (%), dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação	63

Gráfico 12 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da concentração expirada de isoflurano (ISO_{exp}) (%) dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios, respectivos desvios padrão e valores de p dos índices SDNN, pNN50, RMSSD, LF, HF, LF/HF, CVI, CSI, ApEn avaliados no período pré-operatório	55
Tabela 2 - Valores médios, respectivos desvios padrão da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) durante os momentos de avaliação nos grupos controle (GC) e grupo diabético (GD)	61
Tabela 3 - Valores médios, respectivos desvios padrão da frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxihemoglobina no sangue periférico (SpO ₂), concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO ₂) e concentração expirada de isoflurano (ISO _{exp}) durante os momentos de avaliação nos grupos controle (GC) e grupo diabético (GD)	64

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A -	Características individuais dos animais pertencentes ao Grupo Controle (GC)	78
Apêndice B -	Características individuais dos animais pertencentes ao Grupo Diabéticos (GD)	78
Apêndice C -	Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelos métodos lineares no domínio do tempo (SDNN, pNN50 e RMSSD) e domínio da frequência (LF, HF e LF/HF) mensurados no pré-operatório no Grupo Controle (GC)	79
Apêndice D -	Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelos métodos lineares no domínio do tempo (SDNN, pNN50 e RMSSD) e domínio da frequência (LF, HF e LF/HF) mensurados no pré-operatório no Grupo Diabéticos (GC)	80
Apêndice E -	Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelo método não linear (ApEn, CVI, CSI) mensurados no pré-operatório no Grupo Controle (GC)	81
Apêndice F -	Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelo método não linear (ApEn, CVI, CSI) mensurados no pré-operatório no Grupo Diabéticos (GD)	82
Apêndice G -	Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	83
Apêndice H -	Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	84
Apêndice I -	Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	85
Apêndice J -	Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	86
Apêndice K -	Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	87
Apêndice L -	Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	88

Apêndice M -	Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	89
Apêndice N -	Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	90
Apêndice O -	Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	91
Apêndice P -	Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	92
Apêndice Q -	Valores individuais, médias e desvio padrão da Saturação de oxigênio (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	93
Apêndice R -	Valores individuais, médias e desvio padrão da Saturação de oxigênio (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	94
Apêndice S -	Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	95
Apêndice T -	Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	96
Apêndice U -	Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração inspirada de isoflurano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	97
Apêndice V -	Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração inspirada de isoflurano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	98
Apêndice X -	Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração expirada de isoflurano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)	99
Apêndice Z -	Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração expirada de isoflurano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)	100

LISTA DE ABREVIATURA

ApEn: entropia aproximada
bpm: batimentos por minuto
Ca²⁺: cálcio
CAD: cetoacidose diabética
CSI: índice cardiosimpático
CVI: índice cardiovagal
DM: diabetes mellitus
ECG: eletrocardiograma
ETCO₂: tensão de dióxido de carbono no final da expiração
FC: frequência cardíaca
FR: frequência respiratória
GC: grupo controle
GD: grupo diabéticos
HF: high frequency
Hz: hertz
Iso_{exp}: isoflurano expirado
K⁺: potássio
LF: low frequency
ms: milissegundos
Na⁺: sódio
NAC: neuropatia autonômica cardiovascular
NPH: neutral protamine hagedorn
PAD: pressão arterial diastólica
PAI: pressão arterial invasiva
PAM: pressão arterial média
PARP: poliADP-ribose polimerase
PAS: pressão arterial sistólica
pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes
ROS: reactive oxygen species
SD: desvio padrão
SDANN: desvio padrão das medias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos
SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SNA: sistema nervoso autônomo
SpO₂: saturação periférica de oxihemoglobina
β-OHB: beta-hidroxibutirato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	DIABETES MELLITUS EM CÃES	20
2.2	CONSIDERAÇÕES ANESTÉSICAS NO PACIENTE DIABÉTICO	25
2.3	NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA	30
2.4	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	34
2.4.1	Métodos lineares	37
2.4.2	Métodos não-lineares	40
3.0	HIPÓTESE	43
4.0	OBJETIVO	44
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL	44
4.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	44
5.0	MATERIAL E MÉTODO	45
5.1	ANIMAIS	45
5.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	45
5.3	MENSURAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	47
5.4	PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	50
5.5	AVALIAÇÃO DURANTE O PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	51
5.5.1	Frequência e ritmo cardíaco	51

5.5.2	Oximetria de pulso	51
5.5.3	Concentrações inspiradas e expiradas de gases	51
5.5.4	Pressão arterial	52
5.5.5	Temperatura corpórea	52
5.6	INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA	52
5.6.1	Reposição volêmica	52
5.6.2	Manutenção da normotensão	52
5.6.3	Manutenção da normoglicemia	53
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
6.0	RESULTADOS	55
6.1	ANIMAIS	55
6.2	MENSURAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	55
6.3	AVALIAÇÃO DURANTE O PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	58
7.0	DISCUSSÃO	65
8.0	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE	78

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma endocrinopatia cada vez mais frequente na rotina clínica. Atualmente alguns fatores corroboram com o aumento da prevalência de diabetes em cães, tais como, maior sobrevivência e cuidados dos proprietários com os animais de companhia e capacidade de diagnóstico e conhecimento da doença por parte dos veterinários. O crescente número de animais nas grandes cidades, associado às condições de vida moderna, como o aumento de peso corporal, redução de atividade física e maior estresse psicológico, são fatores importantes implicados no aumento gradual na incidência de diabetes mellitus ao longo dos anos. Apesar do aumento da obesidade nos cães, diversos fatores genéticos, inflamatórios, hormonais e imunológicos podem estar associados ao surgimento da diabetes (MATTIN et al., 2014).

Caracterizada por sinais clínicos de poliúria, polidipsia e polifagia, a DM é definida por hiperglicemia persistente e glicosúria. Apesar da etiologia multifatorial, na maioria dos casos, os cães são dependentes de insulina, semelhante a diabetes mellitus tipo 1 em humanos (FELDMAN; NELSON, 2014). A DM promove diversas consequências resultantes de alterações micro e macrovasculares que levam a disfunções em diferentes órgãos. Dentre as complicações agudas, destaca-se a cetoacidose diabética (CAD) e a hipoglicemia. Dentre as complicações crônicas ressaltam-se a nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica e a neuropatia autonômica cardiovascular diabética (NAC) (NELSON; REUSCH, 2014).

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma das complicações mais importantes da diabetes em humanos, apesar de ser pouco entendida e reconhecida, causa significativo prejuízo ao sistema nervoso autônomo e está relacionada à morbimortalidade cardiovascular em indivíduos com a doença. Resulta em anormalidades no controle da frequência cardíaca e dinâmica vascular, principalmente em pacientes submetidos à anestesia (MASER; LENHARD, 2005; KUEHL; STEVENS, 2012). A literatura indica que a prevalência da neuropatia aumenta progressivamente com a idade, duração da diabetes e o controle glicêmico inadequado. A NAC é muitas vezes assintomática no início, porém alguns sinais de disfunção do sistema nervoso

autônomo, avaliados pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), podem estar presentes no momento do diagnóstico da doença (VINIK; ZIEGLER, 2007).

A VFC é um método simples e não invasivo que descreve oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) e avalia o comportamento do sistema nervoso autônomo. Para analisar a VFC, podem-se utilizar índices obtidos por meio de métodos lineares no domínio do tempo e da frequência e métodos não lineares. A redução da VFC tem sido apontada como forte indicador de alteração no sistema nervoso autônomo, mesmo antes da instalação das complicações crônicas da diabetes (TASK FORCE, 1996).

Como a anestesia tem efeito marcante na função autonômica, sua interação com a neuropatia cardiovascular diabética pode resultar em instabilidade hemodinâmica durante a cirurgia. Em pacientes diabéticos humanos submetidos a anestesia geral foram observados bradicardia e hipotensão e maior necessidade de fármacos vasoativos (KADOI, 2010). Estudo utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca no pré-operatório, demonstrou correlação positiva entre sua diminuição e a presença de hipotensão arterial durante anestesia (HANSS et al., 2008). Outros autores também relataram instabilidade hemodinâmica em cães diabéticos durante procedimento cirúrgico oftalmológico, principalmente bradicardia e hipotensão (OLIVER et al., 2010; PACHECO et al., 2018).

Tendo em vista que há pouca informação sobre neuropatia autonômica cardiovascular em cães, o presente estudo tem como objetivo avaliar a instabilidade hemodinâmica dos cães diabéticos submetidos a anestesia geral e correlacionar a presença de neuropatia autonômica cardiovascular por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS EM CÃES

A principal função fisiológica do pâncreas endócrino é atuar em conjunto com outros mecanismos na manutenção da glicemia. É composto pelas ilhotas de Langerhans, descritas inicialmente em 1869 por Paul Langerhans. Histologicamente são divididas em quatro subtipos celulares: células alfa, beta, delta e PP. Cada subtipo é responsável pela secreção de um dado hormônio em particular. As células beta são responsáveis pela secreção de insulina, o único hormônio hipoglicemiante, imprescindível para o metabolismo energético (NELSON, 2010).

A diabetes mellitus (DM) é doença crônica sistêmica decorrente da deficiência relativa ou absoluta de insulina. De maneira geral, diversos fatores predispõem ao desenvolvimento da doença, sendo os mais importantes insulite imunomediada, pancreatite, obesidade, antagonismos hormonais (excesso de cortisol, progestágenos e hormônio de crescimento), fármacos (glicocorticoides), hiperlipidemia, amiloidose nas ilhotas pancreáticas e predisposição genética (FELDMAN; NELSON, 2004). Anormalidades histológicas pancreáticas frequentes nos cães diabéticos incluem, a redução no número e tamanho das ilhotas, diminuição das células beta, com maior vacuolização e degeneração. Apesar da etiologia multifatorial, todos são dependentes de insulina no momento do diagnóstico (NELSON; REUSCH, 2014). Uma variante gestacional também pode ocorrer nesta espécie, sendo três vezes mais comum em fêmeas quando comparados aos machos, e deve-se predominantemente à produção da secreção do hormônio de crescimento pela progesterona (NELSON, 2010).

A DM nos cães geralmente desenvolve-se entre 5 e 9 anos de idade (FALL et al., 2007). A forma mais comum da DM nesta espécie assemelha-se a do tipo 1 nos seres humanos, onde ocorre perda da função das células beta levando a hipoinsulinemia e hiperglicemia. Uma vez estabelecida a deficiência absoluta ou relativa da liberação de insulina, ocorre redução na utilização tecidual de glicose, aminoácidos e ácidos graxos. O fígado acelera os processos de glicogenólise e gliconeogênese, gerando excesso de glicose no sangue.

Quando as concentrações plasmáticas de glicose excedem a capacidade de reabsorção renal, ocorre glicosúria e diurese osmótica e, conseqüentemente, poliúria e polidipsia compensatórias (geralmente quando a glicemia varia entre 180 a 220 mg/dL) (FELDMAN; NELSON, 2004). O centro da sede, localizado no hipotálamo, é ativado quando detecta aumento da osmolaridade do líquido cefalorraquidiano e/ou, quando recebe estímulos aferentes dos barorreceptores pulmonares, atriais, aórticos, carotídeos e renais em situações de hipovolemia levando a polidipsia na tentativa de prevenir a desidratação (NELSON; REUSCH, 2014).

Apesar da hiperglicemia, a reduzida utilização de glicose pelos tecidos periféricos leva o organismo a ativar vias catabólicas, como se estivesse em jejum prolongado. A insulina suprime o sistema lipase hormônio sensível e, frente a sua redução, ocorre acentuada lipólise, gerando ácidos graxos livres e glicerol. Além disso, a insulina também apresenta efeito anabólico sobre a musculatura e na sua ausência ocorre catabolismo de proteínas. Esta lipólise e proteólise associados à glicosúria são responsáveis pela perda de peso dos pacientes. A insulina é um importante regulador e ativador do centro da saciedade e, na sua ausência associado ao processo catabólico, ocorre um estímulo a polifagia. Os sinais clínicos iniciais incluem poliúria, polidipsia, aumento do apetite e perda de peso (MCANULTY; ROBERTSHAW; HALL, 2000; NELSON; REUSCH, 2014).

Hiperadrenocorticism, infecção do trato urinário, dermatite, otite, pancreatite aguda, neoplasia, obesidade e hipotireoidismo são as comorbidades mais frequentemente observadas em cães diabéticos (HESS et al., 2000). Dentre as complicações crônicas comuns na DM destacam-se: a retinopatia diabética com perda potencial da visão, insuficiência renal, neuropatias periféricas e autonômicas; essas alterações estão relacionadas ao tempo de duração da diabetes (NELSON; REUSCH, 2014).

Os objetivos do tratamento são a eliminação dos sinais clínicos secundários à hiperglicemia e à glicosúria, prevenção dos episódios de hipoglicemia induzida pela insulina e retorno ao estilo de vida habitual do animal, além de evitar as complicações crônicas da doença. No cão diabético isto pode ser obtido com a utilização de insulina apropriada, dieta, exercício e controle dos

distúrbios infecciosos, inflamatórios, neoplásicos e hormonais concomitantes (FLEEMAN; RAND, 2001).

A terapia com insulina exógena ao longo da vida associada a modificação dietética, são obrigatórias para manter o controle glicêmico do paciente diabético (RUCINSKY et al., 2010). A insulina NPH (*neutral protamine hagedorn*) é a mais comumente utilizada para estabelecer a glicemia em cães diabéticos (DOWLING, 1995).

As consequências do tratamento inadequado da DM incluem desidratação resultante da diurese osmótica, acidemia, fadiga, perda de peso e perda de massa muscular devido à lipólise e proteólise (MCANULTY; ROBERTSHAW; HALL, 2000). Como resultado da hipoinsulinemia, ocorre dificuldade no transporte de glicose da circulação para a maioria das células, levando ao aumento da gliconeogênese (síntese de glicogênio a partir de produtos do metabolismo das proteínas) e glicogenólise (degradação de glicogênio para formação de glicose hepática) (FELDMAN; NELSON, 2004).

As complicações clínicas mais frequentemente encontradas em cães diabéticos são hipoglicemia e cetoacidose diabética (CAD) (GIQUEL et al., 2012). Em pacientes submetidos à cirurgia, o jejum pré-operatório pode contribuir para a ocorrência de hipoglicemia (MCANULTY; ROBERTSHAW; HALL, 2000). A hipoglicemia grave, resultante de uma sobredose de insulina, pode causar danos cerebrais irreversíveis e morte. Os sinais clínicos prevalentes são fraqueza, agitação, andar acelerado ou cambaleante, tremores, desorientação e, em casos mais graves, ataxia, cegueira, taquicardia, convulsão e coma. A monitorização clínica constante de cães diabéticos está indicada para o controle adequado da doença e inclui: a avaliação dos parâmetros clínicos; níveis séricos da glicemia, frutamina e hemoglobina glicada; além da análise quantitativa de glicosúria (BENNETT, 2002).

As frutaminas são proteínas séricas glicosiladas que resultam da ligação irreversível não-enzimática, independente de insulina, entre a glicose e resíduos de aminoácidos (lisina) encontrados na circulação sistêmica (BENNETT, 2002). A mensuração da frutamina sérica representa os níveis de glicose plasmática nas duas últimas semanas que antecedem a análise (SAKO et al., 2008). Trata-se de exame padrão para realização do diagnóstico e determina a qualidade do controle glicêmico no tratamento de cães diabéticos

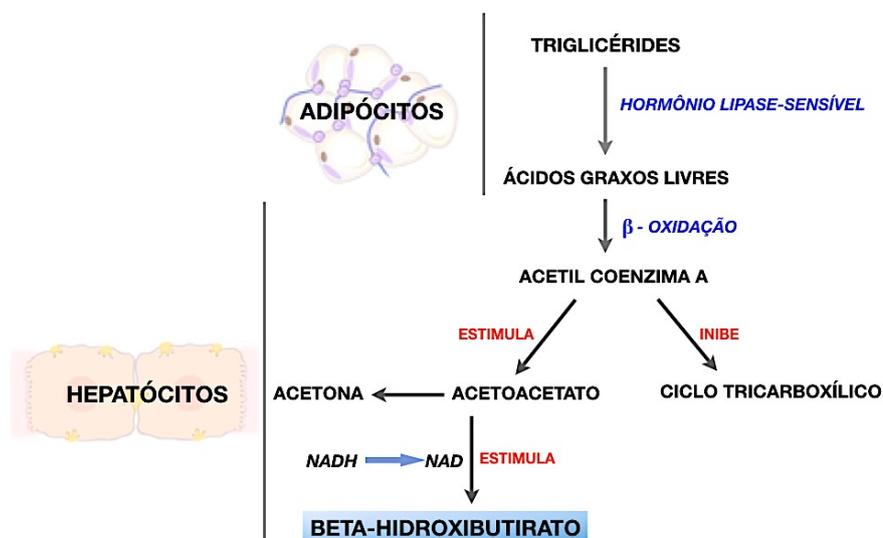
(FELDMAN; NELSON, 2004). A hemoglobina glicosilada é produto da ligação irreversível, não-enzimática, não dependente de insulina, entre a glicose e a hemoglobina presentes na circulação sistêmica. A glicosilação é diretamente afetada pelos níveis de glicose e disponibilidade de hemácias, podendo a anemia influenciar a sua mensuração laboratorial. É indicador confiável da qualidade do controle glicêmico a longo prazo (LOSTE; MARCA, 2001; BENNET, 2002).

A CAD é uma complicação metabólica grave caracterizada por hiperglicemia, desidratação, acidose metabólica e desequilíbrio eletrolítico. Clinicamente os cães apresentam prostração, êmese, diarreia, anorexia e taquipneia, que podem causar distúrbios ácido-base mistos (DUARTE et al., 2002). A disfunção do metabolismo de glicose sérica acarreta nutrição celular deficitária e, com o objetivo de preservar tanto a integridade celular como a demanda energética, o organismo utiliza tecido adiposo como fonte de energia primária (DUROCHER et al., 2008). Desta forma, ocorre degradação dos triglicerídeos e formação de ácidos graxos livres. Para serem utilizados como fonte de energia, os ácidos graxos devem ser transportados dos tecidos periféricos para a mitocôndria dos hepatócitos ocorrendo a formação de cetoácidos (acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona) (GUYTON; HALL, 2006) (Figura 1). O aumento das concentrações de hormônios contra-regulatórios (glucagon, cortisol, hormônio de crescimento e catecolaminas) estimula a desnutrição celular e a formação de corpos cetônicos. Os cetoácidos liberados no líquido extracelular se dissociam e os íons hidrogênio resultantes são tamponados, principalmente pelo bicarbonato. Quando a carga de íons hidrogênio excede a capacidade de tamponamento do sangue ocorre cetose e acidose metabólica (HAMILTON et al., 2017).

O cetoácido predominante no início da CAD é o β -hidroxibutirato (β -OHB) e sua detecção permite a identificação precoce de cetose (STOJANOVIC; IHLE, 2011). O sensor portátil para mensuração de β -OHB no sangue demonstra boa correlação com a análise laboratorial e sua utilização está indicada para o diagnóstico e monitoração da DM, podendo ser utilizado no pré-operatório para melhor monitoramento do paciente (HENDERSON; SCHLESINGER, 2010).

Estudo realizado em cães afirma que as concentrações séricas de β -OHB em cães com CAD podem variar de 1,9 a 20,2 mmol/L (DUARTE et al., 2002).

Figura 1 – Formação de cetoácidos durante a cetoacidose diabética



Fonte: Adaptado de STOJANOVIC e IHLE (2011)

Na CAD, a concentração plasmática de sódio pode estar diminuída, normal ou aumentada, mas frequentemente observa-se hiponatremia, como consequência do estado hiperglicêmico, ou seja, a água livre sofre o efluxo causando diluição do sódio plasmático (CHIASSON et al., 2003). A diminuição da concentração dos eletrólitos fósforo e potássio ocorre por meio do influxo na presença de acidose metabólica e hipoinsulinemia. Ainda, há perda desses íons pelos rins em decorrência de diurese osmótica e deficiência insulínica, uma vez que a insulina é necessária para reabsorção normal de sódio, potássio, fósforo e cloreto pelas células epiteliais tubulares renais (BOYSEN, 2008).

Para diagnóstico e avaliação inicial do paciente com CAD recomenda-se a determinação da hemogasometria, ou seja, pH sanguíneo, bicarbonato plasmático e o cálculo do ânion *gap* (KITABCHI et al., 2001). A análise do

equilíbrio ácido-base ideal requer a gasometria arterial, embora gases sanguíneos venosos reflitam com precisão o estado ácido-base em cães com estado circulatório normal (DUARTE et al., 2002). A determinação do ânion *gap* é recomendada para discriminar o tipo de acidose metabólica e representa uma estimativa da concentração de ânions plasmáticos que não são mensurados (corpos cetônicos, lactato, fosfatos e sulfatos). Pode ser calculado subtraindo os cátions (sódio e potássio) dos principais ânions (cloro e bicarbonato) (KITABCHI et al., 2001). Para avaliação dos distúrbios metabólicos recomenda-se ainda a determinação do déficit ou excesso de base, que representa a quantidade de ácido ou base necessária para titular um litro de sangue a um pH igual a 7,4. É calculado a partir dos valores de pH, pCO_2 e hemoglobina, e sua diminuição é sugestiva de um componente metabólico para a acidose (HAMILTON et al., 2017).

Os objetivos principais do tratamento de pacientes com CAD incluem a restauração do volume intravascular, correção da desidratação, restauração do equilíbrio eletrolítico e ácido-base e diminuição das concentrações de glicose sérica (BOYSEN, 2008).

2.2 CONSIDERAÇÕES ANESTÉSICAS NO PACIENTE DIABÉTICO

Os cães diabéticos são frequentemente submetidos à anestesia geral, geralmente devido às alterações compatíveis com a idade dos pacientes, como neoplasias e tratamento periodontal, ou complicações da própria doença, como a cirurgia para remoção da catarata. Qualquer alteração metabólica ou eletrolítica deve ser corrigida previamente aos procedimentos cirúrgicos não emergenciais e de caráter eletivo (MARKS, 2003). O controle glicêmico no período perioperatório inclui a administração da dose total ou parcial da insulina regularmente utilizada pelo paciente, pela via subcutânea, na manhã da intervenção cirúrgica evitando-se hipoglicemia ou hiperglicemia acentuada. A mensuração do nível glicêmico deve ser realizada logo no início do período perioperatório e deve ser mantida durante toda a anestesia e pós-operatório imediato (KRONEN et al., 2001). Recomenda-se o agendamento de procedimentos cirúrgicos no início da manhã de forma a evitar jejum

demasiadamente prolongado (JACK; ALBERTI, 2002). Durante a cirurgia e no pós-operatório imediato, os sinais de hipoglicemia podem ser mascarados devido ao estado de consciência alterado (GIQUEL et al., 2012).

Devido a idade e a ocorrência de possíveis alterações hemodinâmicas durante a anestesia, a avaliação pré-operatória cardiológica deve ser realizada em todos os pacientes diabéticos (MARKS, 2003). A mensuração dos níveis de frutossamina, glicemia e potássio são importantes além dos exames laboratoriais incluindo hemograma completo, dosagem sérica de ureia e creatinina e análise das enzimas hepáticas (FELDMAN; NELSON, 2004). A qualidade do controle glicêmico pode ser avaliada por meio dos sinais clínicos além dos valores séricos de frutossamina e glicemia (OLIVER et al., 2010).

A resposta ao estresse decorrente de indução cirúrgica e secreção de hormônios contra-regulatórios, além do jejum alimentar, que pode predispor a hipoglicemia são considerados problemas perioperatórios do paciente diabético, e dessa forma, há necessidade de mensurações da glicemia mais frequentes além da monitoração de possíveis alterações no sistema cardiovascular associadas à anestesia geral e cirurgia (MCANULTY; ROBERTSHAW; HALL, 2000). A resposta ao estresse pode desencadear distúrbios metabólicos graves como a CAD, tanto durante a intervenção cirúrgica quanto no período pós-operatório imediato agravando o prognóstico (JACK; ALBERTI, 2002). Ainda, possível instabilidade no trânsito gastrointestinal ocasionada pela anestesia, bem como, pelo uso de medicamentos pode resultar em náusea, episódios eméticos e desidratação. Como resultado, há diminuição do volume circulante que já pode estar presente frente à diurese osmótica induzida pela hiperglicemia, fator que potencializa o risco de desenvolvimento de eventos isquêmicos e de insuficiência renal aguda (JACK; ALBERTI, 2002).

Uma proporção relevante de pacientes diabéticos apresenta nefropatia diabética. É considerada uma complicação crônica caracterizada pelo desenvolvimento de albuminúria e redução progressiva da função renal, principalmente nos pacientes com controle glicêmico inadequado. Para diminuir o risco de complicações, como insuficiência renal aguda, além da função renal, a pesquisa de albuminúria seria benéfica nestes pacientes. Na presença de hipovolemia, o uso intra-operatório de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

pode prejudicar a redistribuição do fluxo sanguíneo renal e prejudicar sua função (BARKER et al., 2015).

Em relação às concentrações de potássio, ressalta-se que a administração de insulina induz a translocação de potássio do meio extra para o intracelular resultando em hipocalcemia. Alterações nos níveis de potássio podem predispor a arritmias cardíacas. Por este motivo, recomenda-se a mensuração frequente dos níveis séricos de potássio na presença de instabilidade cardiovascular ou de níveis elevados de insulina, mantendo o seu valor entre 4,0 a 4,5 mmol/L (ROBERTSHAW; HALL, 2006).

Existem relatos relacionados com a instabilidade hemodinâmica durante a anestesia de pacientes diabéticos humanos durante a indução e manutenção (KADOI, 2010). Em um estudo com pacientes humanos submetidos à cirurgia oftálmica eletiva sob anestesia geral, observou-se valores de frequência cardíaca e pressão arterial inferiores nos pacientes diabéticos durante a indução quando comparados ao grupo controle (BURGOS; EBERT; ASIDDAO, 1989). Ainda, 35% dos diabéticos necessitaram de fármacos vasoativos no perioperatório em comparação com 5% dos indivíduos do grupo controle, demonstrando que pacientes diabéticos apresentam maior risco de instabilidade cardiovascular sob anestesia geral (BURGOS; EBERT; ASIDDAO, 1989).

Estudo retrospectivo realizado em cães diabéticos submetidos a cirurgia de catarata demonstrou que as principais complicações encontradas nestes pacientes durante o procedimento foram bradicardia e hipotensão arterial (OLIVER et al., 2010). Os autores acreditam que o aumento da incidência de hipotensão em cães diabéticos possa estar relacionado ao seu estado hiperglicêmico, que leva a diurese osmótica, desidratação e hipovolemia. Entretanto, estudo realizado em cães diabéticos submetidos à anestesia geral demonstrou que mesmo após a reposição volêmica adequada, 80% dos pacientes diabéticos desenvolveram hipotensão arterial durante o procedimento cirúrgico (PACHECO et al., 2018).

Em humanos, a causa mais comum de hipotensão durante a anestesia geral ocorre em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica cardiovascular diabética. Estes apresentam menor efetividade dos reflexos homeostáticos para compensar os efeitos da indução anestésica sobre o retorno venoso, tônus vascular e contratilidade do miocárdio (LATSON et al., 1994). Esta neuropatia

está presente em 25% dos pacientes diabéticos e a hipotensão arterial ocorre em 75% dos casos (LATSON et al., 1994). Vinik e Ziegler (2007) relataram que pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica cardiovascular apresentaram maior instabilidade hemodinâmica durante anestesia geral sendo necessária maior administração de fármacos vasoativos, sugerindo que repostas compensatórias normais aos efeitos vasodilatadores da anestesia podem não ocorrer adequadamente em pacientes com neuropatia autonômica cardiovascular.

Os parâmetros fisiológicos básicos devem ser monitorados e registrados a cada 5 minutos e incluem frequência e ritmo cardíaco, frequência respiratória, capnografia e pressão arterial (OLIVER et al., 2010). É recomendada a avaliação da hemogasometria arterial perioperatória bem como mensuração de corpos cetônicos e urinários para controle metabólico de pacientes diabéticos (ROBERTSHAW; HALL, 2006).

A anestesia, dor e ansiedade podem provocar reações de estresse e descompensação metabólica (MARKS, 2003). Após a cirurgia, a diminuição dos hormônios catabólicos resultante da analgesia adequada e prevenção de náuseas e vômitos devem permitir o restabelecimento precoce do controle glicêmico normal do paciente (ROBERTSHAW; HALL, 2006).

Agentes anestésicos e sedativos podem modificar a homeostase da glicose no período perioperatório nos pacientes diabéticos tanto de forma indireta, pela diminuição da secreção de hormônios catábolos, como direta, pela alteração da secreção de insulina (MCANULTY; ROBERTSHAW; HALL, 2000). Os fenotiazínicos devem ser evitados nos pacientes diabéticos devido a hipotensão, principalmente nos indivíduos hipovolêmicos. Entretanto, não há evidências que atestem que a acepromazina cause hipotensão clinicamente significativa nestes indivíduos (OLIVER et al., 2010).

Os benzodiazepínicos e agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) reduzem a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do cortisol e podem reduzir a resposta hiperglicêmica à cirurgia. Esses efeitos são mínimos quando o midazolam é utilizado em doses sedativas habituais, mas podem ser importantes se o fármaco for administrado em infusão contínua por longo período (DESBOROUGH et al., 1991). O etomidato inibe a síntese adrenal de esteroides,

pelo bloqueio da atividade da enzima 11-beta-hidroxilase, e também pode reduzir a resposta hiperglicêmica à cirurgia (MOORE et al., 1985).

Os opioides induzem estabilidade hemodinâmica, hormonal e metabólica, podendo ser benéficos em pacientes diabéticos (MCNAULTY; ROBERTSHAW; HALL, 2000). O emprego de opioides como morfina e meperidina em pacientes diabéticos com insuficiência renal merece atenção, pois ambos apresentam metabólitos ativos que são eliminados pelos rins, podendo prolongar a meia-vida e causar efeitos indesejados relacionados à sobredose destes fármacos. O fentanil representa boa opção para a analgesia transoperatória em pacientes diabéticos por ser inicialmente metabolizado pelo fígado por meio da enzima CYP3A4 (GIQUEL et al., 2012).

A ação do propofol sobre a secreção de insulina é desconhecida, mas sabe-se que pacientes diabéticos apresentam redução na capacidade de remover lipídios da circulação sanguínea; entretanto, quando utilizado somente como agente indutor anestésico ou em infusão contínua por período de curta duração não apresenta efeitos adversos (GIQUEL et al., 2012).

O bloqueio neuromuscular promovido por fármacos não despolarizantes é muito utilizado em cirurgias oftálmicas, objetivando a centralização do bulbo ocular. Entretanto, pacientes diabéticos que receberam vecurônio demonstraram recuperação mais prolongada do bloqueio neuromuscular quando comparados aos pacientes não diabéticos (SAITOH et al., 2003). Segundo os autores, o efeito prolongado pode ser explicado por alterações na junção neuromuscular e condução nervosa (SAITOH et al., 2003). Em contrapartida, efeito contrário foi demonstrado em cães diabéticos também após administração de vecurônio, porém a causa da diminuição do tempo de bloqueio quando comparados aos cães não diabéticos continua indefinida (CLARK; LEECE; BREARLEY, 2012).

Estudo clínico recente, utilizando infusão contínua de rocurônio para cirurgia de remoção de catarata, demonstrou que cães diabéticos necessitaram de uma maior taxa de infusão quando comparados aos pacientes não diabéticos, porém o diagnóstico da diabetes nos cães foi realizado em outras clínicas e não confirmado pelos autores, assim como também não fizeram uma análise do equilíbrio ácido-base, que também pode influenciar nos resultados do estudo. Além dessas limitações, os autores relatam que os corticosteroides antagonizam os efeitos dos bloqueadores neuromusculares, e foi administrado em todos os

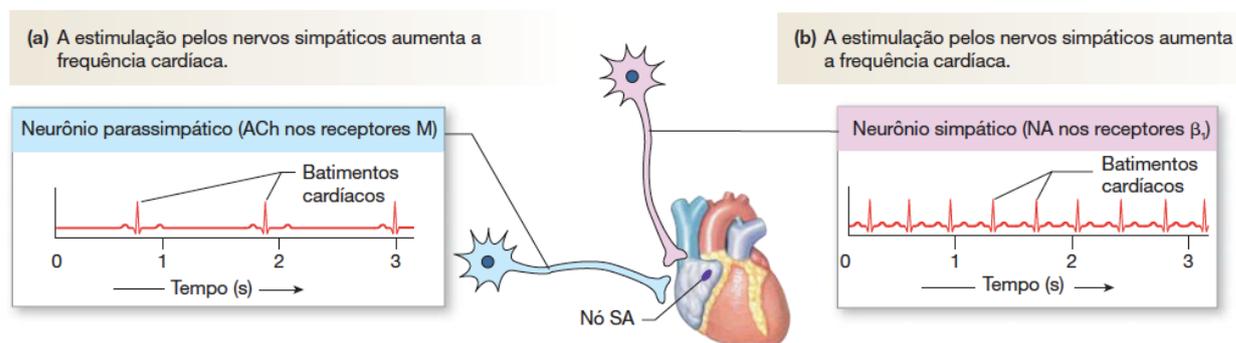
cães hidrocortisona no pré-operatório, entretanto a causa da variação dos resultados em relação a outros estudos ainda não foi elucidada (HAGA; BETTEMBOURG; LERVIK, 2019).

Anestésicos voláteis como o isoflurano, *in vitro*, inibem a secreção de insulina de forma reversível e dose-dependente em pacientes diabéticos (DESBOROUGH et al., 1993). Entretanto, não existem evidências consistentes de que a escolha da técnica anestésica interfira na mortalidade ou morbidade nestes pacientes (GIQUEL et al., 2012).

2.3 NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA

O sistema nervoso autônomo (SNA) modula a atividade elétrica e contrátil do miocárdio por meio da interação entre os sistemas simpático e parassimpático. Os nervos simpáticos são distribuídos principalmente para o miocárdio e os parassimpáticos para o nó sinusal, miocárdio atrial e nó atrioventricular. A influência do SNA sobre o coração é dependente dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (SZTAJZEL, 2004). A estimulação dos nervos parassimpáticos ao coração causa liberação do neurotransmissor acetilcolina na terminação nervosa. A acetilcolina apresenta dois principais efeitos no coração: diminui a frequência do ritmo do nó sinusal; e diminui a excitabilidade das fibras da junção atrioventricular, retardando a transmissão do impulso cardíaco no interior dos ventrículos. A estimulação simpática causa essencialmente o efeito oposto no coração àquele causado pela estimulação vagal, ou seja, primeiro aumenta a frequência de despolarização do nó sinusal, assim como a excitabilidade e a força de contração da musculatura cardíaca (GUYTON; HALL, 2006) (Figura 2).

Figura 2 – Controle autonômico da frequência cardíaca



Fonte: Adaptado: (SILVERTHORN, 2017)

O desequilíbrio do SNA pode resultar em aumento da atividade simpática e redução do tônus vagal favorecendo a ocorrência de arritmias ventriculares, sendo uma das causas principais de mortalidade cardiovascular em pacientes humanos portadores de neuropatia autonômica cardiovascular diabética (ZIDES; WELLENS, 1998).

A neuropatia diabética é complicação comum da diabetes mellitus em humanos e pode afetar tanto os nervos periféricos quanto o SNA. É caracterizada pelo prejuízo do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular e resulta em lesões das fibras nervosas do sistema autônomo representadas por anormalidades da frequência cardíaca e da dinâmica vascular (MASER; LENHARD, 2005; KUEHL; STEVENS, 2012). Sua fisiopatogenia é complexa e multifatorial. Distúrbios metabólicos, insuficiência neurovascular, lesão autoimune e deficiência do fator de crescimento neuro-hormonal são os possíveis mecanismos propostos para a sua ocorrência (VINIK et al., 2003). É uma das complicações mais graves e negligenciadas da DM e sua prevalência aumenta progressivamente em proporção direta com a idade, duração da diabetes e o controle glicêmico. Estudo recente demonstrou que o controle glicêmico inadequado é um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfunção autonômica tanto em pacientes com diabetes tipo 1 quanto de tipo 2 (MOȚĂȚĂIANU et al., 2018). Além do controle glicêmico, os autores afirmam que a probabilidade de desenvolver neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)

aumenta com a presença de outras complicações como a neuropatia periférica e a retinopatia (MOȚĂȚĂIANU et al., 2018).

Embora silenciosa nos estágios iniciais, a NAC torna-se sintomática com a evolução da doença. Como a neuropatia afeta primeiro as fibras nervosas mais longas, a primeira manifestação tende a estar relacionada à lesão do nervo vago, que é responsável por quase 75% da atividade parassimpática. Esse dano pode causar taquicardia em repouso, quando o tônus simpático torna-se dominante. Com a progressão da neuropatia ocorre diminuição da VFC (VINIK; ZIEGLER, 2007). Em pacientes diabéticos humanos, os sintomas iniciais da NAC incluem: taquicardia em repouso, redução da tolerância a exercícios, hipotensão ortostática, intervalo QT prolongado e isquemia do miocárdio (VINIK; ZIEGLER, 2007). A medida que a neuropatia autonômica progride, o sistema nervoso simpático também é afetado. A hipotensão ortostática ocorre devido a incapacidade de resposta adequada dos nervos simpáticos eferentes em causar aumento da resistência vascular periférica (KUEHL; STEVENS, 2012).

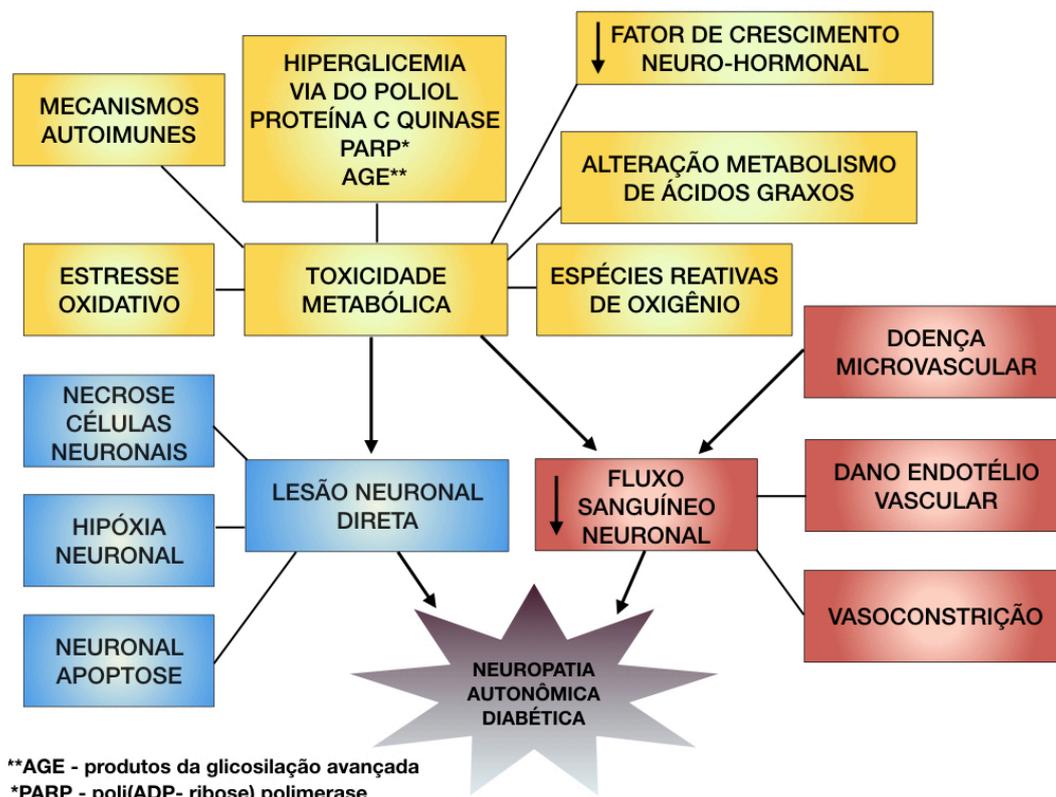
A hiperglicemia desempenha um papel fundamental na ativação de vários precursores bioquímicos relacionados com o metabolismo da célula, que em conjunto com um prejuízo da perfusão da inervação, contribui para o desenvolvimento e progressão de neuropatias diabéticas (CHUNG; CHUNG, 2007). Muitos mecanismos têm sido propostos para explicar a interação da hiperglicemia crônica com as deficiências nas velocidades de condução nervosa motora e sensorial induzida pela diabetes (OBROSOVA, 2003). O conceito vascular da neuropatia periférica diabética sugere que as alterações funcionais e morfológicas no nervo são resultado de disfunção endotelial secundária à diminuição do aporte sanguíneo aos nervos periféricos e à hipóxia endoneuronal, que resultam em redução da condução nervosa pela consequente deficiência energética e incapacidade de manutenção de potenciais de ação (CAMERON et al., 2001).

As alterações orgânicas que ocorrem na afecção favorecem a ativação de vias metabólicas que promovem o acúmulo de substâncias com efeitos neurotóxicos. Assim, a ativação da via do poliol induz tanto a lesão neuronal direta quanto reduz o fluxo sanguíneo neuronal. Ainda, a ativação da proteína C quinase promove vasoconstrição e redução do aporte sanguíneo neuronal. Dessa forma, há o acúmulo de derivados metabólitos tóxicos como espécies

reativas de oxigênio (ROS) e subsequente ativação da poliADP-ribose polimerase (PARP), que contribui para a ativação gênica e déficit energético envolvidos na lesão neuronal (KUEHL; STEVENS, 2012). O aumento do estresse oxidativo pode promover dano aos vasos endoteliais e conseqüentemente, há menor biodisponibilidade de óxido nítrico. Por outro lado, o estresse nitrosativo induzido pelo excesso do óxido nítrico e subsequente acúmulo de peroxinitrito podem causar dano ao endotélio e aos neurônios. A doença microvascular induzida pela DM, mecanismos autoimunes, deficiência de ácidos graxos essenciais e a redução nos níveis de fatores de crescimento neuronais também contribuem para o prejuízo ao suprimento sanguíneo vascular e à função neural (GREENE et al., 1999) (Figura 3).

As mudanças endoteliais no *vasa nervorum* são atribuídas a múltiplos mecanismos, incluindo aumento da atividade da enzima aldose redutase, glicação não-enzimática e glicoxidação, ativação da proteína C quinase, estresse oxidativo, alterações no metabolismo do ácido aracdônico e da prostaglandina (CAMERON et al., 2001). Eventos neuroquímicos similares ocorrem nos elementos neurais do sistema nervoso periférico, ou seja, neurônios e células de Schwann. Ainda, anormalidades metabólicas como a diminuição da atividade da Na^+/K^+ ATPase, pseudohipóxia, alterações no metabolismo dos ácidos graxos e dos fosfolípídeos, prejuízo aos fatores neurotróficos, disfunção mitocondrial das células de Schwann e apoptose prematura (OBROSOVA, 2003). Outros autores sugerem que o processo inflamatório também desempenha um papel na patogênese das neuropatias diabéticas, algumas mediadas pela ativação do fator nuclear kappa B, que leva a déficits em fibras nervosas periféricas e autonômicas. Além disso, foi observado uma associação entre marcadores inflamatórios derivados do tecido adiposo e alterações na função do SNA em indivíduos com síndrome metabólica antes do desenvolvimento da DM (WANG et al., 2006; CAMERON; COTTER, 2008).

Figura 3 - Fisiopatogenia da neuropatia autonômica diabética



Fonte: Adaptado de KUEHL e STEVENS, (2012)

2.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

O coração é composto majoritariamente por células musculares cardíacas. A grande parte dessas células é contrátil, e cerca de 1% delas são especializadas em gerar potenciais de ação espontaneamente. Essas células são responsáveis pela capacidade de iniciar a contração miocárdica e são conhecidas como células autoexcitáveis ou marcapasso. Sua principal propriedade resulta do seu potencial de membrana instável, que a partir de um valor inicial, aumenta lentamente até atingir o seu limiar e gerar um potencial de ação (SILVERTHORN, 2017).

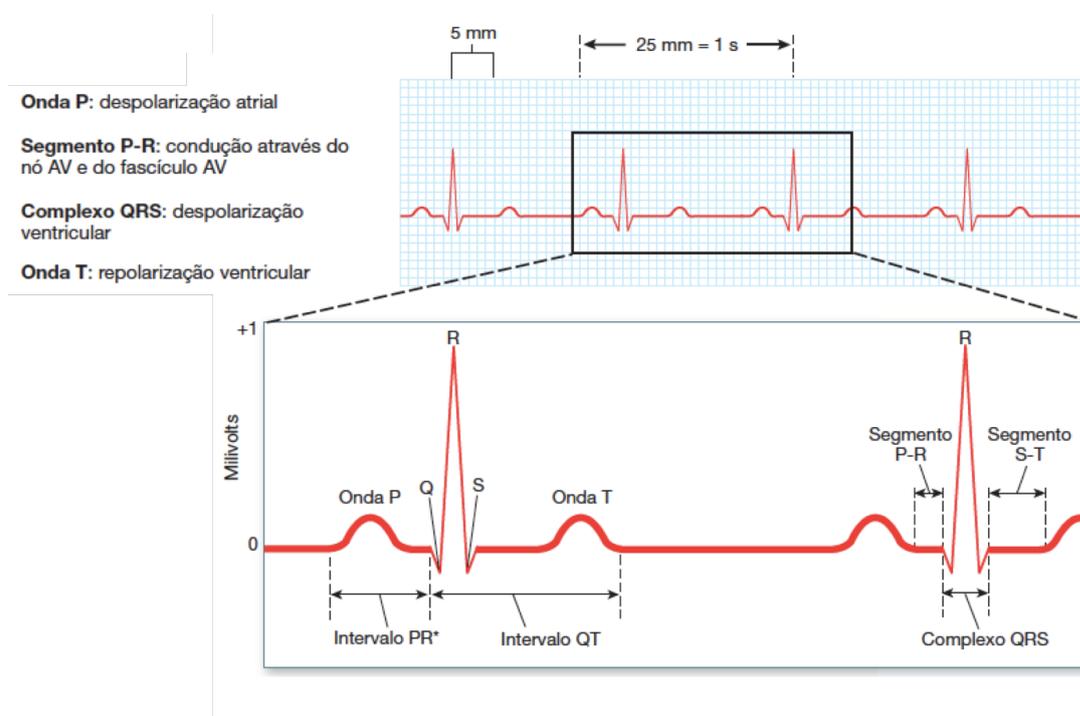
As células autoexcitáveis possuem canais de íons especiais, que são permeáveis ao K^+ e Na^+ . Quando os canais se abrem em potenciais de membrana negativos, existe um influxo de Na^+ maior que o efluxo de K^+ , despolarizando as células lentamente. A medida que o potencial de membrana

vai ficando positivo, os canais se fecham e os canais de Ca^{2+} começam a se abrir. Uma vez abertos, o influxo de Ca^{2+} continua a despolarização até atingir o limiar de potencial da célula. Quando o limiar é atingido, mais canais de Ca^{2+} são abertos, despolarizando rapidamente a célula. Esses canais são fechados, no pico do potencial de ação e então os canais lentos de K^+ são abertos até a repolarização da célula. Este processo independe de qualquer estímulo externo, e sua produção está relacionada a velocidade de despolarização das células e determinam a frequência de contração do coração (SILVERTHORN, 2017).

Além disso, o SNA possui conexões com as regiões de marcapasso do coração, influenciando na permeabilidade dos íons K^+ , Na^+ e Ca^{2+} , e conseqüentemente na velocidade de despolarização. A estimulação simpática aumenta a velocidade de despolarização da célula através do aumento do fluxo iônico nos canais de Ca^{2+} . Desta maneira, aumenta a frequência de disparos dos potenciais de ação e conseqüentemente aumenta a frequência de contração cardíaca. Já a estimulação parassimpática diminui a velocidade de despolarização da célula através do aumento da permeabilidade de K^+ e da diminuição da permeabilidade de Ca^{2+} . Assim, torna-se a despolarização da célula mais lenta, diminuindo a frequência cardíaca (TILLEY, 1992).

A despolarização inicia no nó sinoatrial (células autoexcitáveis no átrio direito), o qual é distribuído pelos átrios, resultando na despolarização atrial, que é representada no eletrocardiograma (ECG) pela onda P. Uma via internodal ramificada conecta o nó sinoatrial com o nó atrioventricular e o impulso é distribuído pelas fibras de Purkinje, resultando na despolarização dos ventrículos, representada no ECG pelas ondas Q, R e S, formando o complexo QRS. A repolarização ventricular é representada pela onda T (TILLEY, 1992) (Figura 4).

Figura 4 – Eletrocardiograma dividido em ondas (P, Q, R, S, T), segmentos entre as ondas (P-R e S-T) e intervalos, que consistem da combinação de ondas e segmentos (assim como os intervalos PR e QT)



Fonte: Adaptado de SILVERTHORN (2017)

A variabilidade da frequência cardíaca representada por alterações na FC, corresponde à habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse, alterações hemodinâmicas e metabólicas, além de compensar desordens induzidas por doenças. O aumento da VFC indica boa adaptação, caracterizando mecanismo autonômico eficiente. Por outro lado, redução da VFC indica adaptação miocárdica anormal e insuficiente do SNA (KUUSELA, 2013).

A VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), que estão relacionadas às influências do SNA sobre o nó sinusal (STEIN et al., 1994). É uma técnica não-invasiva de avaliação do equilíbrio relativo entre as influências simpática e parassimpática no ritmo cardíaco; determina medidas sensíveis quantitativas úteis no diagnóstico de deficiências no controle do SNA. Inicialmente o estudo da VFC era efetuado por meio da aplicação de metodologias lineares em séries retiradas de registros de Holter (RAJENDRA et al., 2006).

Para análise da VFC, índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e métodos não-lineares podem ser utilizados. Inicialmente essa análise era realizada somente com auxílio de métodos lineares. Entretanto, a utilização destas metodologias apenas permite a análise de parâmetros estacionários. Para complementar o estudo da VFC e na necessidade de compreender o comportamento de parâmetros de caráter dinâmico têm surgido algumas propostas utilizando métodos não-lineares (RAJENDRA et al., 2006).

2.4.1 Métodos Lineares

Métodos lineares de avaliação da VFC são frequentemente utilizados e incluem a análise no domínio do tempo e no domínio da frequência. A análise da VFC no domínio do tempo expressa os resultados em milissegundos e mensura o intervalo RR normal durante determinado intervalo de tempo, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR) (TASK FORCE, 1996).

Os índices avaliados no domínio do tempo são: RRmédio, valor médio dos intervalos RR consecutivos; SDNN, que corresponde ao desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais; SDNNi, que é a média dos desvios padrões da média de intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos; SDANN, equivalente ao desvio padrão das médias dos intervalos RR calculados em intervalos de 5 minutos; RMSSD, que representa a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50, que é o percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 milissegundos do seu adjacente e por fim o RR médio que é a média de todos os intervalos RR normais (TASK FORCE, 1996; STEIN; KLEIGER, 1999). Os índices SDNN e SDANN são obtidos de registros de longa duração e apresentam ambas as atividades do SNA, simpática e parassimpática, porém não permitem distinção sobre quando as modificações da VFC são devido ao tônus simpático aumentado ou à supressão do tônus vagal. Os índices RMSSD e pNN50 são descritos como representantes da atividade parassimpática. A maior limitação para o emprego de métodos estatísticos na análise da VFC diz respeito à

necessidade de obtenção de registros eletrocardiográficos de boa qualidade, como muitas vezes tais registros dificilmente são obtidos, principalmente durante períodos prolongados, os sistemas comerciais dispõem de mecanismos de filtragem que excluem artefatos (PUMPLA et al., 2002; RIBEIRO; MORAES FILHO; DRUMOND, 2005) (Quadro 1).

Quadro 1 – Descrição das variáveis mensuradas na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo

Variáveis	Descrição
RR médio (ms)	Intervalo RR médio de todo o registro
SDNN (ms)	Desvio padrão de todos os intervalos RR
SDANN (ms)	Desvio padrão dos intervalos RR médios obtidos a cada 5 minutos
SDNNi (ms)	Média dos desvios padrão obtidos dos intervalos RR a cada 5 minutos
RMSSD (ms)	Raiz quadrada da média entre as diferenças ao quadrado dos intervalos RR
pNN50 (%)	Porcentagem de intervalos RR consecutivos com diferença superior a 50 ms

Fonte: PACHECO, 2019

Por meio de métodos geométricos é possível obter índices ainda no domínio do tempo, como o índice triangular, que é um histograma da densidade dos intervalos RR normais, o qual mostra no eixo horizontal (eixo x), o comprimento dos intervalos RR e, no eixo vertical (eixo y), a frequência com que cada um deles ocorreu. A união dos pontos das colunas do histograma forma um triângulo e a base desse triângulo (índice triangular) expressa a variabilidade dos intervalos RR. Este índice tem relação com o desvio padrão da média de todos os intervalos RR (VINIK et al., 2018). Outro método geométrico pode ser obtido pelo *plot* de Poincaré (gráfico de Lorenz), que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano, no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente. A análise pode ser feita de forma qualitativa (visual), por meio da avaliação da figura formada, ou quantitativa, por meio do ajuste da elipse da figura formada, onde obtêm-se três índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2. O SD1 representa um registro instantâneo da VFC batimento a batimento, enquanto o SD2 representa a VFC em registros de longa

duração e a razão SD1/SD2 mostra a relação entre as variações de curta e longa duração dos intervalos RR (VANDERLEI et al., 2009).

Os métodos no domínio da frequência conseguem individualizar e quantificar os diferentes componentes de frequência de uma oscilação complexa. Pelo fato da frequência apresentar flutuações, que em grande parte são periódicas, o registro contínuo do ECG durante períodos curtos ou prolongados e a subsequente representação gráfica dos intervalos RR normais em relação ao tempo (tacograma), dá origem a um fenômeno ondulatório complexo, que pode ser decomposto em ondas mais simples por meio de algoritmos matemáticos, como a transformação rápida de Fourier ou modelo auto-regressivo (VINIK et al., 2018). Este processo, denominado análise espectral, permite decompor o sinal eletrocardiográfico oriundo da série temporal (tacograma) em seus diferentes componentes de frequência, as chamadas bandas de frequência (TASK FORCE, 1996). A frequência refere-se ao número de vezes que um determinado fenômeno ocorre em relação ao tempo. A unidade de frequência utilizada é o Hertz (Hz), que equivale a um ciclo por segundo. A análise espectral é o método mais utilizado, tornando-se importante na avaliação do sistema cardiovascular (PAGANI et al., 1988). Usualmente esse método identifica oscilações em três bandas de frequência. A alta frequência (*High Frequency – HF*), corresponde à modulação parassimpática e está sobre influência respiratória, é um indicador de atuação predominante do nervo vago sobre o coração. O componente de baixa frequência (*Low Frequency – LF*), corresponde à ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração com predominância simpática. Há ainda os componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency – VLF*) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency – ULF*), são índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (PAGANI et al., 1988; TASK FORCE, 1996).

2.4.2 Métodos não-lineares

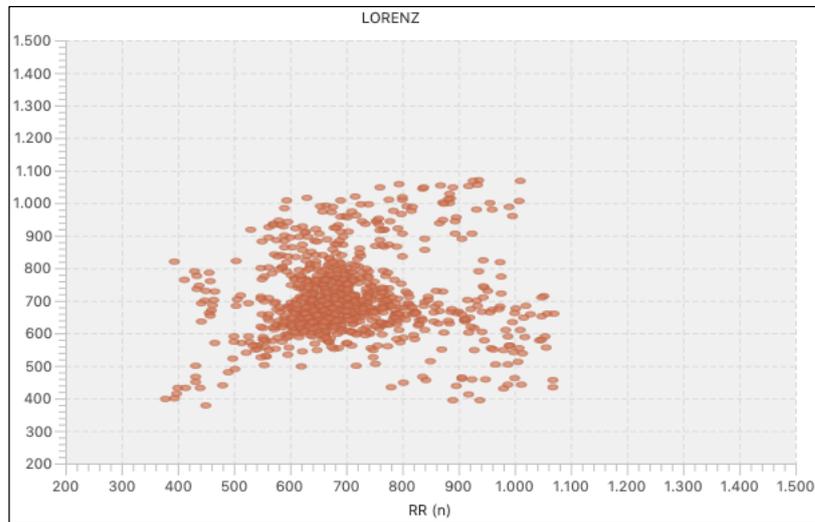
As análises da dinâmica da FC por métodos não lineares têm sido progressivamente aplicadas para interpretar, explicar e prever o comportamento dos fenômenos biológicos (HUIKURI; MÄKIKALLIO; PERKIÖMÄKI, 2003). Os sistemas complexos e não-lineares obedecem a Teoria do Caos, que estuda o comportamento de previsibilidade e ordem nos sistemas. Considera-se que nos sistemas dinâmicos haja apenas uma quantidade desprezível de aleatoriedade e, assim, o comportamento desses sistemas é considerado determinístico (existe sempre apenas um único evento futuro imediato, o qual fica determinado pelo evento que o precede). Além disso, uma das características fundamentais dos sistemas dinâmicos é a sua sensível dependência das condições iniciais, na qual diferenças mínimas no início de um processo qualquer podem levar a situações completamente opostas ao longo do tempo (GODOY; TAKAKURA; CORREA, 2005). Os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular provavelmente interagem entre si de modo não linear, estudos observacionais mostram que alguns índices que descrevem a dinâmica não-linear exibem maior poder prognóstico que os tradicionais índices de variabilidade da frequência cardíaca (VOSS et al., 1996).

Dentre os métodos não-lineares a entropia aproximada (ApEn) analisa uma estrutura sequencial de um determinado sinal, medindo a regularidade e sua complexidade no domínio no tempo. Esta espécie de entropia retrata a razão de geração de novas informações em um sistema, aplicando-se a séries temporais de dados clínicos curtos e com ruído. Diferente da média e desvio padrão que oferecem informações sobre a magnitude do sinal, a ApEn oferece informações de como ele muda em função do tempo (GODOY; TAKAKURA; CORREA, 2005). Este método utiliza uma técnica de probabilidade condicional para registrar a estrutura sequencial com que o sinal evolui no tempo, determinando então quando ele pode apresentar padrões repetidos em sua evolução ao longo do tempo, detecta a padronização do sinal. Desta forma, é aferida a semelhança com que um dado padrão se mantém nas sequências seguintes dos registros (VOSS et al., 1996). O grau de complexidade é proporcional ao valor apresentado; desse modo, valores maiores correspondem a maior complexidade ou irregularidade dos dados, ou ainda, maior semelhança

de proximidade que configura regularidade, produz menores valores de ApEn. Seus valores variam de zero a dois. Sinais altamente regulares e previsíveis, denotando uma determinada ordem através do tempo, terão valores próximos a zero. Ao contrário, valores próximos a dois serão verificados em sinais altamente irregulares, randômicos e imprevisíveis através do tempo. Com relação a VFC a ApEn descreve a complexidade do comportamento do intervalo RR e tem fornecido informações importantes a respeito da vulnerabilidade para ocorrência de arritmias (PAVEI et al., 2017).

O gráfico de Lorentz (Pointcaré) é uma técnica dinâmica não-linear que caracteriza a natureza das flutuações dos intervalos RR das séries temporais (Figura 5). O *Plot* de Pointcaré é um método geométrico, apontado como um dos preferenciais para os estudos relacionados à VFC (SMITH; REYNOLDS; OWEN, 2003). A análise pode ser qualitativa ou quantitativa. A forma qualitativa é realizada de forma visual, avaliando a figura formada pelo seu atrator, que é relevante para mostrar o grau de complexidade dos intervalos RR. O modo quantitativo é realizado através de um gráfico onde cada intervalo RR (n) é plotado sobre o intervalo subsequente RR ($n-1$). No gráfico resultante, o comprimento do eixo transversal (T) reflete a variabilidade dos batimentos, e está relacionado a predominância do sistema parassimpático. O comprimento do eixo longitudinal (L) reflete o comportamento geral da VFC devido às influências de ambos sistemas, simpático e parassimpático. As medidas derivadas do gráfico são chamadas de índice cardiovagal (CVI) e índice cardiosimpático (CSI) (PAVEI et al., 2017).

Figura 5 – Gráfico de Lorentz (Pointcaré) representa método geométrico para análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)



Fonte: (PACHECO, 2019)

3 HIPÓTESE

A hipótese é que os cães diabéticos apresentam instabilidade hemodinâmica durante a anestesia geral, devido a presença de neuropatia autonômica cardiovascular diabética e esta pode ser diagnosticada com auxílio da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo do estudo foi diagnosticar a neuropatia autonômica cardiovascular diabética em cães por meio da análise da variabilidade da frequência pelo método linear e não linear.

4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Correlacionar as alterações hemodinâmicas encontradas nos cães diabéticos submetidos a anestesia geral para cirurgia de facoemulsificação, a presença da neuropatia autonômica cardiovascular.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 ANIMAIS

Foram empregados 31 animais da espécie canina, com idade entre 8 e 12 anos, diabéticos ou não, machos ou fêmeas, raças e pesos diversos provenientes do Serviço de Oftalmologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, durante o período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2019. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA nº 9344170515).

Os animais foram diagnosticados com diabetes por meio do histórico clínico, valores glicêmicos e concentração de frutossamina. Os mesmos eram tratados com insulina NPH e não apresentavam sintomatologia clínica no momento da avaliação pré-operatória, tais como: poliúria, polidipsia, polifagia, glicosúria, hiperglicemia acentuada (acima de 350 mg/dL) ou hipoglicemia sintomática (prostração e/ou convulsão). Todos os cães eram portadores de catarata e foram submetidos à anestesia geral para cirurgia de facoemulsificação unilateral.

Os pacientes portadores de outras endocrinopatias não tratadas que pudessem provocar distúrbios hidroeletrólíticos ou doenças concomitantes graves como, afecções renais e/ou hepáticas e cardiopatias que necessitavam de intervenção medicamentosa (diuréticos, betabloqueadores, vasodilatadores, inotrópicos e etc.) para tratamento e controle da afecção não foram incluídos do estudo.

5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os cães foram distribuídos em dois grupos: grupo controle (GC) e grupo diabético (GD). Previamente ao procedimento cirúrgico, todos os animais foram

submetidos a exames laboratoriais e cardiológicos de rotina: hemograma, perfil renal (ureia e creatinina) e hepático (ALT e FA), albumina, proteína total, triglicérides, colesterol, frutamina, eletrocardiograma e ecocardiograma.

Além dos exames descritos anteriormente, foi realizada a mensuração da variabilidade da frequência cardíaca no dia do procedimento cirúrgico, após anamnese e exame físico, antes da administração de qualquer fármaco. A mensuração da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi realizada com auxílio de um eletrocardiógrafo portátil veterinário¹, em cães posicionados em decúbito lateral durante 15 minutos.

Previamente ao procedimento cirúrgico, todos os cães foram submetidos a jejum hídrico e alimentar de 2 e 8 horas, respectivamente. Os procedimentos foram realizados no período da manhã, após exame físico clínico, que consistiu em: avaliação do peso corporal, auscultação cardiopulmonar com determinação das frequências cardíacas e respiratória, tempo de preenchimento capilar, temperatura retal, coloração das mucosas, grau de hidratação, pressão arterial não invasiva por método oscilométrico² e mensuração da glicemia³.

Durante a cirurgia de facoemulsificação foram avaliados: frequência e ritmo cardíacos (FC), saturação periférica de oxihemoglobina periférica (SpO₂), concentração de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO₂), fração expirada de isoflurano (ISO_{exp}), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) pelo método invasivo, durante todo o procedimento em intervalos de 10 minutos. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião, com duração de 40 a 60 minutos.

Após a cirurgia, os cães permaneceram na sala de recuperação anestésica sendo devidamente monitorados até apresentarem retorno da consciência, temperatura corpórea acima de 37°C e tônus muscular suficiente para permanecerem em posição quadrupedal.

¹ InCardio Duo®, InPulse Animal Health, São Paulo, Brasil.

² Petmap®, Ramsey Medical, Flórida, EUA.

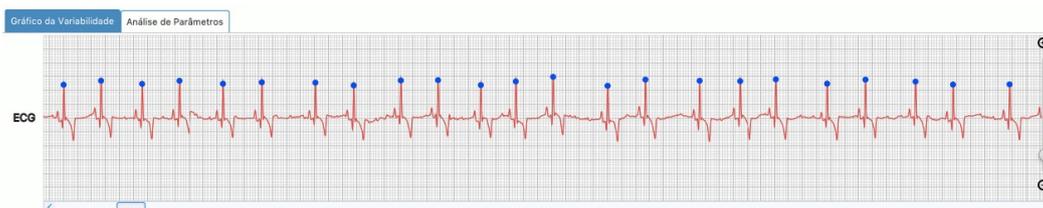
³ Optium Xceed, Abbott, São Paulo, Brasil.

5.3 MENSURAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A mensuração da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada com auxílio de eletrocardiógrafo específico¹; esse sistema acompanha um software para monitoração, aquisição e análise do traçado. O exame é simples e não invasivo; os animais foram devidamente contidos e posicionados em decúbito lateral direito, com os membros perpendiculares ao corpo, levemente separados, sobre uma mesa com isolamento elétrico. Os eletrodos foram aplicados em locais específicos da pele do paciente próximos aos membros torácicos e pélvicos, umedecidos com gel condutor para melhor aderência. Foram registradas as derivações bipolares (DI, DII e DIII) e derivações unipolares (aVR, aVL e aVF) na velocidade de 50 mm/s e amplitude de 10 mm/mV durante 10 minutos.

A análise da VFC foi realizada por meio da extração da série RR, identificando todas as ondas R em cada sinal do ECG (Figura 6). Um conjunto de filtros foi aplicado para remover as bandas de frequência baixa, como a linha de base, e de alta frequência, como atividade muscular e interferência de rede elétrica.

Figura 6 – Extração e identificação das ondas R do traçado eletrocardiográfico realizado pelo software InCardio Duo



Fonte: PACHECO, 2019

As análises foram realizadas pelo método linear no domínio do tempo (SDNN, pNN50 e RMSSD) e domínio da frequência (LF, HF e razão LF/HF). Além do método não-linear por meio dos índices cardiovagal (CVI) e cardiosimpático (CSI) e entropia aproximada (ApEn).

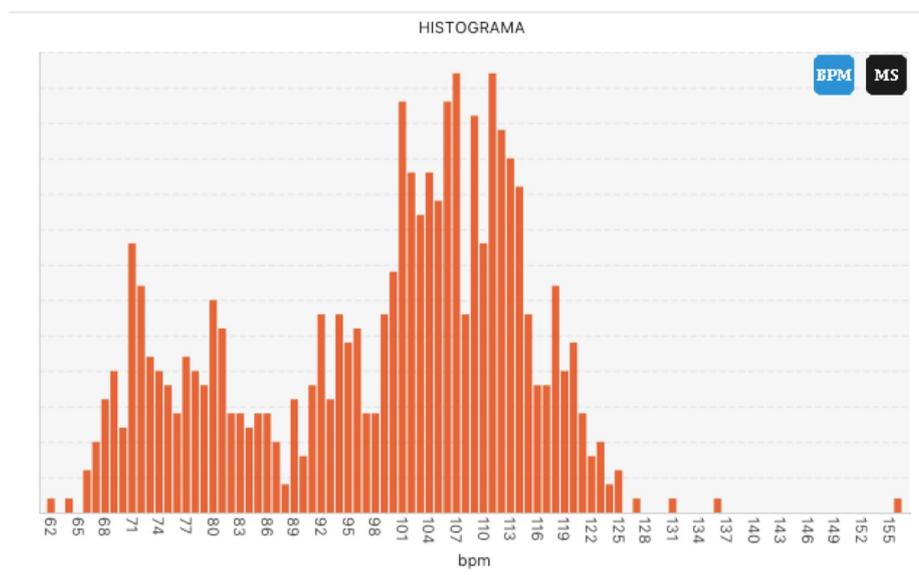
A análise pelo método linear estatístico no domínio do tempo ocorreu com auxílio dos índices extraídos do histograma e expressa seus resultados em milissegundos (ms) (Figura 7). Sendo o SDNN, o desvio padrão de todos os

intervalos RR; pNN50, a porcentagem de intervalos RR normais sucessivos superiores a 50 ms; e o RMSSD representa a raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças sucessivas dos intervalos normais de RR, calculados pela fórmula abaixo:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-2} \sum_{n=3}^N [RR(n) - RR(n-1)]^2}$$

A análise pelo método no domínio da frequência foi realizada através da análise espectral, este processo permite decompor o sinal eletrocardiográfico oriundo da série temporal (tacograma) em seus diferentes componentes de frequência, as chamadas bandas de frequência (HF, LF, HF/LF). A unidade de frequência utilizada é o Hertz (Hz), que equivale um ciclo por segundo.

Figura 7 – Histograma, representando o número total de intervalos RR, de onde são extraídos os índices SDNN, pNN50 e RMSSD



Fonte: PACHECO, 2019

Os métodos não-lineares foram resultantes do gráfico de Lorenz ou Poincaré (Figura 8). Por meio deste método realizou-se a geração de um gráfico

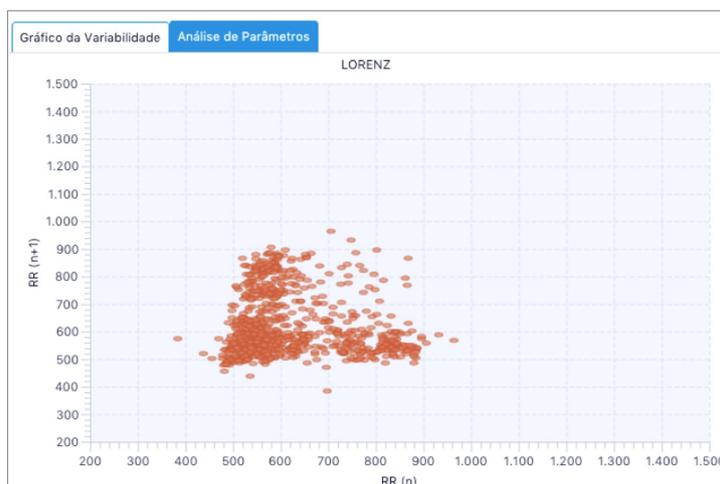
onde cada intervalo RR (n) é plotado sobre o intervalo subsequente RR ($n+1$). No gráfico resultante, o comprimento do eixo transversal (T) reflete a variabilidade dos batimentos, que está relacionado a predominância do sistema parassimpático. O comprimento do eixo longitudinal (L) reflete o comportamento geral da VFC devido às influências dos sistemas simpático e parassimpático. Os índices derivados deste gráfico são chamados de índice cardiovagal (CVI) e cardiosimpático (CSI) e são definidos como:

$$CVI = \log[L \times T] \quad CSI = \frac{L}{T}$$

Para o cálculo da entropia aproximada (ApEN) que mensura a regularidade e a complexidade do sinal no domínio do tempo o software utilizou a seguinte fórmula:

$$ApEn(m, r, N) = \frac{1}{N - m} \left[\sum_{i=1}^{N-m} \ln \frac{C(i, m)}{C(i, m + 1)} \right].$$

Figura 8 – Gráfico de Lorenz, de onde são extraídos os índices do método não-linear



Fonte: PACHECO, 2019

5.4 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Após realização do exame físico e mensuração da variabilidade da frequência cardíaca, foi administrado, como medicação pré-anestésica, maleato de acepromazina⁴ (0,03 mg/kg) associado a cloridrato de meperidina⁵ (3 mg/kg), ambos pela via intramuscular. Decorridos 15 minutos, as regiões das veias safenas foram tricotomizadas e a veia foi canulada com cateter 20 ou 22G. Foi instituída fluidoterapia com solução de Ringer com lactato no volume de 5 ml/kg/h. A indução da anestesia foi realizada com a administração de propofol⁶ (3 a 5 mg/kg) pela via intravenosa durante 3 minutos. Após apresentarem relaxamento mandibular e perda do reflexo laringotraqueal, foi realizada a intubação orotraqueal com sonda apropriada. A sonda foi conectada ao aparelho de anestesia⁷ e os animais receberam isoflurano⁸ em oxigênio 70% por meio de circuito circular. Uma vez alcançado o plano anestésico adequado, foi realizada punção da artéria metatársica para mensuração da pressão arterial pelo método direto⁹. Após a indução da anestesia, foi administrado meloxicam¹⁰ (0,1 mg/kg) pela via intravenosa e enrofloxacino¹¹ (5 mg/kg) pela via subcutânea. Imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico, foi administrado cloridrato de rocurônio¹² (0,6 mg/kg) pela via intravenosa, para centralização do bulbo ocular. Ato contínuo, foi estabelecida ventilação mecânica com pressão controlada (8 a 12 cmH₂O) e frequência de 10 a 15 movimentos respiratórios por minuto, ajustada com a propósito de estabelecer a concentração de dióxido de carbono no final da expiração entre 35 e 45 mmHg.

O resgate analgésico durante o período perioperatório foi realizado com fentanil¹³ (5µg/kg) pela via intravenosa, quando necessário, ou seja, quando os pacientes apresentaram aumento de 20% nos valores de frequência cardíaca e de pressão arterial. Ao final do procedimento cirúrgico foi administrado para

⁴ Acepran® 0,2%, Univet, São Paulo, Brasil.

⁵ Cloridrato de Petidina®, Cristália, São Paulo, Brasil.

⁶ Propovan®, Cristália, São Paulo, Brasil.

⁷ Aespire 7900® – GE Healthcare, São Paulo, Brasil.

⁸ Forane®, Abbott, São Paulo, Brasil.

⁹ Transdutor de pressão DTX Plus™ BD, Curitiba, PR, Brasil.

¹⁰ Maxicam®, Ouro Fino, São Paulo Brasil.

¹¹ Flotril®, Bayer, São Paulo, Brasil.

¹² Rocuron®, Cristália, São Paulo, Brasil.

¹³ Fentanest®, Cristália, São Paulo, Brasil.

controle analgésico dipirona sódica¹⁴ (25 mg/kg) e cloridrato de tramadol¹⁵ (2mg/kg) ambos pela via intravenosa. Logo que os pacientes apresentaram respiração espontânea, foi administrado também pela via intravenosa, neostigmina¹⁶ (0,04 mg/kg) e atropina¹⁷ (0,04 mg/kg) para antagonizar o efeito do bloqueador neuromuscular.

5.5 AVALIAÇÃO DURANTE O PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

5.5.1 Frequência e ritmo cardíacos

A frequência (batimentos por minuto) e ritmo cardíacos foram avaliados por meio da colocação de eletrodos¹⁸ adesivos descartáveis nos coxins dos animais conectados ao eletrocardiógrafo, com auxílio do monitor multiparamétrico¹⁹.

5.5.2 Oximetria de pulso

A saturação periférica de oxihemoglobina no sangue periférico foi obtida por leitura direta em monitor multimaparamétrico¹⁹, sendo o sensor adaptado à língua dos animais.

5.5.3 Concentrações inspiradas e expiradas dos gases

As concentrações inspiradas e expiradas do isoflurano (%), concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂ – mmHg),

¹⁴ Dipirona® Ibas, Rio Grande do Sul, Brasil.

¹⁵ Tramadon®, Cristália, São Paulo, Brasil.

¹⁶ Nosmatig®, União Química, São Paulo, Brasil.

¹⁷ Pasmodex®, Isofarma, Ceará, Brasil.

¹⁸ Eletrodo Red Dot™ 2570 Adulto, 3M, São Paulo, Brasil.

¹⁹ Ge Healthcare Dash 4000®, São Paulo, Brasil.

bem como a fração inspirada e expirada de oxigênio (%) foram obtidas por meio de analisador de gases²⁰ devidamente calibrado.

5.5.4 Pressão arterial

A pressão arterial direta foi obtida com auxílio de um cateter inserido na artéria metatársica dorsal e a mensuração foi realizada por meio de transdutor específico conectado ao monitor multiparamétrico¹⁹.

5.5.5 Temperatura corpórea

A temperatura corpórea foi mensurada com auxílio de termômetro esofágico também acoplado ao monitor multiparamétrico¹⁹.

5.6 INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

5.6.1 Reposição volêmica

A reposição volêmica foi realizada com solução de Ringer Lactato, a uma taxa de infusão inicial de 5 ml/kg/hora pela via intravenosa.

5.6.2 Manutenção da Normotensão

Nos casos de hipotensão arterial, ou seja, valores de pressão arterial sistólica inferiores a 90 mmHg ou pressão arterial média inferior a 60 mmHg, a concentração de anestésico inalatório foi reduzida, a ponto de impedir a resposta simpática à cirurgia e foi administrado *bolus* de solução de Ringer com lactato,

²⁰ Poet IQ2 Criticare®, Wisconsin, EUA.

no volume de 10 ml/kg durante 15 minutos. Os animais que não apresentaram a normalização dos valores de pressão arterial após a administração da fluidoterapia, receberam infusão de 0,05 a 0,3 µg/kg/min de hemitartrato de norepinefrina²¹ pela via intravenosa com auxílio de bomba de seringa²².

5.6.3 Manutenção da Normoglicemia

A mensuração da glicemia foi realizada em todos os pacientes no período pré-operatório, durante o procedimento cirúrgico e também no pós-operatório imediato, com auxílio de glicosímetro portátil³. Os animais que apresentaram hipoglicemia (valores glicêmicos abaixo de 70 mg/dL) no período perioperatório receberam solução de glicose 25%²³ (1 ml/kg) administrada lentamente pela via intravenosa, seguida de infusão de solução de glicose 5%²⁴ (3ml/kg/hora) até normalização da glicemia. Os animais considerados hiperglicêmicos (glicemia acima de 300 mg/dL) receberam insulina regular²⁵ (0,12 U/kg) pela via intramuscular, seguida de infusão solução de Ringer com lactato pela via intravenosa (3 ml/kg/hora).

²¹ Hyponor®, Hypofarma, Minas Gerais, Brasil.

²² Bomba de infusão de seringa ST7000®, Samtronic, São Paulo, Brasil.

²³ Solução de glicose 25%®, Isofarma, Ceará, Brasil.

²⁴ Solução injetável de dextrose 5%, JP Farma, São Paulo, Brasil.

²⁵ Humulin R Regular®, Lilly, Indiana, EUA.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos ao teste de *Shapiro-Wilk*, para averiguar se apresentavam distribuição normal, e o teste de *Bartlett*, para verificar se as variâncias eram iguais. Para identificar diferenças entre os grupos para os mesmos tempos de avaliação foi utilizado o teste de *Wilcoxon*, para os dados referentes à frequência respiratória, pressão arterial sistólica, durante os momentos T10, T20 e T30; pressão arterial média, nos momentos T10 e T30; pressão arterial diastólica nos momentos T10, T30 e T40. Para a saturação de oxihemoglobina no sangue periférico e concentração de isoflurano expirado que não seguiram as premissas citadas anteriormente e para os dados obtidos para frequência cardíaca e concentração de dióxido de carbono no final da expiração, que apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste T de *Student*.

Para as análises entre os diferentes momentos de avaliação dentro do mesmo grupo foi utilizado o teste de ANOVA para medidas repetidas, seguido do *post hoc* de Tukey, para os parâmetros que seguiram a premissa acima, e o teste de Friedman, seguido do *post hoc* de Dunn, para os dados que não apresentam normalidade ou homocedasticidade.

Em relação a variabilidade da frequência cardíaca, os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk, para averiguar se apresentavam distribuição normal. Em seguida, foi utilizado o teste de Wilcoxon para os parâmetros SDNN, média, RMSSD e CSI; e o teste T de Student para os parâmetros ApEn e CVI.

Os dados estão expressos em Média \pm SD e o grau de significância estabelecido para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador²⁶.

²⁶ RStudio®, Version 0.99.903 – 2009-2016 RStudio, Inc.

6 RESULTADOS

6.1 ANIMAIS

Foram avaliados 50 cães e apenas 31 animais foram inseridos no estudo; os demais não seguiam os critérios da metodologia descrita. Cães de diversas raças, sendo 22 fêmeas (GC=10; GD=12) e nove machos (GC=4; GD=5). Foi mais comum a presença de fêmeas em ambos os grupos. Não houve diferença estatística em relação a idade, pois foi previamente estabelecida como critério de inclusão cães com idade entre 8 a 12 anos GC (9 ± 1 anos) e GD (9 ± 1 anos) (Apêndices A e B).

6.2 AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (VFC)

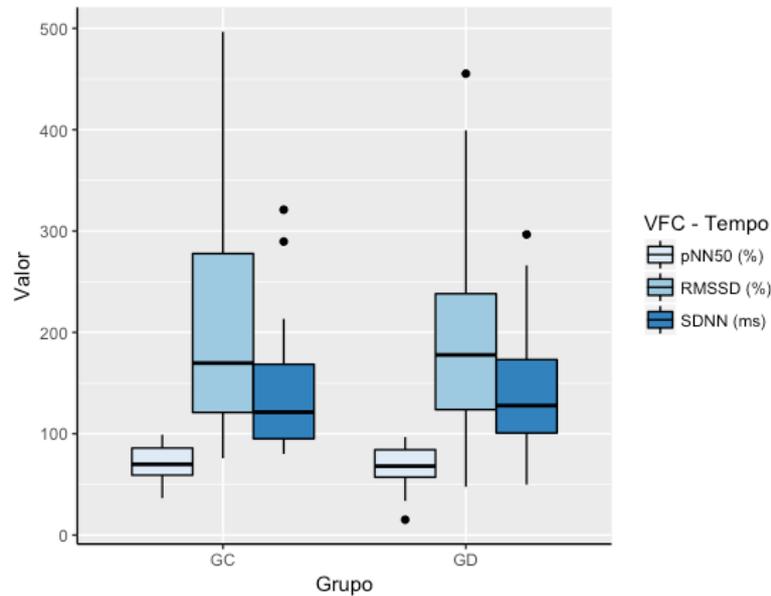
A mensuração da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) realizada no período pré-operatório não apresentou diferença significativa entre os grupos estudados nas variáveis analisadas: SDNN (ms), pNN50 (%), RMSSD (ms), LF (Hz), HF (Hz), LF/HF (Hz), índice cardiovagal (CVI), índice cardiossimpático (CSI) e entropia aproximada (ApEn) (Tabela 1, Gráficos 1 a 4 e Apêndices C a F).

Tabela 1 - Valores médios, respectivos desvios padrão e valores de p dos índices SDNN, pNN50, RMSSD, LF, HF, LF/HF, CVI, CSI, ApEn avaliados no período pré-operatório

Parâmetros	GC	GD	Valor de p
SDNN (ms)	150,105 ± 75,497	145,559 ± 69,652	0,984
pNN50 (%)	69,547 ± 19,963	66,975 ± 21,938	0,735
RMSSD (ms)	217,001 ± 136,579	201,938 ± 113,332	0,891
LF (Hz)	396,094 ± 701,068	373,723 ± 501,720	0,662
HF (Hz)	1168,556 ± 1468,984	1052,355 ± 1208,908	0,517
LF/HF (Hz)	0,455 ± 0,228	0,446 ± 0,251	0,910
CVI	4,205 ± 0,420	4,193 ± 0,467	0,941
CSI	1,102 ± 0,408	1,105 ± 0,490	0,781
ApEn	1,439 ± 0,236	1,454 ± 0,305	0,880

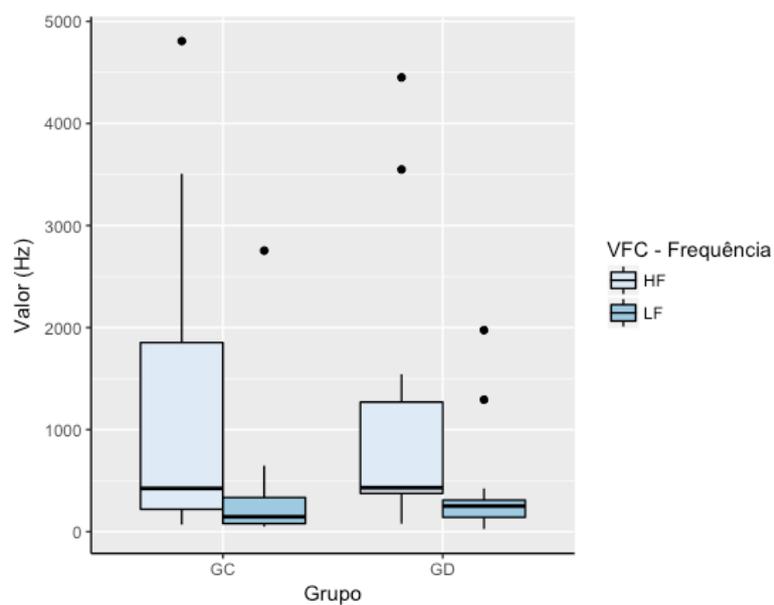
Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 1 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices no domínio do tempo SDNN, pNN50 e RMSSD dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório



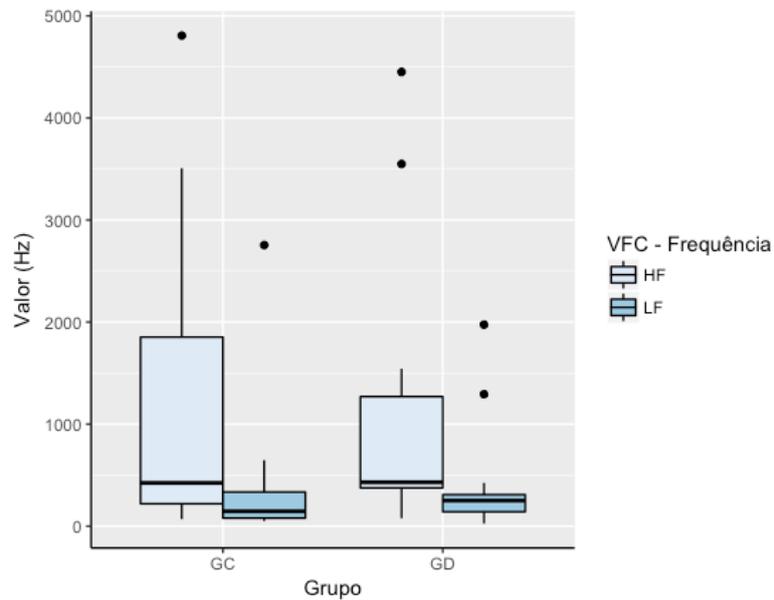
Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 2 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices no domínio da frequência LF e HF dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório



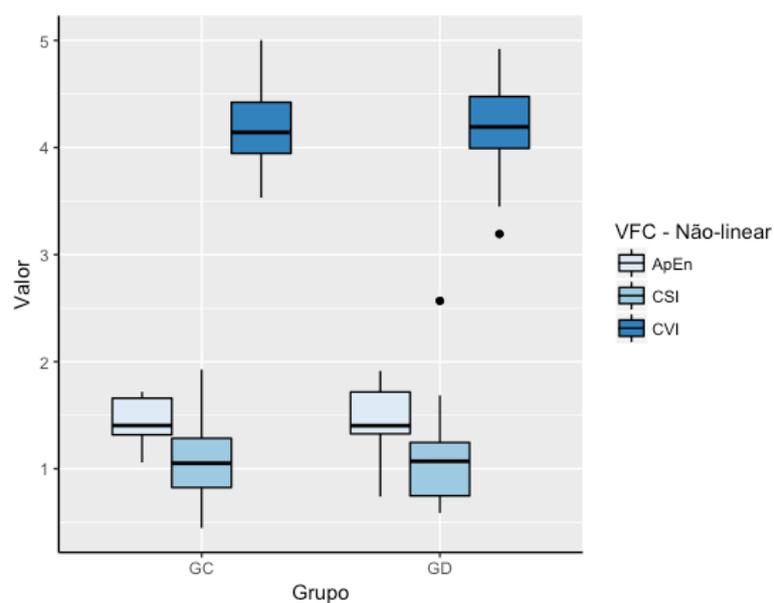
Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 3 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices no domínio da frequência LF/HF dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório



Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 4 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão dos índices cardiovagal (CVI), cardiosimpático (CSI) e entropia aproximada (ApEn) dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD) realizados no pré-operatório

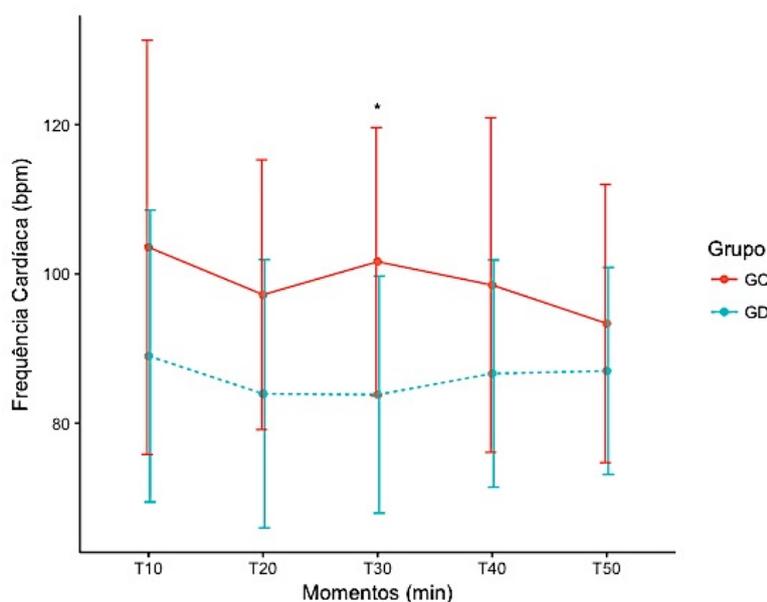


Fonte: Pacheco (2019)

6.3 AVALIAÇÃO DURANTE O PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Com relação às variáveis analisadas após a indução da anestesia, os valores de frequência cardíaca diferiram apenas entre os grupos no momento T30, onde os pacientes diabéticos (GD) apresentaram valores inferiores quando comparados ao grupo controle (GC) (GC: 102 ± 18 bpm, GD: 84 ± 16 bpm; $p=0,007$) (Tabela 2, Gráfico 5 e Apêndices G e H). Em GD, três animais apresentaram frequência cardíaca inferior a 50 batimentos por minuto, sendo administrado 0,03 mg/kg de atropina pela via intravenosa.

Gráfico 5 – Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação

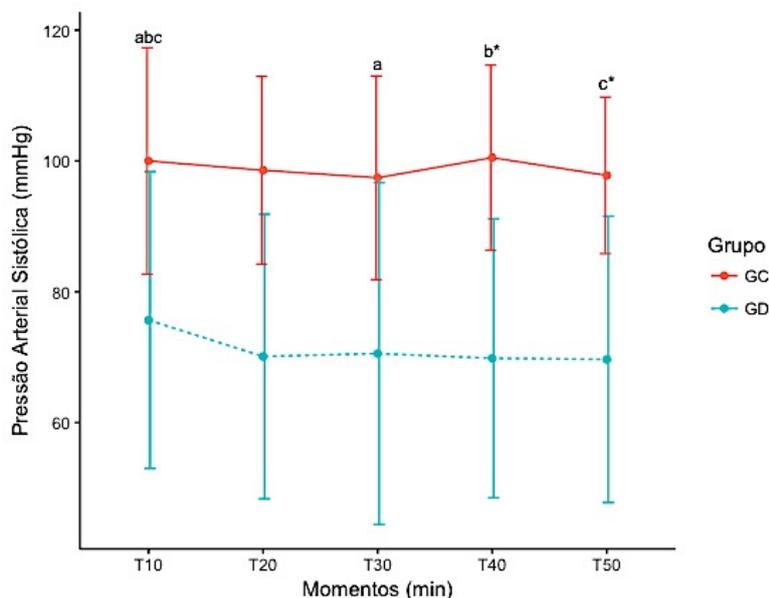


* diferença significativa entre os grupos, onde $p < 0,05$

Fonte: Pacheco (2019)

Houve diferença significativa em relação a pressão arterial sistólica para o grupo GD entre os momentos T10 e T30 ($p=0,01784$), T10 e T40 ($p=0,0039$) e T10 e T50 ($p=0,01024$). Além da diferença entre os momentos, houve diferença entre os grupos na PAS nos momentos T40 ($p=0,0147$) e T50 ($p=0,0166$), onde os pacientes diabéticos obtiveram valores inferiores (Tabela 2, Gráfico 6 e Apêndice I e J).

Gráfico 6 – Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



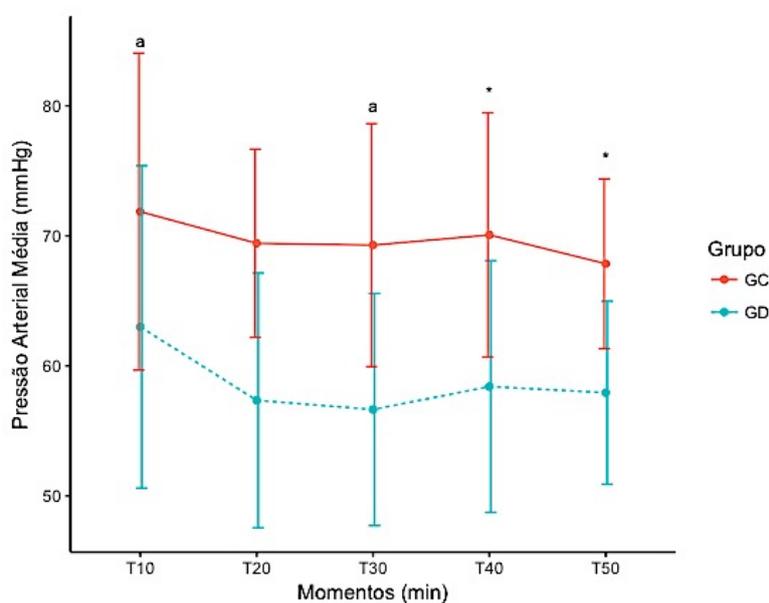
* diferença significativa entre os grupos, onde $p < 0,05$; letras iguais indicam diferença significativa entre os momentos, onde $p < 0,05$

Fonte: Pacheco (2019)

Com relação aos valores da pressão arterial média, houve diferença significativa entre os momentos T10 e T30 ($p=0,0042$) para o GD ($p=0,0043$). Os pacientes diabéticos apresentaram valores pressóricos inferiores quando comparados ao GC nos momentos T40 ($p=0,0147$) e T50 ($p=0,0246$) (Tabela 2, Gráfico 7 e Apêndices K e L).

Assim como ocorreu com a PAM, houve diferença significativa entre os momentos T10 e T30 ($p=0,0042$) na pressão arterial diastólica (PAD) para o GD ($p=0,0043$). Além da diferença entre os momentos, houve diferença entre os grupos GC e GD em T10 ($p=0,0211$), T20 ($p=0,0126$), T30 ($p=0,0001$), T40 ($p=0,0007$) e T50 ($p=0,0030$) (Tabela 2, Gráfico 8 e Apêndices M e N). Devido a redução importante dos valores da PAM no GD, 40% dos animais ($n=7$) necessitaram de infusão de noradrenalina (0,01 a 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) pela via intravenosa.

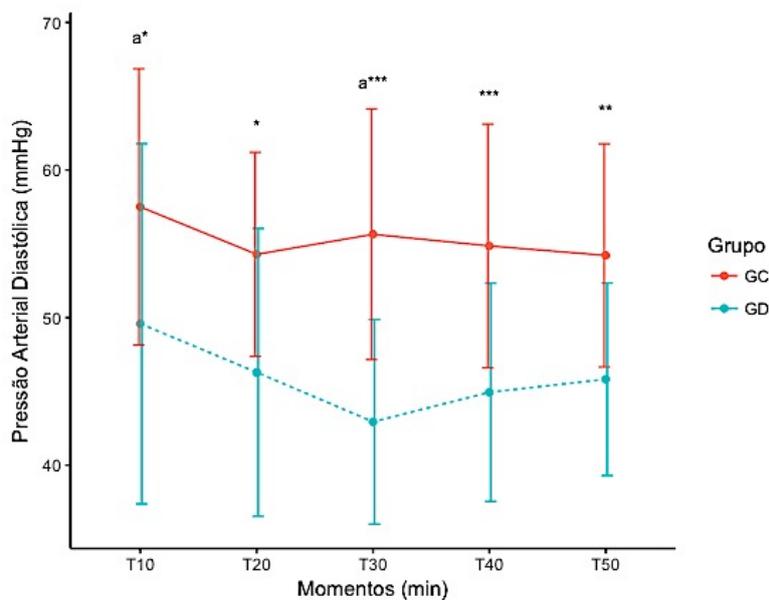
Gráfico 7 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (PAM), em mmHg, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



* diferença significativa entre os grupos, $p < 0,05$; letras iguais indicam diferença significativa entre os momentos, onde $p < 0,05$

Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 8 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



* diferença significativa entre os grupos, $p < 0,05$; ** diferença significativa entre os grupos, $p < 0,01$; *** diferença significativa entre os grupos, $p < 0,001$; letras iguais indicam diferença significativa entre os momentos, onde $p < 0,05$

Fonte: Pacheco (2019)

Tabela 2 – Valores médios, respectivos desvios padrão e valores de p da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) durante os momentos de avaliação nos grupos controle (GC) e grupo diabético (GD)

Variáveis	Grupos	Momentos de avaliação				
		T10	T20	T30	T40	T50
FC (bpm)	GC	104 ± 28	97 ± 18	102 ± 18*	98 ± 22	93 ± 19
	GD	89 ± 20	84 ± 18	84 ± 16*	87 ± 15	87 ± 14
	Valor de p	0,1116	0,0510	0,0075	0,1061	0,3010
PAS (mmHg)	GC	100 ± 17	99 ± 14	97 ± 16	100 ± 14*	98 ± 12*
	GD	94 ± 13	89 ± 14	90 ± 17	88 ± 13*	87 ± 12*
	Valor de p	0,3708	0,1516	0,1516	0,0147	0,0166
PAM (mmHg)	GC	72 ± 12	69 ± 7	69 ± 3	70 ± 9*	68 ± 6*
	GD	63 ± 12	57 ± 10	57 ± 9	58 ± 10*	58 ± 7*
	Valor de p	0,3708	0,0650	0,1516	0,0147	0,0246
PAD (mmHg)	GC	57 ± 9*	54 ± 7*	56 ± 8*	55 ± 8*	54 ± 8*
	GD	50 ± 12*	46 ± 10*	43 ± 7*	45 ± 7*	46 ± 6*
	Valor de p	0,0211	0,0126	0,0001	0,0007	0,0030

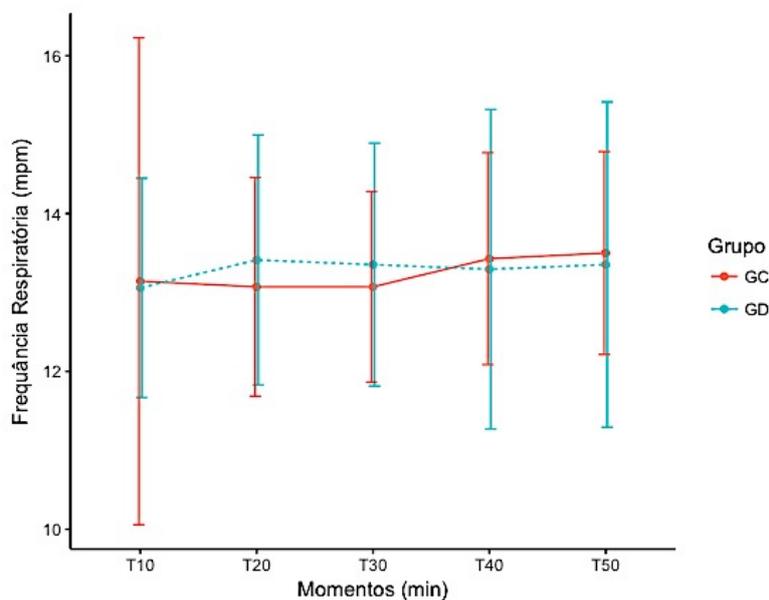
* Diferença significativa entre os grupos, valores $p < 0,05$.

Fonte: Pacheco (2019)

Os valores da frequência respiratória (FR) (Gráfico 9), saturação periférica de oxihemoglobina no sangue periférico (SpO_2) (Gráfico 10) e concentração de dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO_2$) (Gráfico 11) não variaram entre os grupos e nem entre os momentos avaliados durante o período trans-anestésico (Tabela 3 e Apêndices O a T).

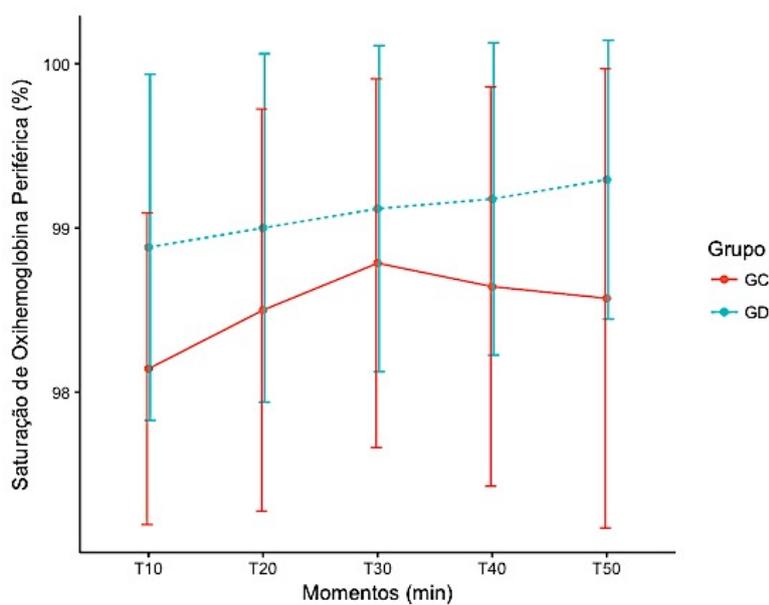
Houve diferença estatística entre os grupos estudados na concentração expirada de isoflurano (ISO_{exp}) nos momentos T10 (GC: $1,3 \pm 0,3\%$, GD: $1,1 \pm 0,2\%$; $p=0,03897$), T20 (GC: $1,4 \pm 0,2\%$, GD: $1,2 \pm 0,2\%$; $p=0,01257$) T40 (GC: $1,4 \pm 0,2\%$, GD: $1,2 \pm 0,2\%$; $p=0,04945$) e T50 (GC: $1,4 \pm 0,1\%$, GD: $1,2 \pm 0,2\%$; $p=0,00236$), sendo inferior nos pacientes diabéticos (Tabela 3, Gráfico 12 e Apêndices U a Z).

Gráfico 9 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da frequência respiratória (FR), em movimentos por minuto, dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



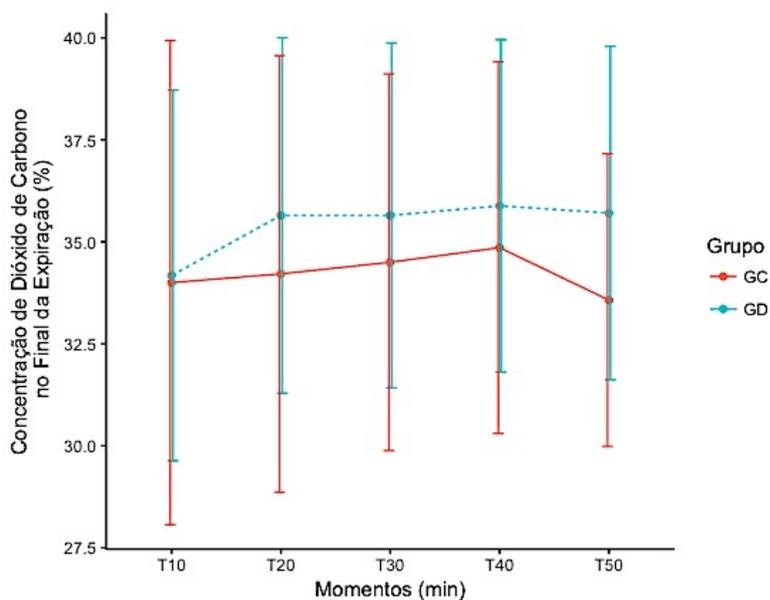
Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 10 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da saturação periférica de oxihemoglobina no sangue periférico (SpO₂) (%), dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



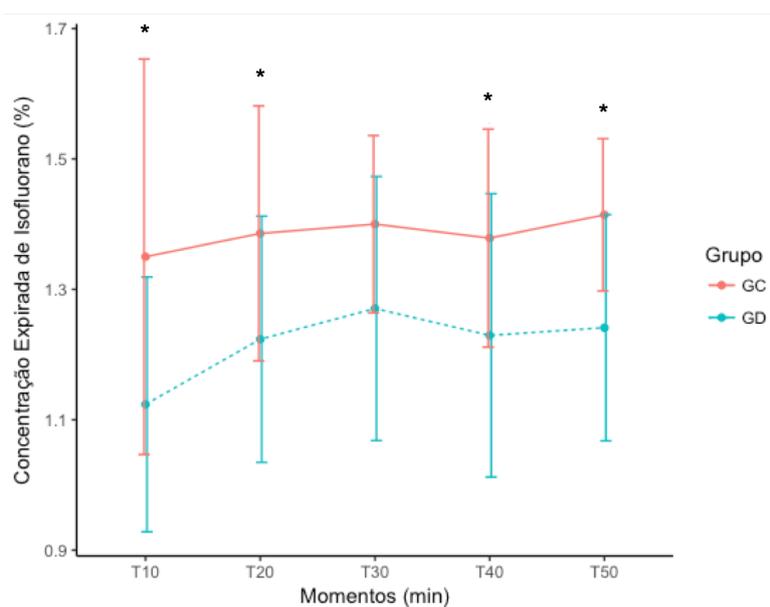
Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 11 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) (%) dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



Fonte: Pacheco (2019)

Gráfico 12 - Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da concentração expirada de isofluorano (ISO_{exp}) (%) dos animais dos grupos controle (GC) e diabético (GD), nos diferentes momentos de avaliação



* Diferença significativa entre os grupos, onde $p < 0,05$

Fonte: Pacheco (2019)

Tabela 3 – Valores médios, respectivos desvios padrão e valores de p da frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxihemoglobina no sangue periférico (SpO₂), concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) e concentração expirada de isofluorano (ISO_{exp}) durante os momentos de avaliação nos grupos controle (GC) e grupo diabético (GD)

Variáveis	Grupos	Momentos de avaliação				
		T10	T20	T30	T40	T50
FR (mpm)	GC	13 ± 3	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1
	GD	13 ± 1	13 ± 2	13 ± 2	13 ± 2	13 ± 2
	Valor de p	0,6846	0,5374	0,4878	0,8514	0,7873
SpO ₂ (%)	GC	98 ± 1	98 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1
	GD	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1
	Valor de p	0,0560	0,2563	0,4139	0,2255	0,1523
ETCO ₂ (mmHg)	GC	34 ± 6	34 ± 5	34 ± 5	35 ± 4	34 ± 4
	GD	34 ± 4	36 ± 4	36 ± 4	36 ± 4	36 ± 4
	Valor de p	0,9280	0,4281	0,4810	0,5189	0,1327
ISO _{exp} (%)	GC	1.3 ± 0.3*	1.4 ± 0.2*	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.2*	1.4 ± 0.1*
	GD	1.1 ± 0.2*	1.2 ± 0.2*	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2*	1.2 ± 0.2*
	Valor de p	0,0389	0,0125	0,0053	0,0494	0,0023

* Diferença significativa entre os grupos, valores p<0,05.

Fonte: Pacheco (2019)

7 DISCUSSÃO

Estudo prévio, realizado por nossa equipe, avaliou os distúrbios do equilíbrio ácido-base em cães diabéticos submetidos a anestesia geral para cirurgia de facoemulsificação. Assim como no presente estudo, os pacientes diabéticos apresentavam controle glicêmico adequado, avaliados por meio de exame clínico e ainda mensuração de frutamina, β -OHB e glicemia em jejum. Durante o período perioperatório, foram realizadas gasometrias, mensuração de eletrólitos e monitoração hemodinâmica com análise da frequência e ritmo cardíaco, SpO₂, ETCO₂, pressão arterial invasiva, concentração inspirada e expirada de isoflurano. Uma das alterações encontradas foi acidemia discreta, apenas durante a anestesia. Sobre as variáveis analisadas durante a cirurgia, foi observada instabilidade hemodinâmica apenas nos pacientes diabéticos; a pressão arterial média foi inferior a 60 mmHg logo após a indução em 80% dos cães, corroborando com estudo retrospectivo prévio, onde os autores relataram complicações como bradicardia e hipotensão em cães diabéticos também submetidos a facoemulsificação (OLIVER et al., 2010). Este resultado suscitou na hipótese do presente estudo, visto que, nos pacientes diabéticos humanos, a maior causa de instabilidade hemodinâmica durante a anestesia ocorre na presença de neuropatia autonômica cardiovascular diabética.

Sabe-se que a variabilidade da frequência pode ser utilizada no pré-operatório com o objetivo de diagnosticar a neuropatia autonômica cardiovascular, encontrada principalmente nos pacientes diabéticos. Desta forma, essa análise pode prever o risco de complicações cardiovasculares durante a anestesia geral (LANKHORST et al., 2015). Estudo realizado em pacientes humanos diabéticos, verificou a presença de disfunção autonômica através da VFC no pré-operatório, onde, na análise pelo método linear sob domínio da frequência, demonstrou diminuição dos índices LF e HF nos diabéticos quando comparados aos indivíduos não diabéticos (HUANG et al., 2006). Ainda, durante a anestesia, 30% dos diabéticos necessitaram de fármacos vasoativos, contra apenas 7% dos pacientes não diabéticos, corroborando com a informação acima (HUANG et al., 2006). Devido à escassez de estudos similares em cães, nosso objetivo foi associar a presença da neuropatia autonômica cardiovascular diabética à ocorrência de hipotensão

arterial durante anestesia geral. Entretanto, no presente estudo, não foi observada diferença significativa entre os grupos na análise da variabilidade da frequência cardíaca utilizando os métodos lineares (domínio do tempo e frequência) e métodos não lineares (ApEn, CVI e CSI); apesar dos pacientes diabéticos apresentarem alterações hemodinâmicas durante o procedimento cirúrgico.

Alguns autores afirmam que o desenvolvimento da neuropatia autonômica cardiovascular está diretamente relacionado à qualidade do controle glicêmico, idade do paciente e duração da diabetes (VINIK; ZIEGLER, 2007; MOȚĂȚĂIANU et al., 2018). Sua prevalência pode variar entre 16 a 20%, e aumenta para 65% de acordo com o aumento da idade do paciente e tempo de diabetes (DAFAALLA et al., 2016). Estudo retrospectivo correlacionou de forma positiva a concentração de frutossamina à disfunção autonômica e possível instabilidade hemodinâmica durante anestesia em pacientes humanos diabéticos (GOTO et al., 1999). Ainda em humanos, estudo mais recente demonstrou que pacientes com alta variabilidade de hemoglobina glicada apresentavam a neuropatia autonômica cardiovascular de forma mais grave, avaliada por meio de testes de reflexos autonômicos (YANG et al., 2018). Pesquisa realizada em cães diabéticos avaliou o índice de atividade parassimpática como meio diagnóstico para NAC; neste estudo, os valores deste índice foram significativamente inferiores nos pacientes diabéticos quando comparados aos não diabéticos, e não houve correlação entre o índice de atividade parassimpática e a duração da diabetes e o controle glicêmico (KENEFICK et al., 2007). Observaram, ainda, que a duração média da diabetes foi de 15 meses e o controle glicêmico foi avaliado por meio da concentração de frutossamina. Entretanto os autores afirmam que seria necessário maior número de cães para confirmar os resultados encontrados (KENEFICK et al., 2007). Pirintr et al. (2012), ao avaliarem a VFC em cães diabéticos pelo método linear (domínio do tempo e frequência), verificaram que pacientes considerados com controle glicêmico inadequado apresentaram diminuição significativa da VFC (SDNN, SDANN, pNN50 e HF) e aumento da frequência cardíaca em repouso, quando comparados aos cães diabéticos com controle glicêmico adequado e cães não diabéticos, sugerindo assim comprometimento de barorreceptores e do sistema parassimpático. É importante ressaltar que população de cães no presente

estudo apresentava bom controle glicêmico, sendo este critério confirmado por meio da ausência de sinais clínicos, tais como, emagrecimento, poliúria, polidipsia, polifagia e, mensuração da glicemia e β -OHB no pré-operatório.

Os animais incluídos foram submetidos à cirurgia para remoção da catarata, uma complicação frequente que surge no início da evolução da diabetes e acomete cerca de 75% dos cães em até um ano do diagnóstico (PLUMMER; SPECHT; GELATT, 2007). Acredita-se que o tipo procedimento escolhido tenha influenciado na duração da diabetes em nossos pacientes, que em média ocorreu dentro de 18 a 24 meses, considerado, relativamente, período curto. A literatura consultada relata que a progressão da neuropatia autonômica cardiovascular apresenta desenvolvimento lento ao longo dos anos, e que a VFC pode detectar sua presença no estágio inicial, antes do aparecimento dos sintomas clínicos, como taquicardia em repouso e instabilidade hemodinâmica durante à anestesia (VINIK; ERBAS, 2013). No presente estudo, apesar dos resultados da VFC e do tempo relativamente curto da presença da diabetes, nossos pacientes apresentaram instabilidade hemodinâmica durante o procedimento cirúrgico: os valores de frequência cardíaca apresentaram-se significativamente inferiores quando comparados aos não diabéticos, e 80% dos animais apresentaram valores de pressão arterial média inferiores a 60 mmHg em pelo menos algum momento durante a anestesia geral. É importante ressaltar que isto ocorreu mesmo com a concentração de isoflurano significativamente inferior e em animais com idades similares, uma vez que isto foi pré-estabelecido como critério de inclusão (idade entre 8 e 12 anos).

Vinik e Erbas (2013) afirmam que a prevalência da neuropatia autonômica cardiovascular diabética pode variar entre 1 e 90%, sendo a maior causa dessa variação as diferentes metodologias utilizadas no diagnóstico. Estudo realizado em cães que sugere a presença de neuropatia autonômica, realizou a análise da VFC por meio de *Holter* com duração de 30 minutos (PIRINTR et al., 2012). Observou-se que, assim como em humanos, estudos em cães utilizam diversas metodologias e *softwares* para aquisição do traçado eletrocardiográfico e o período de mensuração varia de 5 minutos a 24 horas. O período de avaliação da mensuração pode variar, mas é essencial que a análise seja padronizada no mesmo estudo, ou seja, mesmo tempo, horário e técnica de aquisição. A função autonômica pode oscilar consideravelmente durante um ciclo de 24 horas e sofre

influência de estímulos externos e internos, como medo e dor (TASK FORCE, 1996). Portanto, para se avaliar as variações do SNA, deve-se atentar para as condições do paciente e duração do registro. No presente estudo utilizamos *software* veterinário e a análise foi realizada no mesmo horário em todos os pacientes por um período de 15 minutos. Entretanto, como é a primeira pesquisa clínica com o aparelho em questão, faz-se necessária a realização de mais estudos, com maior número de animais para adequar a avaliação e melhorar a padronização dos parâmetros.

Além das diferentes metodologias empregadas para análise da VFC, outros fatores podem influenciar a mensuração dos índices, como arritmias e batimentos ectópicos (KENEFFICK et al., 2007). No presente estudo, após análise do eletrocardiograma, diversos animais, em ambos os grupos, apresentaram arritmias, como bradicardia com parada sinusal, taquicardia sinusal e bloqueio atrioventricular de 1º grau.

Ainda em relação às alterações hemodinâmicas, outras causas não devem ser descartadas nos pacientes diabéticos. A cardiomiopatia diabética, decorrente da hiperglicemia persistente, pode levar à disfunção ventricular esquerda em conjunto com alterações estruturais, levando à insuficiência cardíaca (MOCHIZUKI et al., 2015). Sabe-se que as disfunções sistólicas e diastólicas são secundárias a redução do número de cardiomiócitos, fibrose intersticial e hipertrofia das células cardíacas (MOCHIZUKI et al., 2015). Atualmente não existe um método diagnóstico único para detecção da cardiomiopatia diabética em humanos, embora a ecocardiografia, e mensurações de biomarcadores, principalmente os derivados dos peptídeos natriuréticos, forneçam informações valiosas (MAYA; VILLARREAL, 2010). Em animais diabéticos, algumas alterações na função cardíaca foram detectadas pela ecocardiografia. Nos gatos foi encontrada disfunção diastólica no momento do diagnóstico da diabetes e após 6 meses, mesmo com tratamento adequado, houve evolução da disfunção (PEREIRA et al., 2017). Estudo recente em cães diabéticos sugeriu disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e alterações nas concentrações do peptídeo natriurético tipo B (VICHIT; RUNGSIPIPAT; SURACHETPONG, 2018). No estudo em tela, como critério de inclusão, os animais não apresentavam sintomatologia clínica compatível com qualquer alteração cardiológica, como cianose, cansaço fácil, tosse, dispneia; e não

utilizavam medicações, tais como, diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos. Entretanto, uma limitação do estudo foi a realização dos exames ecocardiográficos nos pacientes diabéticos por diversos cardiologistas em diferentes laboratórios, impossibilitando uma análise padronizada. Acreditamos que a análise deveria ser realizada pelo mesmo profissional experiente, utilizando o mesmo aparelho.

Em humanos diabéticos a relação entre a neuropatia autonômica e complicações cardiovasculares está bem documentada, entretanto, em cães ainda não foi bem estabelecida. No presente estudo, não é possível afirmar que os cães diabéticos apresentam neuropatia autonômica cardiovascular. Estudos prospectivos com maior número de pacientes submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos devem ser realizados. Além das alterações hemodinâmicas durante anestesia, seria importante avaliar as alterações ecocardiográficas e correlacionar com o controle glicêmico e duração da diabetes.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo confirmou a ocorrência de instabilidade hemodinâmica nos cães diabéticos, principalmente hipotensão arterial, quando submetidos à anestesia geral. Entretanto, não foi possível reconhecer que a causa da instabilidade ocorreu devido a neuropatia autonômica cardiovascular diabética.

REFERÊNCIAS

BARKER, P.; CREASEY, P. E.; DHATARIYA, K.; LEVY, N.; LIPP, A.; NATHANSON, M. H.; PENFOLD, N.; WATSON, B.; WOODCOCK, T. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015. **Anaesthesia**, v. 70, p. 1427-1440, 2015.

BENNETT, N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 17, n. 2, p. 65-69, 2002.

BOYSEN, S. R. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 699-717, 2008.

BURGOS, L. G.; EBERT, T.J.; ASIDDAO, C. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. **Anesthesiology**, v. 70, n. 4, p. 591-597, 1989.

CAMERON, N. E.; COTTER, M. A. Pro-Inflammatory Mechanisms in Diabetic Neuropathy: Focus on the Nuclear Factor Kappa B Pathway. **Current Drug Targets**, v. 9, p. 60-67, 2008.

CAMERON, N. E.; EATON, S. E; COTTER, M. A.; TESFAYE, S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Diabetologia**, v. 44, p. 1973-1988, 2001.

CHIASSON, J. L.; JILWAN, N. A.; BÉLANGER, R.; BERTRAND, S.; BEAUREGARD, H.; ÊKOÉ, J. M.; FOURNIER, H.; HAVRANKOVA. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. **Canadian Medical Association or its licensors**, v.168, n. 7, p. 859-866, 2003.

CHUNG, S. K; CHUNG, S. S. M. In: VEVES, A.; MALIK, R. A. **Diabetic Neuropathy: clinical management**. 2 ed. Totowa, New Jersey. Humana Press, 2007. p. 51-67.

CLARK, L.; LEECE, E. A.; BREARLEY, J. C. Diabetes mellitus affects the duration of action of vecuronium in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 472-479, 2012.

DESBOROUGH, J. P.; HALL, G. M.; HART, G. R.; BURRIN, J. P. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary secretion during upper abdominal surgery. **British Journal Anaesthesia**, n. 67, p. 390-396, 1991.

DOWLING, P. M. Insulin therapy for dogs and cats. **Canine Veterinary Journal**, v. 36, p. 577-579, 1995.

DUARTE, R.; SIMÕES, D. M. N.; FRANCHINI, M. L.; MARQUEZI, M. L.; ILKESAKI, J. H.; KOGIKA, M.M. Accuracy of Serum β -Hydroxybutyrate

measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n.4, p. 411-417, 2002.

DUROCHER, L. L.; HINCHCLIFF, K. W.; DIBARTOLA, S. P.; JOHNSON, S. E. Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, p. 1310-1320, 2008.

FALL, T.; HAMLIN, H. H.; HEDHAMMAR, A.; KAMPE, O.; EGENVALL, A. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 1209-1216, 2007.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine diabetes mellitus. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. p. 580-615.

FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S. Management of canine diabetes. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 855-890, 2001.

GIQUEL, J.; BLANCO, Y. F. R.; MATADIAL, C.; CANDIOTTI, K. Diabetes mellitus in anaesthesia. **The British Journal of Diabetes & Vascular Disease**, v. 12, n. 2, p. 60-64, 2012.

GODOY, M. F.; TAKAKURA, I. T.; CORREA, P. R. The relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in patients undergoing surgical myocardial revascularization. **Arquivo Ciência Saúde**, v.12, n.4, p. 167-171, 2005.

GOTO, Y.; SUGIURA, Y.; YANAGIMOTO, M.; YASUDA, Y.; SUZUKI, H.; HASEGAWA, K. Relation with preoperative fructosamine and autonomic nerve function and blood pressure during anesthesia in diabetics: a retrospective study. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 187, p. 49-58, 1999.

GREENE, D. A.; STEVENS, M. J.; OBROSOVA, I.; FELDMAN, E. L. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. **European Journal of Pharmacology**, v. 375, p. 217-223, 1999.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. 11 ed. St Louis, Missouri: Elsevier, 2006. p. 840-976.

HAGA, H. A.; BETTEMBOURG, V.; LERVIK, A. Rocuronium infusion: A higher rate is needed in diabetic than nondiabetic dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, p. 28-35, 2019.

HANSS, R.; RENNER, J.; IILIES, C.; MOIKOW, L.; BUELL, O.; STEINFATH, M.; SCHOLZ, J.; BEIN, B. Does heart rate variability predict hypotension and

bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients? **Anaesthesia**, v. 63, p. 129-135, 2008.

HAMILTON, P. K.; MORGAN, N. A.; CONNOLLY, G. M.; MAXWELL, A. P. Understanding Acid-Base Disorders. **Ulster Medical Journal**, v. 86, n.3, p. 161-166, 2017.

HENDERSON, D. W.; SCHLESINGER, D. P. Use of a point-of-care beta-hydroxybutyrate sensor for detection of ketonemia in dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 51, n. 9, p. 1000-1002, 2010.

HESS, R. S.; SUANDERS, H. M.; WINKLE, T. J.; WARD, C. R. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 8, p. 1166-1173, 2000.

HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, T. H.; PERKIÖMÄKI, J. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. **Journal of Electrocardiology**, v. 36, p. 95-99, 2003.

JACK, S. D.; ALBERTI, K. G. M. M. Management of diabetes mellitus in surgical patients. **Diabetes Spectrum**, v. 15, n.1, p. 44-48, 2002.

KADOI, Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part II: intraoperative and postoperative management of patients with diabetes mellitus. **Journal of Anesthesia**, v. 24, p. 748-756, 2010.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; BARRETT, E. J.; KREISBERG, R. A.; MALONE, J. I.; WALL, B. M. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, p. 131-153, 2001.

KRONEN, P. W. M.; MOON-MASSAT, P. F.; LUDDERS, J. W.; GLED, R. D.; KERN, T. J.; RANDOLPH, J. Comparison of two insulin protocols for diabetic dogs undergoing cataract surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, p. 146-155, 2001.

KUEHL, M.; STEVENS, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, p. 405-416, 2012.

KUUSELA, T. Methodological aspects of heart variability analysis. In: KAMATH, M. V.; WATANABE, M. A.; UPTON, A. R. M. **Heart Rate Variability (HRV) signal analysis: clinical applications**. 1 ed. CRC Press: New York. 2013. p. 10-42.

LATSON, T. W.; ASHMORE, T. H.; REINHART, D. J.; KLEIN, K. W.; GIESECKE, A. H. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. **Anesthesiology**, v. 80, p. 326-337, 1994. k

LOSTE, A.; MARCA, M. C. Fructosamine and glycated hemoglobina in the assessment of glycaemic control in dogs. **Veterinary Research**, v. 32, p. 55-62, 2001.

MARKS, J. B. Perioperative management of diabetes. **American Family Physician**, v. 67, p. 67-93, 2003.

MASER, R. E.; LENHARD, M. J. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, p. 5896-5903, 2005.

MATTIN, M.; O'NEILL, D.; CHURCH, D.; MCGREEVY, P. D.; THOMSON, P. C.; BRODBELT, D. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. **Veterinary Record**, v. 174, p. 1-8, 2014.

MAYA, L.; VILLARREAL, F. J. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 48, n. 3, p. 524-529, 2010.

MCANULTY, G. R.; ROBERTSHAW, H. J.; HALL, G. M. Anesthetic management of patients with diabetes mellitus. **British Journal of Anaesthesia**, v. 85, p. 80-90, 2000.

MOCHIZUKI, Y.; TANAKA, H.; MATSUMOTO, K.; SANO, H.; TOKI, H.; SHIMOURA, H.; OOKA, J.; SAWA, T.; MOTOJI, Y.; RYO, K.; HIROTA, Y.; OGAWA, W.; HIRATA, K. Clinical features of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with diabetes. **Cardiovascular Diabetology**, v. 14, n.37, p. 1-10, 2015.

MOORE, R. A.; ALLEN, M. C.; WOOD, P. J.; REES, L. H.; SEAR, J. W. Peri-operative endocrine effects of etomidate. **Anaesthesia**, v. 40, p. 124-130, 1985.

MOȚĂȚĂIANU, A.; MAIER, S.; BAJKO, Z.; VOIDAZAN, S.; BĂLAȘA, R.; STOIAN, A. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. **BMC Neurology**, v. 18:126, p. 1-9, 2018.

NELSON, R. W. Alterações endócrinas do pâncreas. In: NELSON R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 765-811.

NELSON, R. N.; REUSCH, C. E. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. 1-9, 2014.

OBROSOVA, I. G. Update on the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Current Diabetes Reports**, v. 3, p. 439-445, 2003.

OLIVER, J. A. C.; CLARK, L.; CORLETT, F.; GOULD, D. J. A comparison of anesthetic complications between diabetic and nondiabetic dogs undergoing phacoemulsification cataract surgery: a retrospective study. **Veterinary Ophthalmology**, v. 13, n. 4, p. 244-250, 2010.

PACHECO, P. F.; GALEAZZI, V. S.; PATRICIO, G. C. F.; FLÔR, P. B.; SAFATLE, A. V.; CORTOPASSI, S. R. G. Anesthetic complications in diabetic dogs subjected to phacoemulsification. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1423-1430, 2018.

PAGANI, M.; MALFATTO, G.; PIERINI, S.; CASATI, R.; MASU, A. M.; POLI, M.; GUZZETTI, S.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S.; MALLIANI, A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 23, p. 143-153, 1988.

PAVEI, J.; HEINZEN, R. G.; NOVAKOVA, B.; WALZ, R.; SERRA, A. J.; REUBER, M.; PONNUSAMY, A.; MARQUES, J. L. B. Early Seizure Detection Based on Cardiac Autonomic Regulation Dynamics. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 1-12, 2017.

PEREIRA, N. J.; MATOS, J. N.; TOALDO, B.; BARTOSZUC, U.; SUMMERFIELD, N.; RIEDERER, A.; REUSCH, C.; GLAUS, T. M. Cats with diabetes mellitus have diastolic dysfunction in the absence of structural heart disease. **The Veterinary Journal**, v. 225, p. 50-55, 2017.

PLUMMER, C. E.; SPECHT, A.; GELATT, K. N. Ocular manifestations of endocrine disease. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 29, n. 12, p. 733-743, 2007.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International Journal of Cardiology**, v. 84, n. 1, p.1-14, 2002.

RAJENDRA, A.; JOSEPH, P.; KANNATHAL, N. LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.

RIBEIRO, J. P.; FILHO MORAES, R. S.; DRUMOND, N. C. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n.1, p.14-20, 2005.

ROBERTSHAW, H.J.; HALL, G. M. Diabetes mellitus: anaesthetic management. **Anaesthesia**, v. 61, n. 12, p. 1187-1190, 2006.

RUCINSKY, R.; COOK, A.; HALEY, S.; NELSON, R.; ZORAN, D. L.; POUNDSTONE, M. Diabetes management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, p. 215-224, 2010.

- SAITOH, Y.; KANEDA, K.; HATTORI, H.; NAKAJIMA, H.; MURAKAWA, M. Monitoring of neuromuscular block after administration of vecuronium in patients with diabetes mellitus. **British Journal of Anaesthesia**, v. 90, n.4, p. 480-486, 2003.
- SAKO, T.; MORI, A.; LEE, P.; TAKAHASHI, T.; IZAWA, T.; KARASAWA, S.; FURUUCHI, M.; AZAKAMI, D.; MIZUKOSHI, M.; KIYOSAWA, Y.; ARAI, T. Diagnostic significance of serum glycated albumin in diabetic dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, p. 634-638, 2008.
- SILVERTHORN, D. U. Fisiologia Cardiovascular. In: SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana uma Abordagem Integrada**. 7 ed. São Paulo: Artmed, 2017. p. 436-476.
- SMITH, A. L.; REYNOLDS, K. J.; OWEN, H. Correlated Poincaré indexes for measuring heart rate variability. **Australasian Physical and Engineering Science in Medicine**, v. 23, n. 2, p. 72-80, 2003.
- STEIN, P. K.; BOSNER, M. S.; KLEIGER, R. E.; BROOKE, M. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. **American Heart Journal**, v. 127, n. 5, p. 1376-1381, 1994.
- STEIN, P. K.; KLEIGER, R. E. Insights from the study of heart rate variability. **Annual Reviews Medicine**, v. 50, p. 249-261, 1999.
- STOJANOVIC, V.; IHLE, S. Role of beta-hydroxybutyric acid in diabetic ketoacidosis: A review. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 52, p. 426-430. 2011.
- SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. **Swiss Medical Weekly**, v. 134, p. 514-522, 2004.
- Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 17, p. 354-381, 1996.
- TILLEY, L. P. Interpretations of Q, R, S T deflections. In: **Essentials of canine and feline eletrocardiography**. 3 ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992, p. 59-99.
- VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.
- VICHIT, P.; RUNGSIPIPAT, A.; SURACHETPONG, S. D. Changes of cardiac function in diabetic dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 20, p. 438-450, 2018.

VINIK, A. I.; CASELLINI, C.; PARSON, H. K.; COLBERG, S. R.; NEVORET, M. L. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 1-11, 2018.

VINIK, A. I.; ERBAS, T. Diabetic Autonomic Neuropathy. **Handbook Clinical Neurology**, v. 117, p. 279-294, 2013.

VINIK, A. I.; MASER, R. E.; MITCHELL, B. D.; FREEMAN, R. Diabetic Autonomic Neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, p. 1553-1579, 2003.

VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, p. 387-397, 2007.

VOSS, A.; KURTHS, J.; KLEINER, H. J.; WITT, A.; WESSEL, N.; SAPARIN, P.; OSTERZIEL, K. J.; SCHURATH, R.; DIETZ, R. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. **Cardiovascular Research**, v. 31, p. 419-433, 1996.

WANG, Y.; SCHMEIDEL, A. M.; LIDA, H.; SCHMELZER, J. D.; LOW, P. A. Enhanced inflammatory response via activation of NF-kappaB in acute experimental diabetic neuropathy subjected to ischemia-reperfusion injury. **Journal of Neurological Sciences**, v. 247, p. 47-52, 2006.

YANG, Y.; LEE, E.; CHO, J.; PARK, Y.; KO, S.; YOON, K. H.; KANG, M.; CHA, B.; LEE, S. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Higher HbA1c variability in Subjects with Type 2 Diabetes. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 42, n. 6, p. 496-512, 2018.

ZIDES, D. P.; WELLENS, H. J. J. Sudden cardiac death. **Circulation**, v. 98, p. 2334-2351, 1998.

Apêndice A – Características individuais dos animais pertencentes ao Grupo Controle (GC)

Prontuário	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)
257049	Poodle	Fêmea	9	6,3
258189	Poodle	Fêmea	9	6,1
258730	Poodle	Fêmea	9	4,9
258840	Poodle	Fêmea	12	7,0
257964	Poodle	Fêmea	8	4,6
258094	Poodle	Macho	10	9,5
257987	Poodle	Macho	8	6,0
259384	Poodle	Fêmea	10	4,0
259812	Poodle	Fêmea	8	9,2
263875	Poodle	Fêmea	11	14,5
265460	Poodle	Fêmea	8	6,1
266623	Poodle	Macho	8	5,2
267329	Poodle	Fêmea	9	4,5
265093	Poodle	Macho	11	10,0

Apêndice B – Características individuais dos animais pertencentes ao Grupo Diabéticos (GD)

Prontuário	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)
246698	SRD	Fêmea	8	19,6
234694	Lhasa apso	Fêmea	9	6,9
258183	Poodle	Fêmea	10	18,0
251208	Poodle	Fêmea	10	4,3
258586	Schnauzer	Macho	8	9,3
252834	Schnauzer	Macho	11	7,8
257766	Bull terrier	Macho	9	24,0
202433	SRD	Fêmea	9	8,0
261121	Dachshund	Macho	12	11,3
262440	Labrador	Fêmea	9	30,0
249148	SRD	Fêmea	10	26,0
179501	Border collie	Fêmea	11	13,6
264973	Shih-tzu	Fêmea	12	7,6
255427	Lhasa apso	Fêmea	8	10,5
265557	Border collie	Fêmea	8	17,6
265483	SRD	Fêmea	8	13,0
263860	Poodle	Macho	11	5,6

Apêndice C – Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelos métodos lineares no domínio do tempo (SDNN, pNN50 e RMSSD) e domínio da frequência (LF, HF e LF/HF) mensurados no pré-operatório no Grupo Controle (GC)

Variabilidade da Frequência Cardíaca – GC						
Prontuário	Domínio do Tempo			Domínio da Frequência		
	SDNN	pNN50	RMSSD	LF	HF	LF/HF
257049	94,889	60,176	119,398	163,961	246,984	0,663
258189	150,643	78,730	241,513	309,539	517,107	0,598
258730	108,636	63,167	143,765	59,984	148,255	0,405
258840	93,097	40,312	101,285	129,010	287,716	0,448
257964	80,178	36,516	75,920	119,430	190,827	0,626
258094	93,631	49,209	96,846	51,066	69,599	0,734
257987	174,499	91,931	289,874	343,386	569,425	0,603
259384	143,294	70,440	174,280	300,636	2276,103	0,132
259812	213,402	69,855	389,848	92,391	211,402	0,437
263875	289,671	88,291	443,344	56,785	4806,937	0,012
265460	95,826	58,833	125,789	442,093	1087,925	0,406
266623	321,049	99,112	496,725	2754,22	3507,422	0,785
267329	118,626	69,855	168,934	75,361	332,076	0,227
265093	124,031	97,235	170,505	647,463	2108,006	0,307
Média	150,105	69,547	217,002	396,095	1168,556	0,456
Desvio Padrão	75,480	19,964	136,580	701,068	1468,984	0,229

Apêndice D – Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelos métodos lineares no domínio do tempo (SDNN, pNN50 e RMSSD) e domínio da frequência (LF, HF e LF/HF) mensurados no pré-operatório no Grupo Diabéticos (GD)

Variabilidade da Frequência Cardíaca – GD						
Prontuário	Domínio do Tempo			Domínio da Frequência		
	SDNN	pNN50	RMSSD	LF	HF	LF/HF
246698	56,638	33,750	57,775	159,387	425,957	0,374
234694	169,421	86,419	229,007	1293,683	1542,378	0,838
258183	66,776	42,589	90,581	25,732	78,350	0,328
251208	119,004	68,089	148,909	141,411	397,622	0,356
258586	80,024	56,657	87,022	382,388	430,818	0,888
252834	100,735	60,554	123,778	96,146	244,289	0,394
257766	198,916	76,699	294,355	251,661	1509,329	0,167
202433	173,223	84,239	231,978	295,230	1213,489	0,243
261121	49,824	15,203	47,585	263,921	353,777	0,746
262440	198,558	66,109	289,787	59,241	824,463	0,072
249148	167,910	91,822	229,820	309,539	517,407	0,598
179501	296,645	96,762	455,293	1974,791	4451,042	0,443
264973	112,794	57,180	168,285	144,972	375,720	0,386
255427	266,164	94,894	399,426	172,718	3549,117	0,049
265557	121,720	70,440	163,397	258,429	410,425	0,629
265483	127,849	67,102	177,797	99,860	296,446	0,336
263860	168,311	70,074	238,154	424,193	1269,407	0,735
Média	145,560	66,975	201,938	373,724	1052,355	0,446
Desvio Padrão	69,653	21,939	113,333	501,721	1208,908	0,255

Apêndice E – Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelo método não linear (ApEn, CVI e CSI) mensurados no pré-operatório no Grupo Controle (GC)

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)			
Método não-linear			
Prontuário	ApEn	CVI	CSI
257049	1,304	3,945	1,236
258189	1,411	4,338	0,747
258730	1,638	3,945	1,008
258840	1,396	3,964	1,600
257964	1,393	3,532	1,927
258094	1,665	3,722	1,615
257987	1,688	4,451	0,672
259384	1,117	4,298	1,301
259812	1,060	4,530	0,446
263875	1,091	4,917	0,844
265460	1,622	3,938	1,095
266623	1,356	5,004	0,818
267329	1,690	4,143	0,974
265093	1,719	4,140	1,140
Média	1,439	4,205	1,102
Desvio Padrão	0,236	0,420	0,408

Apêndice F – Valores individuais, médias e desvio padrão da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelo método não linear (ApEn, CVI e CSI) mensurados no pré-operatório no Grupo Diabéticos (GD)

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)			
Método não-linear			
Prontuário	ApEn	CVI	CSI
246698	1,748	3,449	1,686
234694	1,402	4,456	1,091
258183	1,366	3,672	1,144
251208	1,904	4,141	1,245
258586	1,717	3,767	1,542
252834	1,733	3,992	1,284
257766	1,594	4,597	0,912
202433	1,914	4,477	0,978
261121	1,258	3,193	2,568
262440	0,740	4,547	0,610
249148	1,400	4,450	1,070
179501	1,317	4,921	0,711
264973	1,509	4,101	0,889
255427	1,337	4,802	0,635
265557	0,996	4,169	0,587
265483	1,457	4,193	0,747
263860	1,326	4,355	1,087
Média	1,454	4,193	1,105
Desvio Padrão	0,305	0,467	0,490

Apêndice G – Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Frequência Cardíaca (FC) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	135	115	125	115	115
258189	160	134	130	122	125
258730	113	110	117	110	97
258840	83	93	113	120	114
257964	113	102	104	115	108
258094	63	87	77	64	64
257987	106	91	78	74	80
259384	92	81	114	130	87
259812	105	88	99	93	80
263875	123	95	105	110	107
265460	85	84	101	93	90
266623	75	78	96	97	96
267329	129	127	95	67	75
265093	68	76	69	69	69
Média	103,6	97,2	101,6	93,4	100,0
Desvio Padrão	27,8	18,1	18,0	18,6	17,3

Apêndice H - Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Frequência Cardíaca (FC) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	118	107	95	92	92
234694	104	100	95	99	113
258183	113	110	117	110	97
251208	84	93	84	74	85
258586	76	75	96	96	96
252834	56	73	77	78	76
257766	108	93	62	78	91
202433	66	69	74	76	84
261121	75	76	86	80	80
262440	83	77	81	72	69
249148	79	60	71	69	75
179501	63	61	66	123	81
264973	76	49	54	72	70
255427	108	89	79	76	120
265557	87	95	101	97	82
265483	108	97	90	83	90
263860	109	103	97	98	78
Média	89,0	83,9	83,8	86,6	87,0
Desvio Padrão	19,6	18,0	15,9	15,2	13,9

Apêndice I - Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Pressão Arterial Sistólica (PAS) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	126	120	130	126	104
258189	120	94	91	99	90
258730	90	88	87	93	104
258840	89	86	97	83	88
257964	85	91	94	99	89
258094	78	91	87	86	85
257987	121	117	100	104	103
259384	90	87	105	105	90
259812	113	110	104	99	112
263875	88	82	79	78	80
265460	82	88	80	90	88
266623	121	118	116	110	107
267329	87	90	78	123	119
265093	110	118	116	112	110
Média	100,0	98,6	97,4	100,5	97,8
Desvio Padrão	17,3	14,4	15,6	14,2	12,0

Apêndice J - Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Pressão Arterial Sistólica (PAS) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	92	90	86	88	89
234694	125	110	115	113	113
258183	90	88	87	93	104
251208	86	74	80	76	85
258586	107	100	135	105	105
252834	108	114	108	101	94
257766	90	70	97	80	78
202433	89	93	86	85	82
261121	75	72	71	70	73
262440	101	94	87	89	90
249148	109	104	96	95	94
179501	86	90	85	100	73
264973	86	81	80	90	83
255427	75	63	68	64	71
265557	89	88	80	80	81
265483	80	88	80	79	80
263860	103	90	90	84	80
Média	93,6	88,8	90,1	87,8	86,8
Desvio Padrão	13,4	13,9	16,5	12,7	12,0

Apêndice K - Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Pressão Arterial Média (PAM) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	108	80	93	91	82
258189	80	76	73	77	77
258730	60	58	58	67	72
258840	69	63	70	59	62
257964	61	66	65	72	66
258094	63	79	64	62	60
257987	79	75	70	68	65
259384	68	64	84	85	62
259812	74	66	64	61	73
263875	69	64	63	64	67
265460	65	64	64	65	64
266623	68	67	67	64	62
267329	77	80	62	77	73
265093	65	70	73	69	65
Média	71,9	69,4	69,3	70,1	67,9
Desvio Padrão	12,2	7,2	9,3	9,4	6,5

Apêndice L - Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Pressão Arterial Média (PAM) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	70	60	55	58	55
234694	83	77	82	83	76
258183	60	58	58	67	72
251208	56	51	50	54	60
258586	48	43	59	50	58
252834	91	68	61	61	65
257766	58	50	59	54	55
202433	66	64	61	54	52
261121	53	49	48	48	53
262440	74	70	57	62	61
249148	64	47	59	55	54
179501	47	52	48	75	51
264973	50	47	46	58	53
255427	61	50	46	43	55
265557	54	57	50	53	54
265483	60	64	57	57	57
263860	76	68	67	61	54
Média	63,0	57,4	56,6	58,4	57,9
Desvio Padrão	12,4	9,8	8,9	9,7	7,0

Apêndice M - Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Pressão Arterial Diastólica (PAD) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	81	55	70	70	72
258189	65	59	59	66	66
258730	48	46	45	54	57
258840	58	50	56	45	49
257964	50	54	53	54	53
258094	50	64	52	50	50
257987	64	55	51	49	47
259384	56	51	77	70	49
259812	60	52	51	49	58
263875	57	52	54	55	58
265460	49	46	49	48	47
266623	50	48	50	48	46
267329	67	71	54	58	55
265093	50	57	58	52	52
Média	57,5	54,3	55,6	54,9	54,2
Desvio Padrão	9,4	6,9	8,5	8,3	7,6

Apêndice N - Valores individuais, médias e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Pressão Arterial Diastólica (PAD) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	47	42	40	49	47
234694	75	69	58	51	60
258183	48	46	45	54	57
251208	43	37	40	41	47
258586	35	33	41	35	42
252834	77	52	47	47	51
257766	46	41	46	44	46
202433	43	42	41	37	33
261121	44	39	38	39	47
262440	55	50	45	47	49
249148	52	61	45	44	44
179501	34	44	34	63	39
264973	36	33	32	42	38
255427	52	41	34	32	45
265557	44	47	41	44	44
265483	51	55	48	47	48
263860	61	55	55	48	42
Média	49,6	46,3	42,9	44,9	45,8
Desvio Padrão	12,2	9,8	6,9	7,4	6,5

Apêndice O - Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Frequência Respiratória (FR) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	18	15	15	15	15
258189	20	15	14	14	14
258730	12	12	12	12	12
258840	12	12	12	12	12
257964	12	12	12	12	14
258094	12	12	12	15	15
257987	7	15	15	15	15
259384	12	12	12	15	15
259812	14	14	14	14	14
263875	15	15	12	12	12
265460	12	12	14	14	14
266623	14	13	13	14	13
267329	12	12	14	12	12
265093	12	12	12	12	12
Média	13,1	13,1	13,1	13,4	13,5
Desvio Padrão	3,1	1,4	1,2	1,3	1,3

Apêndice P - Valores individuais, médias e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Frequência Respiratória (FR) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	12	14	14	14	10
234694	12	15	15	15	15
258183	12	12	12	12	12
251208	14	15	15	15	15
258586	12	12	12	15	15
252834	15	15	14	14	14
257766	12	12	12	8	8
202433	14	12	12	12	14
261121	14	14	14	14	14
262440	14	15	15	15	15
249148	12	12	12	12	12
179501	10	10	10	10	12
264973	14	14	14	14	14
255427	14	14	14	14	15
265557	15	15	15	15	15
265483	12	12	12	12	12
263860	14	15	15	15	15
Média	13,1	13,4	13,4	13,3	13,4
Desvio Padrão	1,4	1,6	1,5	2,0	2,1

Apêndice Q - Valores individuais, médias e desvio padrão da saturação periférica de oxihemoglobina (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Saturação periférica de Oxihemoglobina (SpO₂) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	98	98	98	98	98
258189	97	97	98	97	97
258730	98	99	99	99	99
258840	98	97	98	98	99
257964	99	100	100	99	99
258094	98	98	100	100	100
257987	98	100	100	100	100
259384	97	97	97	97	97
259812	97	98	98	98	96
263875	99	100	99	100	100
265460	100	100	100	100	100
266623	99	99	97	98	98
267329	97	97	100	100	100
265093	99	99	99	97	97
Média	98,1	98,5	98,8	98,6	98,6
Desvio Padrão	0,9	1,2	1,1	1,2	1,4

Apêndice R - Valores individuais, médias e desvio padrão da saturação periférica de oxihemoglobina (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Saturação periférica de Oxihemoglobina (SpO₂) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	99	99	98	98	98
234694	98	99	99	99	98
258183	98	99	99	99	99
251208	99	98	97	97	98
258586	100	99	99	99	99
252834	98	97	98	100	100
257766	99	100	100	100	100
202433	98	100	100	100	100
261121	100	100	100	99	99
262440	97	98	98	98	98
249148	99	100	100	100	100
179501	100	99	98	98	100
264973	100	100	100	100	100
255427	99	100	100	100	100
265557	100	98	100	100	100
265483	97	97	99	99	99
263860	100	100	100	100	100
Média	98,9	99,0	99,1	99,2	99,3
Desvio Padrão	1,1	1,1	1,0	1,0	0,8

Apêndice S - Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) - GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	39	38	41	36	35
258189	30	27	28	26	32
258730	32	31	35	41	37
258840	29	28	30	32	32
257964	24	30	30	34	29
258094	40	40	42	40	40
257987	47	47	42	41	40
259384	29	30	37	41	30
259812	32	33	34	34	35
263875	33	35	35	35	35
265460	37	36	35	34	33
266623	32	32	32	32	30
267329	40	38	30	30	30
265093	32	34	32	32	32
Média	34,0	34,2	34,5	34,9	33,6
Desvio Padrão	5,9	5,4	4,6	4,6	3,6

Apêndice T - Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) - GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	35	35	38	38	38
234694	36	36	39	39	38
258183	32	31	35	41	37
251208	45	47	44	43	41
258586	29	36	39	30	31
252834	30	29	27	30	31
257766	42	42	41	39	41
202433	30	38	39	42	41
261121	38	38	32	32	36
262440	36	35	35	37	36
249148	34	30	34	34	37
179501	28	33	30	33	30
264973	30	35	35	37	37
255427	34	37	35	35	37
265557	36	37	37	34	34
265483	34	35	35	35	36
263860	32	32	31	31	30
Média	34,2	35,6	35,6	35,9	35,7
Desvio Padrão	4,5	4,4	4,2	4,1	4,1

Apêndice U - Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração inspirada de isofluorano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Concentração inspirada de isofluorano (ISO_{insp}) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	2.7	2.0	1.8	1.9	2.0
258189	2.8	2.4	2.3	2.0	2.0
258730	1.8	2.1	2.0	1.8	1.7
258840	2.4	2.0	2.0	2.3	2.0
257964	2.6	1.7	2.0	1.9	2.0
258094	1.8	1.9	2.0	1.9	1.8
257987	2.4	1.9	1.8	1.8	1.9
259384	1.8	1.8	2.0	2.0	2.0
259812	2.3	2.0	2.0	2.0	2.0
263875	2.8	2.0	1.8	1.8	1.6
265460	1.8	1.6	1.8	1.6	1.8
266623	1.8	2.1	1.9	2.2	2.1
267329	1.6	1.7	1.7	1.7	2.0
265093	1.5	1.6	1.7	1.9	1.9
Média	2.2	1.9	1.9	1.9	1.9
Desvio Padrão	0.5	0.2	0.2	0.2	0.1

Apêndice V - Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração inspirada de isofluorano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Concentração inspirada de isofluorano (ISO_{ins}) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	2.3	2.2	2.1	2.1	1.9
234694	2.0	2.3	2.1	2.1	2.2
258183	2.5	1.8	2.0	2.3	2.0
251208	2.4	1.8	1.8	1.8	1.6
258586	2.0	1.7	1.6	1.8	1.7
252834	2.1	2.1	2.0	2.0	2.1
257766	1.5	2.5	1.6	1.4	1.4
202433	1.5	1.6	1.6	1.5	1.8
261121	1.1	1.7	1.6	1.5	1.3
262440	2.2	2.0	2.2	1.9	1.8
249148	1.5	1.5	1.6	1.4	1.6
179501	1.3	1.1	1.2	1.2	1.2
264973	1.8	1.5	1.6	1.5	1.5
255427	1.5	1.6	1.7	1.5	1.7
265557	1.3	1.5	1.5	1.4	1.5
265483	1.8	1.5	1.6	1.6	1.6
263860	1.6	1.8	1.9	1.9	1.8
Média	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
Desvio Padrão	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3

Apêndice X - Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração expirada de isofluorano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Controle (GC)

Concentração expirada de isofluorano (ISO_{exp}) – GC					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
257049	1.3	1.7	1.6	1.6	1.5
258189	1.7	1.7	1.6	1.6	1.2
258730	1.0	1.3	1.4	1.3	1.3
258840	1.3	1.4	1.3	1.2	1.5
257964	1.8	1.4	1.4	1.5	1.5
258094	1.2	1.3	1.3	1.4	1.3
257987	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4
259384	1.4	1.4	1.6	1.6	1.6
259812	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4
263875	1.9	1.6	1.5	1.4	1.3
265460	1.2	1.3	1.4	1.3	1.4
266623	1.2	1.4	1.2	1.1	1.6
267329	0.9	1.0	1.2	1.1	1.4
265093	1.0	1.1	1.3	1.4	1.4
Média	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
Desvio Padrão	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1

Apêndice Z - Valores individuais, médias e desvio padrão da concentração inspirada de isofluorano (%) avaliados durante o procedimento cirúrgico no Grupo Diabéticos (GD)

Concentração expirada de isofluorano (ISO_{exp}) – GD					
Prontuário	T10	T20	T30	T40	T50
246698	1.3	1.6	1.5	1.5	1.1
234694	1.1	1.3	1.3	1.3	1.4
258183	1.0	1.3	1.4	1.3	1.3
251208	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
258586	1.2	1.3	1.2	1.3	1.3
252834	1.2	1.5	1.6	1.6	1.7
257766	1.3	1.2	1.1	1.0	1.0
202433	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2
261121	0.8	1.0	1.3	1.2	1.1
262440	1.3	1.3	1.6	1.5	1.2
249148	0.9	1.1	1.1	1.0	1.2
179501	1.1	0.8	0.9	0.8	1.1
264973	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1
255427	1.4	1.3	1.3	1.2	1.2
265557	0.8	1.0	1.0	1.0	1.1
265483	1.0	1.2	1.2	1.2	1.3
263860	0.9	1.3	1.5	1.5	1.5
Média	1.1	1.2	1.3	1.2	1.2
Desvio Padrão	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2