JULIO KEN NAGASHIMA

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA E DE FENTANIL NA ANESTESIA DE CÃES EM SEPSE

São Paulo

2018

JULIO KEN NAGASHIMA

Avaliação comparativa da infusão contínua de dexmedetomidina e de fentanil na anestesia de cães em sepse

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

Departamento:
Cirurgia

Área de concentração:
Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:
Prof[a] Dr[a] Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo
2018

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T. 3708
FMVZ

Nagashima, Julio Ken
Avaliação comparativa da infusão contínua de dexmedetomidina e de fentanil na anestesia de cães em sepse / Julio Ken Nagashima. – 2018.
98 f. : il.

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

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Microcirculação. 2. Sepse. 3. Piometra. 4. Opioide. 5. Alfa-2 agonista. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Maria Aparecida Laet, CRB 5673-8, da FMVZ/USP.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Dexmedetomidina e a microcirculação no paciente séptico (Alteração para: "Avaliação comparativa da infusão contínua de dexmedetomidina e de fentanil na anestesia de cães em sepse.")", protocolada sob o CEUA nº 3578080716 (ID 003127), sob a responsabilidade de **Denise Tabacchi Fantoni** *e equipe; Julio Ken Nagashima* - 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 04/01/2017.

We certify that the proposal "Microcirculation and dexmedetomidine in dogs with pyometra (Alteração para: "Comparing continuous rate infusion assessment of dexmedetomidine and fentanyl during anesthesia of dogs in sepsis")", utilizing 30 Dogs (30 females), protocol number CEUA 3578080716 (ID 003127), under the responsibility of **Denise Tabacchi Fantoni** *and team; Julio Ken Nagashima* - 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 01/04/2017.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 09/2016 a 09/2017 Área: Clínica Cirúrgica Veterinária

Origem:	Animais de proprietários						
Espécie:	Cães	sexo:	Fêmeas	idade:	2 a 15 anos	N:	30
Linhagem:	SRD			Peso:	5 a 25 kg		

Local do experimento: Hovet FMVZ USP

São Paulo, 01 de outubro de 2018

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

Autor: NAGASHIMA, Julio Ken

Título: Avaliação comparativa da infusão contínua de dexmedetomidina e de fentanil na anestesia de cães em sepse.

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

Data: __/__/__

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____ Julgamento:_____

DEDICATÓRIA

Decido esta dissertação aos meus pais, sempre pelo amor, apoio e incentivo à minha educação.

À minha irmã Luisa, sempre pelo carinho, presença e preocupação.

À Irene, minha irmã, e João, meu cunhado, por complementarem nossa família com o Max e Eric.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo por proporcionar o ambiente e estrutura para a realização de todo o projeto.

À professora Denise Tabacchi Fantoni, pela orientação, ensinamentos e modelo a ser seguido. Desde sempre acessível, me tratando com carinho e respeito admiráveis, obrigado pela oportunidade de poder trabalhar junto com sua equipe. Sinto-me eternamente honrado.

Professora Silvia Renata Gaido Cortopassi, pelo carinho de sempre.

Professora Aline Ambrósio, pelos ensinamentos e conselhos. Sei que eram para o meu melhor.

Ao Lucas Alaião Gonçalves, a quem muito devo, e de quem muito aprendi. Uma amizade que só tenho a agradecer, por tornar tudo mais fácil, mais divertido e mais humano. À Andressa Kotleski, uma pessoa incrível que sempre esteve presente. E com isso, faz falta quando não está por perto. Esses dois fazem tudo valer a pena.

Ao Mario Ferraro, que é uma das respostas para quando me perguntam por que voltei para São Paulo.

Vanessa Nadine Gris, grande responsável pela minha jornada aqui, agradeço até as broncas.

Paulo Klaumann, com quem muito aprendi.

À professora Clair Motos de Oliveira, por autorizar, confiar e trabalhar junto conosco na execução deste projeto, autorizando que fosse realizado no setor de reprodução (VRA). E de lá, gostaria de agradecer a confiança e amizade dos veterinários Mariana Talib e Marcelo Faustino, assim como os funcionários Elizabeth da Silva Martins e Nelson, sempre dispostos e, mais do que isso, pelo carinho e respeito.

Aos amigos que fiz e que tornaram tudo melhor: Ana Flávia Sanches, Clarissa, Renata Rodrigues, Marco Aurélio, Ieda, Jéssica, Juliana Durigan, Aline Macedo, Renato, Gabriel, Isis, Bianca. À Yuri, pelo nosso retorno.

Geni Patrício, que tanto me encanta conversar e trabalhar. Patrícia Bonifácio Flor, que já me ajudou muito, mesmo sem saber.

Jesus dos Anjos Vieira, Otavio Rodrigues dos Santos e Cledson Lélis e Miron: admiro muito o profissionalismo de vocês, que tanto nos ajudam e nos cedem boas conversas.

Lívia Gimenez, imprescindível paciência e preocupação conosco. Belarmino Ney, pela ajuda quando preciso.

Aos de fora da USP, porém presentes diariamente na minha vida: Sergio Novita e Pedro Ghirotti. Obrigado pelos 30 anos de amizade.

Bisteka, que há 10 anos me acompanha sem muito entender, mas muito compreendendo. Assim como a Mya, me ensinaram muito.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento desse trabalho (código de financiamento 001).

Aos animais e tutores que fizeram parte deste projeto, muito obrigado.

RESUMO

NAGASHIMA, J.K. **Avaliação comparativa da infusão contínua de dexmedetomidina e de fentanil na anestesia de cães em sepse.** 2018. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Uma das alterações comuns na sepse são os distúrbios microcirculatórios podem ocorrer mesmo com parâmetros macro hemodinâmicos normais. Vários protocolos são indicados para a anestesia de paciente em sepse. Um fármaco geralmente utilizado em pacientes críticos em humanos é a dexmedetomidina, um potente e seletivo alfa 2 agonista com propriedade sedativas, analgésicas e relaxante muscular que promove aumento de pressão arterial e vasoconstrição periférica. O objetivo do presente estudo é avaliar comparativamente a infusão contínua da dexmedetomidina versus fentanil em cadelas sépticas no que diz respeito a três parâmetros relacionados a microcirculação, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos. Foram avaliadas 33 cadelas com piometra submetidas à cirurgia terapêutica de OSH, e triadas pelo score quick SOFA. Os animais foram randomizados em duplo estudo de infusão contínua de 3 µg/kg/hora de dexmedetomidina ou 5 µg/kg/hora de fentanil, durante anestesia com isofluorano e em ventilaçao mecânica. Parâmetros hemodinâmicos, microcirculatórios, ventilatórios e metabólicos foram utilizados para comparação entre grupos. Esses foram coletados antes da indução anestésica, durante e pós a anestesia. Os dados foram submetidos a teste de normalidade e variâncias iguais, para então avaliar comparativamente os grupos pelo test t student ou Wilcoxon não pareado quando necessário. Todas as variáveis referentes à microcirculação não apresentaram diferença significativa entre os grupos. A infusão contínua de dexmedetomidina apresentou melhores resultados de pressão arterial e clearance de lactato, sugerindo não comprometer o transporte de oxigênio da periferia e perfusão de órgãos, quando comparado com o uso de fentanil, e ainda com semelhantes desfechos clínicos como mortalidade, tempo de extubação e ocorrências de hipotensão ou bradiarritmia. Os valores semelhantes de microcirculação e superiores de pressão arterial demonstram que a dexmedetomidina não compromete a microcirculação em relação ao fentanil, mas mantém a macrohemodinâmica com valores superiores.

Palavras chave: microcirculação, sepse, piometra, opioide, α2-agonista

ABSTRACT

NAGASHIMA, J.K. **Comparing microcirculation assessment in continuous rate infusion of dexmedetomidine and fentanyl in anesthesia of dogs in sepsis.** 2018. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

One of the common changes in sepsis is microcirculatory disorders can occur even with normal hemodynamic macro parameters. Several protocols are indicated for sepsis anesthesia. A drug commonly used in critically ill patients in humans is dexmedetomidine, a potent and selective alpha 2 agonist with proprietary sedatives, analgesics and muscle relaxant that promotes increased blood pressure and peripheral vasoconstriction. The objective of the present study is to compare the continuous infusion of dexmedetomidine versus fentanyl in septic dogs using three parameters related to microcirculation, hemodynamic parameters and metabolic parameters. Thirty - three bitches with pyometra submitted to OSH therapeutic surgery, and triaged by the quick SOFA score, were evaluated. The animals were randomized into a double study using continuous rate infusion of 3 µg/kg/h dexmedetomidine or 5 µg/kg/h of fentanyl, during isoflurane anesthesia and under mechanical ventilation. Hemodynamic, microcirculatory, ventilatory and metabolic parameters were used for comparison between groups. These were collected prior to anesthetic induction, during and after anesthesia. The data were submitted to normality test and the same variances, and then comparatively evaluate the groups by the unpaired Wilcoxon test t student or when necessary. All variables related to microcirculation did not present significant difference between the groups. The continuous infusion of dexmedetomidine presented better blood pressure and lactate clearance results, suggesting that it did not compromise peripheral oxygen transport and organ perfusion when compared to fentanyl, and with similar clinical outcomes such as mortality, extubation time and occurrences of hypotension or bradyarrhythmia. Similar values of microcirculation and higher blood pressure demonstrate that dexmedetomidine does not compromise microcirculation over fentanyl, but maintains macrohemodynamics with higher values.

Key words: microcirculation, sepsis, pyometra, opioids, alpha 2 agonist

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de idade, peso e exames laboratoriais de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.....39

Tabela 2 – Dados de frequência cardíaca e pressão arterial de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomidina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.....40

Tabela 3 – Dados de perfusão avaliados por OPS de todos os pacientes, e dividido entre os grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.....42

Tabela 4 – Dados de variação de pressão de pulso, volume sistólico e débito cardíaco de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomidina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.....45

Tabela 5 – Dados ventilatórios, gases sanguíneos, eletrólitos e de isolfuorano expirado de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.....48

Tabela 6 – Dados de lactato, glicemia, temperatura central e delta de temperatura de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.....56

Tabela 7 – Análise estatística de comparação entre momentos dos parâmetros de microcirculação (MFI, TVD, DBS), débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arteriais médias no grupo FENTA.....58

Tabela 8 - Análise estatística de comparação entre momentos dos parâmetros de microcirculação (MFI, TVD, DBS), débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arteriais médias no grupo DEX. 59
Tabela 9 – Dados de desfecho clínico dos pacientes anestesiados, com tempo de extubação (minutos após término do final da anestesia), intervenção 1 (prova de carga) ou 2 (bolus de efedrina), necessidade de resgate analgésico, BAV e sobrevida após 1 ano. 60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação do aspecto da microcirculação sanguínea da mucosa sublingual de cães por meio do OPS 29
Figura 2 - Representação da divisão da tela para obtenção do índice de fluxo vascular (MFI)..... 36
Figura 3 - Representação da divisão da tela para obtenção da desidade total dos vasos (TVD) e do índice de de backer (DBS). 36
Figura 4 - Parâmetros avaliados de acordo com os tempos de avaliação (BASAL; T0; T30; T60; FINAL) 37
Figura 5 – Boxplot da variável de FC dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua 41
Figura 6 – Boxplot da variável de PAM dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 42
Figura 7 - Boxplot da variável de TVD dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 43
Figura 8 - Boxplot da variável de MFI dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 44
Figura 9- Boxplot da variável de DBS dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 45
Figura 10 - Boxplot da variável de VPP dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 46
Figura 11 - Boxplot da variável de VPP dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 47
Figura 12 - Boxplot da variável de VPP dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 47
Figura 13 - Boxplot da variável de pH dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 49
Figura 14 - Boxplot da variável de PaO^2 dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 50

Figura 15 - Boxplot da variável de $PaCO^2$ dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 51
Figura 16 - Boxplot da variável de HCO_3^- dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 52
Figura 17 - Boxplot da variável de AG dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 53
Figura 18 - Boxplot da variável de $ETCO^2$ dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 54
Figura 19 - Boxplot da variável de isofluorano expirado dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 55
Figura 20 - Boxplot da variável de lactato dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua. 57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg:	micrograma
ALT:	alanina amino transferase
BASAL:	tempo basal
bpm:	batimento por minuto
CAM:	concentração alveolar mínima
CRI:	infusão contínua
DB:	déficit de base
DBS:	escore De Backer
DC:	débito cardíaco
DEX:	grupo dexmedetomidina
dPP:	delta de pressão de pulso
dT:	delta de temperatura
ECG:	eletrocardiograma
$ETCO_2$:	fração expirada de dióxido de carbono
FA:	fosfatase alcalina
FC:	frequência cardíaca
FENTA:	grupo fentanil
FINAL:	tempo final
FiO_2:	fração inspirada de oxigênio
h:	hora
HCO_3:	concentração plasmática de bicarbonato
HEC:	hiperplasia endometrial cística
IM:	intramuscular
IOT:	intubação orotraqueal
ISO:	fração expirada de isofluorano
IV:	intravenoso
K:	potássio
kg:	quilograma
MFI:	índice de fluxo microcirulatório
mg:	miligrama
mL:	mililitro

MPA:	medicação pré-anestésica
mpm:	movimento por minuto
Na:	sódio
^{o}C:	graus Celsius
OPS:	polarização ortogonal espectral
OSH:	ovariohisterectomia
$PaCO_2$:	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD:	pressão arterial diastólica
PAM:	pressão arterial média
PaO_2:	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAS:	pressão arterial sistólica
pH:	potencial hidrogeniônico do sangue arterial
PPV:	proporção de vasos perfundidos
PVD:	densidade de vasos perfundidos
SDF:	*sidestream dark fiel*
SOFA:	*Sepsis-related Organ Failure Assessment*
T0:	tempo início da infusão contínua
T30:	tempo 30 minutos após infusão contínua
T60:	tempo 60 minutos após infusão contínua
TR:	temperatura retal
TVD:	densidade total de vasos
VPP:	variação de pressão de pulso
VS:	volume sistólico
VSFE:	via de saída de ventrículo esquerdo
VTI:	índice da integral velocidade tempo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **18**
2 HIPÓTESE **20**
3 OBJETIVO **21**
4 REVISÃO DE LITERATURA **22**
4.1 SEPSE **22**
Fonte: Singer et. al 2016 ..... **24**
4.2 PIOMETRA **24**
4.3 DEXMEDETOMIDINA **25**
4.4. MICROCIRCULAÇÃO **27**
5 MATERIAL E MÉTODO **30**
5.1 ANIMAIS **30**
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO **30**
5.3 GRUPOS **30**
5.4 PROTOCOLO ANESTÉSICO **31**
5.5 PREPARO E MONITORAÇÃO **33**
5.5.1 Parâmetros hemodinâmicos 33
5.5.2 Parâmetros ventilatórios 34
5.5.3 Parâmetros de oxigenação e perfusão 34
5.5.4 Glicemia 34
5.5.5 Imagem obtida por meio da polarização ortogonal (OPS) 34
5.6 TEMPOS DE COLETA **36**
5.7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL **37**
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA **38**
6. RESULTADOS **39**
6.1 ANIMAIS **39**
6.2 VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES **40**
6.2.1 Frequência cardíaca 40
6.2.2 Pressão arterial média 41
6.3 MICROCIRCULAÇÃO **42**
6.3.1 Densidade total de vasos (TVD) 43
6.3.2 Índice de fluxo vascular (MFI) 43
6.3.3 Escore De Backer (DBS) 44

6.4 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS 45
6.4.1 Variação de pressão de pulso (VPP) 46
6.4.2 Volume sistólico (VS) 46
6.4.3 Débito cardíaco (DC) 47
6.5 VARIÁVEIS DE HEMOGASOMETRIA, VENTILAÇÃO E ISOFLURANO 48
6.5.1 pH 49
6.5.2 Pressão parcial de oxigênio arterial (PaO^2) 50
6.5.3 Pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$) 51
6.5.4 Bicarbonato (HCO_3^-) 52
6.5.5 Ânion Gap (AG) 53
6.5.6 Dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO^2$) 54
6.5.7 Concentração de isoflurano na expiração 55
6.6 METABÓLICO 56
6.6.1 Lactato 56
6.7 VARIAÇÃO ENTRE TEMPOS 57
6.8 DESFECHO 60
7 DISCUSSÃO 61
8 CONCLUSÃO 68
REFERÊNCIAS 69
APÊNDICES 76

1 INTRODUÇÃO

A anestesia do paciente crítico compreende importante desafio, pois a possibilidade de acarretar ou agravar a instabilidade hemodinâmica que estes indivíduos podem apresentar é muito maior quando comparada aos procedimentos anestésicos realizados em pacientes hígidos. Por outro lado, pacientes hemodinamicamente comprometidos requerem o uso de anestesia balanceada, onde cada fármaco contribui com sua propriedade farmacológica, limitando potenciais efeitos adversos indesejáveis ao se diminuir a dose de cada fármaco utilizado (BOSCAN et al., 2005). Neste contexto, vários fármacos podem ser associados aos anestésicos inalatórios ou injetáveis, sendo os opióides, benzodiazepínicos e alfa 2 agonistas os mais utilizados. Os fármacos opioides disponíveis para estas situações, são utilizados rotineiramente na prática clínica, porém podem resultar em sedação intensa, disforia ou excitação quando administrados em altas doses (VALTOLINA et al., 2009).

A dexmedetomidina é um fármaco agonista alfa 2 adrenérgico, que possui ação central de sedação, analgesia e relaxamento muscular, e também efeito periférico cardiovascular direto de vasoconstrição, podendo causar hipertensão (FLACKE et al., 1993b), e redução da frequência cardíaca por ação reflexa (GRASSO et al., 2015). Frente ao seu perfil sedativo e relaxante muscular, a dexmedetomidina possui indicação de uso em infusão contínua com baixa dose, para promover analgesia intra e pós–operatória, minimizando efeitos cardiovasculares assim como redução de stress em pequenos animais (LERVIK et al., 2012). Oleskovicz e Correa (2012) citam tais efeitos analgésicos, e o aumento da pressão arterial, como dose-dependentes. Os mesmos autores indicam o uso de infusão contínua de dexmedetomidina mesmo em pacientes graves, com boa analgesia e mínima sedação por até 24 horas pós-operatória.

Embora a dexmedetomidina seja amplamente empregada na medicina, para sedação e analgesia em pacientes críticos, seu efeito vasoconstritor pode estar relacionado à piora da perfusão tecidual. Esse fato torna imprescindível a avaliação de parâmetros que permitam certificar que a microcirculação não é prejudicada, mantendo-se assim, a perfusão tecidual (NUNES, 2010). A técnica de imagem obtida por meio de polarização ortogonal (OPS – *orthogonal polarization imaging*)

permite a avaliação da microcirculacão através da mucosa sublingual (e também de outros leitos capilares cobertos por fina camada epitelial) (PENNA et al., 2011). Por se tratar de um procedimento não invasivo e que pode ser empregado à beira de leito, tem sido muito utilizada em estudos nos quais a microcirculação deve ser avaliada tanto experimentalmente quanto clinicamente.

A piometra é a infecção uterina bacteriana, relativamente comum em cadelas adultas, que pode evoluir para sepse e choque séptico sendo assim considerada uma emergência médica (HAGMAN, 2012). É uma situação que requer intervenção rápida para prevenir o desenvolvimento da sepse e potencial óbito do paciente. O tratamento de escolha é a ovariohisterectomia (OSH) (SMITH, 2006), e por esta razão a piometra tem sido empregada em ensaios clínicos que visam o estudo de fármacos vasoativos, anestésicos, analgésicos, fluidoterapia e de vários outros procedimentos que envolvam a cirurgia e a anestesia.

Sendo assim, neste estudo avaliar-se-á as ações da dexmedetomidina administrada em infusão contínua em cadelas com piometra por meio de parâmetros hemodinâmicos, ventilatórios e de oxigenação, bem como pela avaliação da microcirculação com o emprego do OPS, visando estabelecer se este fármaco pode ser utilizado com segurança em animais em sepse.

2 HIPÓTESE

A dexmedetomidina mantem estabilidade macro hemodinâmica superior que o fentanil, com menos necessidade de intervenção, porém com uma pior performance microcirculatória e perfusão periférica.

3 OBJETIVO

Avaliar comparativamente a infusão contínua da dexmedetomidina versus fentanil em cadelas sépticas no que diz respeito a três parâmetros relacionados a microcirculação (TVD, MFI, DBS), parâmetros hemodinâmicos (FC, PA) e metabólicos relacionados ao lactato, glicemia e hemogasometria.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 SEPSE

Organismos infecciosos ou os componentes destes, exotocinas, e aminofosfolipídeos de membranas celulares danificadas liberam uma variedade de mediadores pró e anti-inflamatórios locais. Tais mediadores podem desencadear uma reação mais generalizada e, dependendo do indivíduo, da gravidade ou frequência de lesões, uma reação inflamatória sistêmica. Sepse é a síndrome clínica da resposta sistêmica do corpo à uma infecção, caracterizada por sinais de inflamação e, principalmente, quando essa resposta é deletéria ao hospedeiro. Nas últimas duas décadas vários consensos foram realizados objetivando a padronização de critérios e de avaliação do paciente em sepse permitindo que protocolos de tratamento fossem idealizados com base na classificação dos pacientes.

Mais recentemente, em 2016, a *European Society of Intensive Care* e a *Society of Critical Care Medicine* publicou o terceiro consenso internacional de definições para sepse e choque séptico. Diferente do conceito original de que sepse é a infecção com ao menos 2 dos 4 critérios de resposta inflamatória sistêmica (quadro 1), mas reconhecendo que envolve resposta precoce pró e anti-inflamatória, junto com principais alterações não imunológicas (cardiovascular, neurológica, autonômica, hormonal, bioenergética, metabólica e de coagulação), uma nova definição foi lançada. Segundo o consenso de 2016, sepse é definida como a disfunção orgânica de risco à vida causada por uma resposta desbalanceada do hospedeiro à uma infecção. Novos critérios clínicos para identificar o paciente séptico foram definidos e adotado um sistema de pontuação que quantifica anormalidades de acordo com dados clínicos, laboratoriais ou intervenção terapêutica. O critério escolhido foi o escore SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) (Quadro 2). Assim, as novas recomendações, critérios e definições para paciente séptico e choque séptico foram determinadas, conforme o Quadro 1. O termo sepse grave foi colocado em desuso (SINGER et al., 2016).

Quadro 1 - Novos termos e definições de sepse

- Sepse é a disfunção de órgão com risco à vida causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção.
- Disfunção de órgão é a mudança aguda no score SOFA ≥ 2 pontos consequentes à infecção, considerando que:
  - O score SOFA é zero em pacientes que se desconhece disfunção de órgão preexistente;
  - Score SOFA ≥ 2 reflete um risco de mortalidade de aproximadamente 10%, em uma população geral hospitalizada com suspeita de infecção. Até mesmo pacientes com disfunção moderada podem piorar depois, enfatizando a seriedade desta condição e a necessidade de imediata e apropriada intervenção.
- Sepse é a condição de risco à vida que ocorre quando o organismo responde à uma infecção e lesiona os próprios tecidos e órgãos.
- Choque séptico é o subconjunto da sepse no qual anormalidades celulares, metabólicas e circulatórias são graves o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade.
- Pacientes com choque séptico são identificados como paciente com sepse com hipotensão persistente que requer vasopressor para manter a PAM ≥65mmHg, com nível de lactato sérico >2mmol/L (18mg/dL), apesar da adequada ressuscitação volêmica. Frente esse critério, a mortalidade hospitalar é maior que 40%.

Fonte: Singer et. Al 2016

Quadro 2 - Escore SOFA (Sequential Sepsis Related Organ Feilure Assessment)

	Score				
Sistema	0	1	2	3	4
Respiratório PaO_2/Fio_2, mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) com suporte	<100 (13.3) com suporte
Coagulação Plaqueta, $x10^3/\mu L$	≥150	<150	<100	<50	<20
Fígado Bilirrubina, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12 (204)
Cardiovascular	PAM ≥70mmHg	PAM <70mmHg	Dopamina <5 ou Dobutamina (qq dose)	Dopamina 5.1-15 ou epinefrina ≤0.1 ou norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou epinefrina >0.1 ou norepinefrina >0.1
SNC Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Débito urinário mL/d				<500	<200

Fonte: Singer et al. 2016
Abreviações: FiO_2, fração inspirada de oxigênio; PAM, pressão arterial média; PaO_2, pressão parcial de oxigênio.

Sepse e choque séptico são de elevada incidência e comum causa de morbidade e mortalidade em humanos. O mesmo ocorre na medicina veterinária, uma vez que a fisiopatologia (lesão endotelial generalizada, falência

microcirculatória, inflamação progressiva e ativação da cascata de inflamação) se aplica da mesma forma, mas ainda não há dados de prevalência tão bem registrados quanto em humanos. Sabe-se, porém que é responsável por alta taxas de mortalidade. O tratamento de pacientes sépticos depende do reconhecimento precoce, para a terapia e suporte hemodinâmicos imediatos (BOLLER; OTTO, 2015). Para facilitar o rápido diagnóstico da sepse nas unidades de terapia intensiva, uma simplificação do score SOFA tem sido empregada, o “quickSOFA”, que engloba os seguintes parâmetros: frequência respiratória > 22 movimentos respiratórios por minuto, pressão arterial sistólica < 100 mmHg, e confusão mental (SINGER et al., 2016).

Quadro 3 - Critério de Quick SOFA (qSOFA)

- Frequência respiratória ≥ 22/min
- Alteração de consciência
- Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmhg

Fonte: Singer et. al 2016

4.2 PIOMETRA

Piometra (do grego: pio, pús e metra, útero) é uma enfermidade resultante da colonização bacteriana do útero, mais comumente observada na fase luteal do ciclo estral, oito semanas após ocorrer a ovulação. Ocorre após o desenvolvimento de hiperplasia endometrial cística (HEC), com infecção bacteriana. A HEC se desenvolve após repetidos ciclos estrais, sendo portanto mais comum em cadelas mais velhas (KUSTRITZ, 2005).

É uma enfermidade que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de fêmeas adultas não castradas, e os sinais clínicos são caracterizados por apatia, polidipsia, letargia, distensão abdominal e apresentar ou não secreção vaginal. A piometra pode induzir alterações em exames hematológico e bioquímicos como leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, anemia normocítica normocrônica (em casos crônicos, com diminuição da eritropoiese devido a efeitos tóxicos na

medula óssea, ou perda de eritrócitos para o útero); trombocitopenia (lesão tóxica na medula óssea); hipoalbuminemia e hiperproteinemia (perda de albumina via renal e aumento de produção de gamaglobulina). Alterações de equilíbrio ácido básico não são incomuns (HAGMAN, 2012).

A patogênese da piometra se dá por estímulo de estrogênio no útero, seguido de prolongados intervalos de predomínio de progesterona. Esta, resulta em proliferação endometrial e secreção uterina glandular e diminuição de contrações do miométrio. A progesterona também inibe a atuação de leucócitos no útero, facilitando crescimento bacteriano. *Escherichia coli* é o patógeno predominante (70% dos casos). Resenha, anamnese, alterações físicas (aumento abdominal e presença ou não de secreção vaginal), alterações em exames laboratoriais (leucocitose, azotemia, hiperproteinemia), exames diagnóstico por imagem (ultrassonografia e radiografia) confirmam o diagnóstico (SMITH, 2006).

Assim, a piometra em cadelas é uma doença comum, que apresenta endotoxemia associada à infecção bacteriana. São considerados pacientes em sepse, que exigem apropriada estabilização do quadro e rápida intervenção de acordo com os achados clínicos e laboratoriais. O tratamento ideal recomendado para qualquer caso de piometra é a ovariohisterectomia (OSH) (FRANSSON et al., 2007; HAGMAN, 2014; CRANE, 2015).

Frente importância de reconhecimento e tratamento de dor nos animais, os opioides apresentam uma das melhores ferramentas terapêuticas no controle analgésico, pela sua elevada eficácia e razoável segurança (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). O fentanil é um opioide de curta ação que produz analgesia por ligação em receptores opioides no sistema nervoso central e periférico, sendo que em infusão contínua é considerada referência para tratamento de dor perioperatória de cães (MATHEWS et al., 2014; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015). Já o tramadol apresenta resultados eficientes de analgesia pós operatória de ovariohisterectomia quando comparado com morfina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003).

4.3 DEXMEDETOMIDINA

Agonistas de receptores alfa 2 adrenérgicos são utilizados normalmente com o intuito de promover sedação, relaxamento muscular, analgesia de curta duração e redução do requerimento de fármacos anestésicos de indução e manutenção.

Principais fármacos do grupo são a xilazina (o mais antigo usado na Medicina Veterinária), a medetomidina e a dexmedetomidina (OLESKOVICZ; CORRÊA, 2012).

A dexmedetomidina, um isômero farmacologicamente ativo da mistura racêmica medetomidina, é um agonista alfa 2 adrenérgico que apresenta relação de seletividade entre os receptores α_2:α_1 de 1600: 1, com importante ação sedativa e analgésica (VILLELA; NASCIMENTO JÚNIOR; CARVALHO, 2003). Com o uso de isômeros seletivos em anestesia, é possível ter melhor previsão sobre a farmacodinâmica e farmacocinética destes em comparação com suas misturas racêmicas (UILENREEF et al., 2008). É altamente lipofílica e com 93,7% de ligação às proteínas plasmáticas. Sofre ampla biotransformação hepática e é excretada pela urina (95%) e nas fezes (4%). Possui período de latência em torno de 10 minutos e período hábil de 4 horas (HATSCHBACH et al., 2006).

Os receptores alfa 2 adrenérgicos são encontrados tanto pré quanto pós sinapticamente em tecidos neuronais e não neuronais, além dos vasos sanguíneos. Os efeitos ansiolíticos são mediados por receptores supraespinhais, localizados no tronco cerebral (*Locus ceruleus*), enquanto os efeitos analgésicos são mediados pela ativação de receptores localizados no corno dorsal da medula espinhal e tronco cerebral, tendo papel na modulação descendente dos estímulos aferentes nociceptivos. De uma forma geral, os receptores alfa 2 pré-sináptico, quando ativados, inibem a liberação de noradrenalina por mecanismo de retroalimentação negativa. Os receptores pós-sinápticos estão localizados na musculatura lisa vascular e são responsáveis por vasoconstrição. Outro mecanismo envolvido é a alteração direta da atividade de canais iônicos, tais como canais de cálcio ou potássio, inibindo exocitose de neurotransmissores como a noradrenalina (OLESKOVICZ; CORRÊA, 2012).

A dexmedetomidina induz ao aumento de pressão arterial sistêmica, quando comparada com a acepromazina, outro fármaco tranquilizante, causando também bradicardia reflexa e redução do débito cardíaco. Já citado acima, o aumento da pressão arterial sistêmica deve-se à constrição de musculatura lisa arterial mediada por receptor alfa 2 adrenérgico. A bradicardia ocorre principalmente por reflexo barorreceptor, em resposta à vasoconstrição, e também por agonismo de receptor alfa 2 adrenérgico resultando em bradicardia centralmente mediada (GRASSO et al., 2015).

Além da já citada propriedade de contenção química, ansiolítica e analgésica, a utilização da dexmedetomidina visa reduzir doses de anestésicos para indução e manutenção. A infusão de dexmedetomidina intraoperatória diminui o requerimento de isofluorano, de forma dose dependente (KUUSELA et al., 2001; PASCOE et al., 2006). Apesar das propriedades farmacológicas específicas da dexmedetomidina, os benefícios e riscos nos pacientes críticos ainda merecem atenção. Em uma meta-análise de 2.419 pacientes críticos humanos, Tan e Ho (2010) observaram redução no tempo de internação nos centros de terapia intensiva, mas com riscos elevados de bradicardia com doses elevadas de infusão contínua.

Sendo assim, a dexmedetomidina demonstra ser mais uma opção na anestesia balanceada, sedação e analgesia de pacientes, e a correlação dos parâmetros de microcirculação com os métodos usuais de monitoração de macrocirculação, poderão fornecer a segurança necessária para a avaliação do uso do fármaco nestes pacientes.

4.4. MICROCIRCULAÇÃO

Pacientes críticos incluem uma variedade de situações e enfermidades como sepse, cirurgias de alto risco, falência cardíaca ou respiratória, e estão associados com reduzida oxigenação tecidual associado a um sistema cardiovascular comprometido (KARA; AKIN; INCE, 2016). A microcirculação exerce fundamental função na entrega de oxigênio às células teciduais, mantendo perfusão tecidual, e envolve os últimos ramos do sistema cardiovascular (INCE, 2005). A microcirculação é a designação para as pequenas arteríolas, meta-arteríolas, capilares e vênulas que consistem nos leitos vasculares terminais. Arteríolas são as ramificações terminais do sistema distribuidor da circulação, e controlam a passagem de sangue do sistema arterial para os capilares. Contém o menor volume de sangue do sistema cardiovascular, mas o fluxo e a pressão no sistema circulatório são mais sensíveis às alterações no diâmetro delas do que em qualquer outra parte. O calibre das arteríolas é controlado pela contração de suas fibras musculares lisas e reguladas por processos metabólicos e catecolaminas. Possuem fibras motoras controladas por centros na medula espinhal e na medula oblonga. Os capilares contêm 5% do sangue corpóreo, mas com enorme superfície total de filtração. Leitos capilares são

tradicionalmente considerados um sistema passivo, onde o fluxo de difusão é o principal mecanismo de troca trans capilar (DETWEILER, 1996).

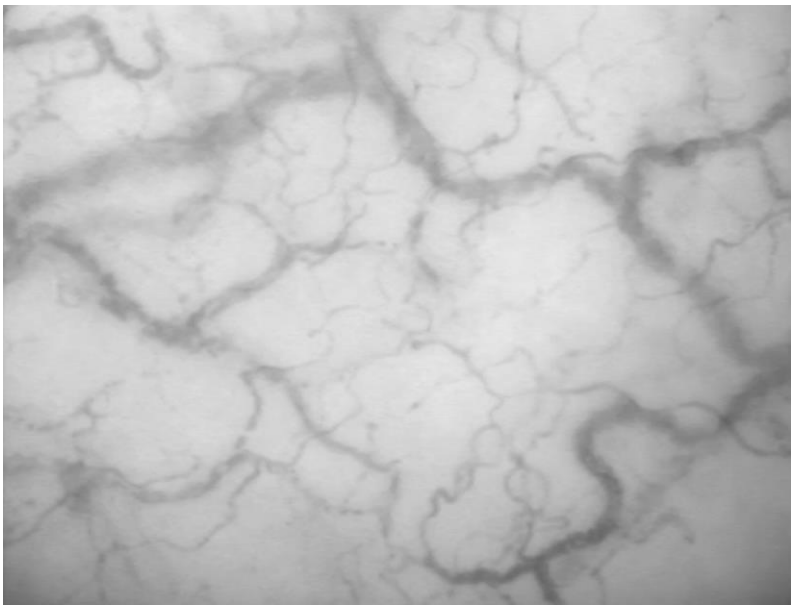
Alterações do endotélio, aumento da permeabilidade vascular, e distúrbios da microcirculação diminuem a função e densidade capilar, aumentando a distância para difusão do oxigênio, levando a alterações na extração de oxigênio tecidual e consequente hipóxia. O mais importante é que distúrbios microcirculatórios podem ocorrer mesmo com variáveis macro hemodinâmicas normais, sendo essa uma característica de pacientes sépticos tanto em humanos quanto em cães (BOLLER; OTTO, 2015).

É importante, portanto, manter uma coerência hemodinâmica entre macrocirculação e microcirculação. Monitorar a microcirculação é importante para determinar esta coerência e saber a correta resposta à uma terapia, além de fornecer o feedback necessário para predizer um bom prognóstico. O uso de novas tecnologias e novas gerações de microscopia de uso manual e controle por computador para monitoração da microcirculação tem fornecido nos últimos anos uma nova abordagem na avaliação da oxigenação tecidual (KARA; AKIN; INCE, 2016). Os aparelhos de polarização ortogonal spectral (OPS) e de *sidestream dark fiel* (SDF) fornecem imagens de alto contraste e permitem a visualização direta da microcirculação. São aparelhos que permitem a visualização de capilares e vênulas em tecidos delgados (convencionalmente, tecido sublingual) pela presença de células vermelhas, onde a luz verde emitida e difundida em até 3 mm de profundidade do tecido é absorvida pela hemoglobina. Essa luz retorna ao aparelho e forma uma imagem da região. O contraste é obtido entre luz verde que foi absorvida pela hemoglobina e, assim, as células vermelhas do sangue aparecem na cor preta em um fundo branco do tecido ao redor (DE BACKER et al., 2007) (Figura 1).

As imagens obtidas são gravadas e posteriormente analisadas para determinar a densidade total de vasos (TVD), a proporção de vasos perfundidos (PPV), o índice de fluxo microcirculatório (MFI), e a densidade de vasos perfundidos (PVD). A densidade dos vasos representa o número real de vasos na região de interesse. Vasos colapsados não são visualizados. A unidade usada para TVD é mm/mm^2. PPV indica quantos desses vasos possuem fluxo sanguíneo, e é dado em %. O índice de fluxo circulatório (MFI) reflete o movimento de células sanguíneas vermelhas, e o fluxo é classificado como: ausente (0), intermitente (1), lento (2),

normal (3) e hiperdinâmico (4). É tirada então uma média desses valores. PVD (em mm/mm^2) representa a densidade dos vasos funcionais e a heterogeneidade da perfusão (SILVERSTEIN; PRUETT-SARATAN; DROBATZ, 2009).

Figura 1 - Representação do aspecto da microcirculação sanguínea da mucosa sublingual de cães por meio do OPS



Fonte: NAGASHIMA (2018)

5 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), utilizando pacientes da rotina do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Reprodução Animal (VRA). O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FMVZ- USP sob o número 3578080716.

5.1 ANIMAIS

Foram utilizadas 38 cadelas, de raças variadas, diagnosticadas com piometra, sendo 5 para o projeto piloto e as demais 33 inseridas no estudo.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Cadelas de qualquer idade diagnosticadas com piometra através de anamnese, exame físico, exame ultrassonográfico e laboratoriais: hemograma, contagem de plaquetas e proteínas totais, uréia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), encaminhadas a tratamento cirúrgico.

Foram excluídos os animais que apresentavam quadro avançado de choque séptico, seguindo critérios de (SINGER et al., 2016), através do score foram inseridas pacientes em sepse, e excluídas aquelas em choque séptico utilizando critérios quickSofa (quadro 3).

5.3 GRUPOS

Dois grupos foram previamente randomizados:

- Grupo Dexmedetomidina (DEX);
- Grupo Fentanil (FENTA).

Foi utilizada a radomização simples por blocos[1] para a divisão prévia dos grupos. A divisão dos grupos determinava apenas o fármaco a ser infundido em infusão contínua no período trans-operatório (fentanil para o grupo FENTA e dexmedetomidina para o grupo DEX).

5.4 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Como medicação pré-anestésica foi administrado o tramadol[2] (3mg/kg) pela via intramuscular (IM). Após realizada a tricotomia das regiões abdominais e de membros para acesso venoso e arterial, a indução anestésica era realizada dentro do centro cirúrgico com propofol[3] (IV), em bolus de 1 mg/kg cada, em quantidades suficientes para intubação orotraqueal (IOT) com sonda endotraqueal de tamanho adequado após perdas de reflexo palpebral lateral, reflexo interdigital e relaxamento orofaríngeo de glote e cartilagens aritenóides. Uma vez intubado, a manutenção anestésica iniciou-se com isofluorano[4] fornecido a 1,4% inicialmente através de vaporizador calibrado, com a concentração monitorada pela fração expirada do anestésico através de monitor analisador de gases (8500Q POET® IQ2 - Criticare Systems inc., EUA). Utilizando rocurônio[5] para bloqueio neuromuscular na dose de 0,6 mg/kg, o paciente era conectado ao ventilador do aparelho de anestesia inalatória (Inter Linea® - Interlinea, Brasil) para ser mantido em ventilação mecânica com frequência entre 12-22 movimentos por minuto, e pressão inspiratória entre 8-12 cmH_2O (parâmetros a serem escolhidos de acordo com porte, amplitude torácica e resultados de monitoração ventilatória de cada paciente). A FiO_2 foi mantida entre 60-70%.

Nessa etapa, a fluidoterapia foi mantida em 5 mL/kg/h com ringer lactato por bomba de infusão (DigiPump® IP88x – Digicare, Brasil).

Pelo segundo acesso venoso era iniciada a taxa de infusão contínua (CRI) do fármaco previamente randomizado, sendo ele fentanil ou dexmedetomidina.

---

[1] www.randomization.com
[2] Cloridrato de Tramadol – Cristália – Itapira/SP - Brasil
[3] Propovan® - Cristália – Itapira/SP - Brasil
[4] Isoforine® – Cristália – Itapira/SP - Brasil
[5] Rocuron® - Cristália – Itapira/SP - Brasil

O grupo DEX recebeu infusão contínua de 3μg/kg/h de dexmedetomidina[6], em bomba de infusão de seringa (Injectomat TIVA Agilia® - Fresenius Kabi, Brasil), com início assim que o paciente era intubado e posicionado, sem bolus intravenoso antes da infusão. Utilizou-se uma seringa de 20 mL com concentração de 12,5μg/mL através da diluição de 0,5mL de dexmedetomidina a 0,5mg/mL em 19,5 mL de solução fisiológica 0,9%.

O grupo FENTA recebeu dose de infusão de 0,1μg/kg/min de fentanil[7], por bomba de infusão de seringa, com início de infusão posterior ao bolus inicial de 2,5μg/kg de fentanil (IV), com aplicação prévia de 0,04 mg/kg de atropina (IM). Utilizou-se uma seringa de 20 mL com concentração de 25 μg/mL através da diluição de 10 mL de fentanil em 10 mL de solução fisiológica 0,9%.

Ajustes necessários eram realizados de acordo com o plano anestésico de cada paciente, evidenciados pelos parâmetros hemodinâmicos com aumento de pressão arterial e aumento de frequência cardíaca. A dose de CRI de fentanil era elevada a intervalos de 0,1μg/kg/min cada, e de dexmedetomidina, 1μg/kg/h, assim como aumento da concentração de isofluorano fornecido.

Para intervenções necessárias em situações de queda de pressão arterial, as seguintes medidas eram tomadas após detecção de PAM < 60 mmHg:

1. Variação de pressão de pulso (VPP) > 15%: 15mL/Kg de Ringer com Lactato (IV) em 15 minutos; novo bolus poderão ser administrados enquanto o dPP se mantiver > 15%, até que se alcance PAM > 60mmHg;
2. Variação de pressão de pulso (VPP) < 15%: bolus de efedrina[8] 0,25 mg/Kg (IV); novo bolus poderá ser administrado até que se alcance PAM > 60 mmHg (em casos VPP < 15%).
3. Para hipotensões não responsivas às manobras citadas e VPP < 15%, norepinefrina 0,1μg/Kg/min seria inciado em infusão contínua.

Dipirona 25 mg/kg (IV) era realizado ao término da cirurgia. Tramadol 2 mg/kg ou metadona 0,1 mg/kg (IV) seria realizado frente reconhecimento de dor ao se observar mudança postural e comportamental, reação ao toque e alteração na

[6] Dexdomitor® - Zoetis – Campinas/SP - Brasil
[7] Fentanest® - Cristália – Itapira/SP - Brasil
[8] Unifedrine® - União Química – Embu-Guaçu/SP - Brasil

mobilidade, assim como a escala visual analógica com escore acima de 4 (MATHEWS et al., 2014).

5.5 PREPARO E MONITORAÇÃO

Todos os pacientes recebiam dois acessos venosos de veias cefálicas com cateter [9] de tamanho apropriado. Antibioticoterapia com cefalotina 30mg/kg e metronidazol 15mg/kg pela via intravenosa (IV) foi o protocolo escolhido pelo corpo clínico do setor (VRA). Após indução anestésica, o acesso arterial foi estabelecido na artéria podal dorsal para monitoração de pressão arterial, VPP e como local de coleta de amostras para hemogasometria, glicemia e lactato. Os pacientes eram mantidos com colchão térmico durante o período da cirurgia e aquecedor no pós-operatório.

5.5.1 Parâmetros hemodinâmicos

Através de monitor multiparâmetro (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil), parâmetros de frequência cardíaca (FC) por eletrocardiograma (ECG), temperatura esofágica, pressão arteriais invasiva sistólica, média e diastólica e variação de pressão de pulso (VPP) nos momentos cirúrgicos. Pressão arterial não invasiva era obtida por monitor oscilométrico (petMAP® - Ramsey Medical, Inc., Florida, EUA) e frequência cardíaca por estetoscópio nos momentos não cirúrgicos. Pelo método oscilométrico de pressão arterial, era obtida a média dos valores após três aferições.

Débito cardíaco (DC) e volume sistólico (VS) eram obtidos por exame ecocardiográfico transesofágico portátil (Vivid q – GE Healthcare, EUA), equipado com transdutor transesofágico 7 MHz., sendo o VS estimado através do cálculo do índice da integral velocidade-tempo (VTI) pela área de corte transversal (cm^2), pela via de saída do ventrículo esquerdo (VSFE). O valor do VS multiplicado pela frequência cardíaca fornecia o valor de DC (LANG et al., 2005; VINCENT et al., 2011; PORTER et al., 2016).

---

[9] Cateter Nipro® - Nipro Medical Ltda - Sorocaba/SP - Brasil

Temperatura central foi obtida por termômetro, via mucosa retal, ou esofágico no monitor multiparâmetro. Para a temperatura periférica utilizou-se termômetro digital infravermelho (Infra.Term - Incoterm®, Brasil) direcionando o sensor para o interior do pavilhão auricular, sendo o delta de temperatura subtraindo-se o valor da temperatura central pela periférica.

5.5.2 Parâmetros ventilatórios

Capnografia com analisador de gases (8500Q POET® IQ2, Criticare Systems inc.) auxiliava na manutenção dos parâmetros de ventilação, com o objetivo de manter a fração expirada de isofluorano (ISO) inicialmente em 1,4% (1 CAM) e fração expirada de dióxido de carbono ($ETCO_2$) entre 35-45 mmHg. O monitor multiparâmetro (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil) fornecia os parâmetros de ventilometria para a correta escolha de controle de pressão de ventilação, mantendo um volume aproximado de 8 - 10ml/kg por paciente.

5.5.3 Parâmetros de oxigenação e perfusão

Amostras de sangue arterial eram obtidas pelo cateter posicionado na artéria podal dorsal para mensuração da PaO_2, $PaCO_2$, pH, potássio (K), sódio (Na), bicarbonato plasmático (HCO_3), ânion gap e déficit de bases (BE) pelo analisador de gases (Cobas b121 – Roche, Suíça). 25 μL da amostra eram coletados por pipeta para mensuração do lactato em aparelho portátil (Accutrend® Plus – Roche, Brasil).

5.5.4 Glicemia

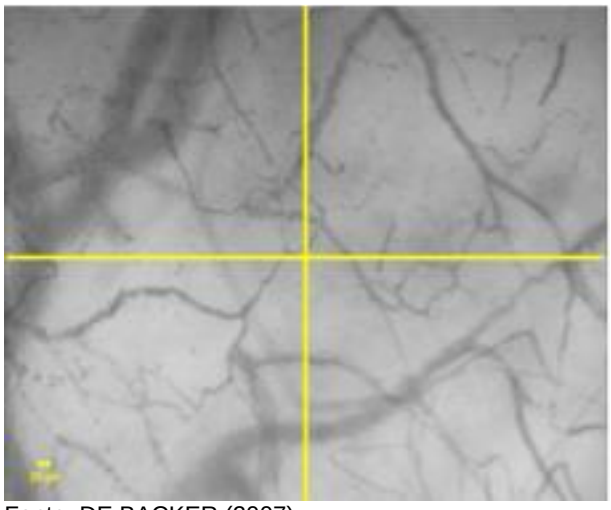
A glicemia era obtida pelas mesmas amostras das coletas de sangue arterial mensurado por glicosímetro portátil (Accu-check® Active - Roche, Mannheim, Alemanha).

5.5.5 Imagem obtida por meio da polarização ortogonal (OPS)

Imagens da microcirculação sublingual eram obtidas através do aparelho OPS (MicroScan® - MicroVision Medical Inc., Amsterdam, Holanda). A probe do equipamento foi posicionada em mucosa sublingual, na região do freio lingual, sendo as imagens obtidas de pelo menos duas regiões diferentes, e gravadas em um drive de computador para posterior edição de melhores trechos e análise com o software Automated Vascular Analysis (AVA 3.2 – Micorvision Medical, Amsterdam, Holanda) fornecido pela própria empresa fabricante do equipamento. Na edição das imagens, duas sequências de 10 a 15 segundos eram selecionadas, respeitando qualidade de fluxo e estabilização dos quadros. Um único avaliador cego aos grupos analisou as imagens selecionadas no software, obtendo as seguintes análises quantitativas de fluxo e densidade capilar:

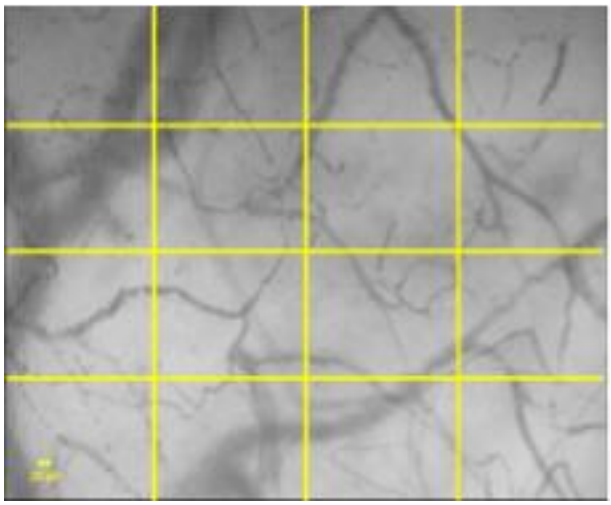
- MFI (índice de fluxo vascular), índice obtido dividindo-se a tela em quatro, e classificando o fluxo de cada quadrante em ausente, contínuo, intermitente e diminuído, escore este dependente de avaliação visual do próprio avaliador de acordo com a velocidade de fluxo vascular nas imagens dinâmicas (Figura 2);
- TVD (densidade total de vasos), em mm/mm^2, ou $vasos/mm^2$, baseado no número de vasos que cruzam três linhas equidistantes horizontais e três linhas equidistantes verticais desenhadas na tela pelo programa (Figura 3);
- DBS (escore De Backer), também em mm/mm^2. Estes dois últimos eram fornecidos calculados pelo próprio software após correta calibração e escolhas da sequência de imagens desejadas para análise.

Figura 2 - Representação da divisão da tela para obtenção do índice de fluxo vascular (MFI)



Fonte: DE BACKER (2007)

Figura 3 - Representação da divisão da tela para obtenção da desidade total dos vasos (TVD) e do índice de de backer (DBS).



Fonte: DE BACKER (2007)

5.6 TEMPOS DE COLETA

Os parâmetros avaliados no presente estudo foram mensurados nos seguintes tempos:

- BASAL: cerca de 30-60 minutos antes de realizar a indução anestésica;
- T0: primeiro momento após indução da anestesia geral, imediatamente antes do início da infusão contínua, com o correto posicionamento do paciente e

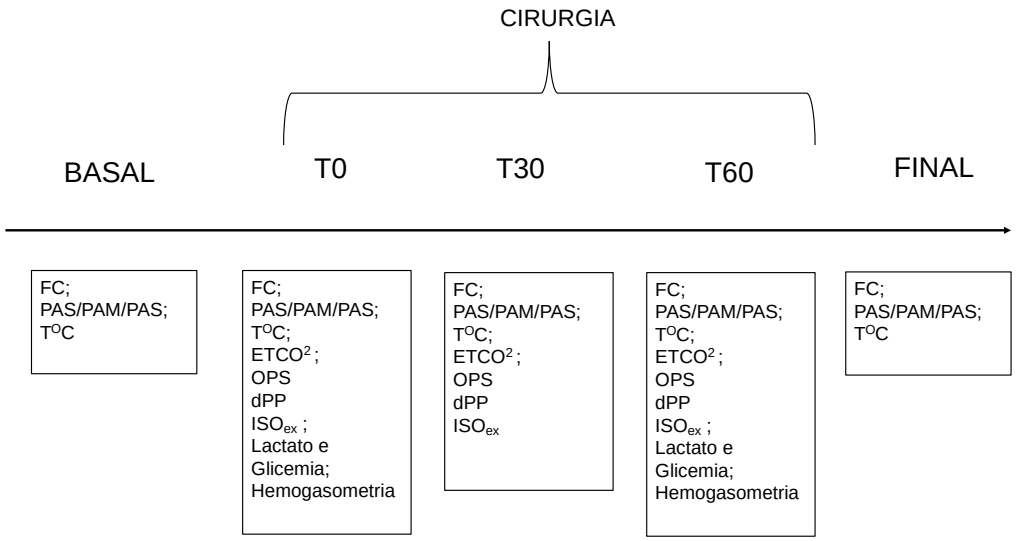
estabilização dos parâmetros de monitoração, momento do início da infusão contínua do fármaco de estudo (fentanil ou dexmedetomidina);

- T30: 30 minutos após início da infusão contínua de fentanil ou dexmedetomidina;
- T60: 60 minutos após início da infusão contínua de fentanil ou dexmedetomidina;
- FINAL: com o paciente já em recuperação anestésica, cerca de 60 minutos após extubação.

5.7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Nos momentos estabelecidos acima, os parâmetros coletados estão demonstrados na figura 1.

Figura 4 - Parâmetros avaliados de acordo com os tempos de avaliação (BASAL; T0; T30; T60; FINAL)



Fonte: NAGASHIMA (2018)
FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; T^oC: temperatura central; dT: delta de temperatura; $ETCO^2$: dióxido de carbono expirado; OPS: imagem espectral por polarização ortogonal; dPP: variação de pressão de pulso; ISO_{ex}: concentração de isofluorano expirado.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil) quando aplicável. Para avaliação da distribuição normal dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, e para verificar se os valores apresentavam variâncias iguais foi utilizado o teste de Bartlett. Para a comparação entre as variáveis hemodinâmicas, respiratórias e metabólicas entre os grupos, foi utilizado o teste t-student não pareado ou Mann-Whitney quando necessário. Ainda, a avaliação das variáveis entre os momentos foi realizada por meio do teste de ANOVA para medidas repetidas e post-hoc de Tukey, ou teste de Kruskall-Wallis com post-hoc Bonferroni quando necessário. O grau de significância estabelecido para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador (RStudio, Version 0.99.903 – © 2009-2016 RStudio, Inc.)

6. RESULTADOS

6.1 ANIMAIS

Foram inseridos no estudo 38 animais com diagnóstico de piometra, e que apresentavam critérios de inclusão referentes à sepse, porém 5 pacientes foram excluídas do estudo por doença metabólica (1 caso de diabetes mellitus), dificuldade de acesso para a monitoração de pressão arterial invasiva (1 paciente) e 3 pacientes com sinais de choque séptico, com Glasgow inferior à 15, hipotensão arterial (PAM inferior a 60 mmHg). Desta forma, a amostra final foi constituída de 33 animais, sendo que 17 foram anestesiadas com infusão contínua de dexmedetomidina (grupo DEX), e 16 com fentanil (grupo FENTA).

Todos os dados individuais estão descritos no Apêndice. A tabela 2 apresenta os dados médios e medianas com respectivo desvio padrão e intervalo interquartil da idade, peso e exames laboratoriais dos pacientes inseridos no estudo.

Tabela 1 - Dados de idade, peso e exames laboratoriais de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos

Variáveis	**Todos (33)**	**FENTA (16)**	**DEX (17)**	**Valor de p**
Idade	9,2 ± 3,8	10 ± 3,5	8,4 ± 4,1	0,248
Peso	15 (5,4/30,8)	23 (11,1/33)	10 (4,4/19)	0,061
Hematócrito	35,4 ± 6,3	37 ± 6,6	34 ± 0,139	0,139
Hemoglobina	12 ± 2,5	12,4 ±3	11,6 ± 1,9	0,377
Leucócitos	31.99 ± 16,98	26.528 ± 12.225	37.134 ± 19.114	0.068
Proteína	7,5 (7/8)	7,5 (7,1/8)	7,5 (7/7,8)	0,748
Creatinina	0.92 (0.7/1.03)	0.99 (0.91/1.2)	0.74 (0.67/0.92)	0.003
Uréia	30.80 (20.9/46.7)	30.1 (21.8/51.6)	35 (18.4/40.9)	<0.001
ALT	18.5 (14.5/28.2)	7.58 (7.14/8)	7.53 (7/7.8)	0.748
FA	65.7 (45.9/111.4)	62.2 (43/99)	76.3 (46.15/111.4)	0.615
Plaquetas	347.133 ± 12.989	309.133 ± 120.946	385.133 ± 131.258	0.110

Fonte: (NAGASHIMA, J.K. 2018)
Idade: em anos; peso em quilos (kg); hematócrito (%); hemoglobina (g/dL); leucócitos (mil/μL); plaquetas (mil/μL); uréia (mg/dL); creatinina (mg/dL); ALT: alanina transaminase (U/L); FA: fosfatase alcalina (U/L).

6.2 VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES

As variáveis cardiovasculares de frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica, média e diastólica estão expressas na tabela 3, assim como a análise estatística com a comparação entre os grupos DEX e FENTA para cada momento.

Tabela 2 – Dados de frequência cardíaca e pressão arterial de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomidina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.

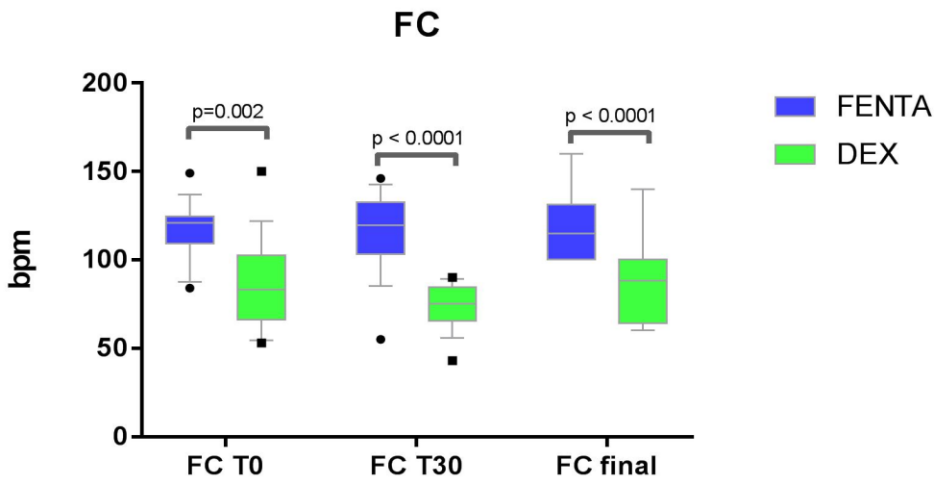
Variáveis	**Todos (33)**	**FENTA (16)**	**DEX (17)**	**Valor de p**
FC BASAL	122.6 ± 22.3	122 ± 25	122 ± 20	0.990
FC T0	102 ± 25.5	117 ± 15.5	87 ± 25	0.002*
FC T30	94.5 ± 27.4	116 ± 22	74 ± 13	< 0.0001*
FC T60	92 ± 27.2	114 ± 21	71.3 ± 10.8	< 0.0001*
FC FINAL	100 (91/120)	120 (100/127)	88 (72/100)	0.005*
PAS BASAL	160 ± 25.5	167 ± 30	152 ± 18.7	0.117
PAS T0	106.6 V 28.6	96.4 ± 16	116 ± 34	0.044*
PAS T30	115.7 ± 27.1	102.6 ± 19.3	128 ± 28	0.005*
PAS T60	114 ± 29.6	108.2 ± 24.3	119.5 ± 33.6	0.283
PAS FINAL	171.3 ± 30.6	185 ± 28.8	157.3 26.3	0.009*
PAM BASAL	115 ± 21.8	126.3 ± 23.8	103.7 ± 12	0.002*
PAM T0	65.6 ± 15.5	59.7 ± 11.1	71.2 ± 17.3	0.031*
PAM T30	80.8 ± 16.4	72 ± 13.3	89 ± 15	0.001*
PAM T60	76.6 ± 14.5	73.2 ± 11.4	79.8 ± 16.7	0.199
PAM FINAL	125.3 ± 24.5	132.7 ± 27.7	118 ± 19.2	0.103
PAD BASAL	94.6 ± 24.5	108 ± 23.8	81.3 ± 17.2	0.001*
PAD T0	54 (38/60)	46 (37/52.2)	59 (43/67)	0.121
PAD T30	66.2 ± 16	57 ± 11.3	74.8 ± 14.9	<0.001*
PAD T60	61.6 ± 13.1	58 ± 8	65 ± 16.1	0.125
PAD FINAL	100 (95/113)	110 (95/120)	95 (87.5/107.5)	0.250

Fonte: NAGASHIMA, J.K.(2018)
FC: frequência cardíaca (bpm); PAS: pressão arterial sistólica (mmHg); PAM: pressão arterial média (mmHg); PAD: pressão arterial diastólica (mmHg); BASAL: valor basal, 60 minutos antes da indução anestésica; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua; FINAL: 60 minutos após extubação. *p<0,05 diferente entre grupos FENTA e DEX.

6.2.1 Frequência cardíaca

Para os momentos de infusão contínua, houve diferença significativa entre os grupos para todos os momentos, sendo que a média para o grupo DEX permaneceu abaixo em relação ao grupo FENTA (Figura 5).

Figura 5 – Boxplot da variável de FC dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua

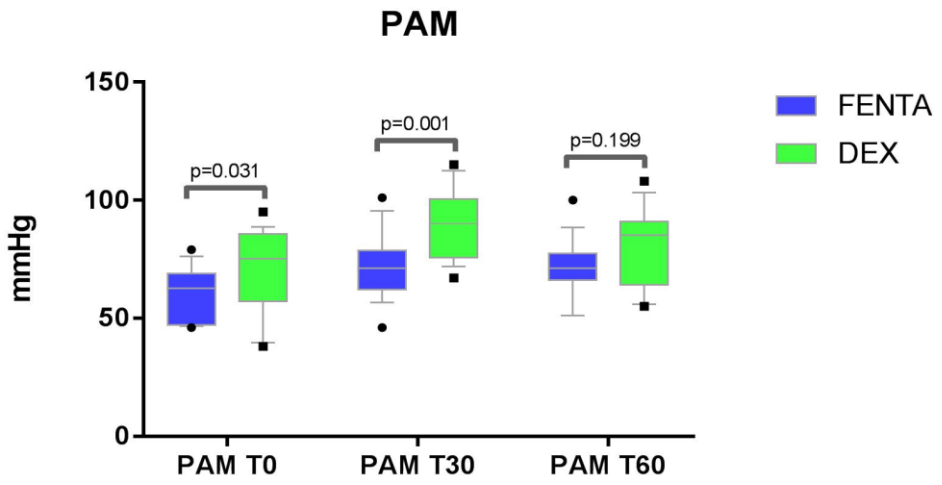


Fonte: NAGASHIMA (2018)
FC: frequência cardíaca; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua

6.2.2 Pressão arterial média

A pressão arterial média, durante os momentos de infusão contínua apresentou diferença significativa entre os grupos nos tempos T0 e T30, sendo o grupo DEX apresentando maiores médias (figura 6).

Figura 6 – Boxplot da variável de PAM dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.



Fonte: NAGASHIMA (2018)
PAM: pressão arterial média; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.3 MICROCIRCULAÇÃO

As variáveis de microcirculação avaliadas pelo OPS, com dados de TVD, MFI e DBS estão expressas na tabela 4, assim como a análise estatística com a comparação entre os grupos DEX e FENTA para cada momento.

Tabela 3 – Dados de perfusão avaliados por OPS de todos os pacientes, e dividido entre os grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.

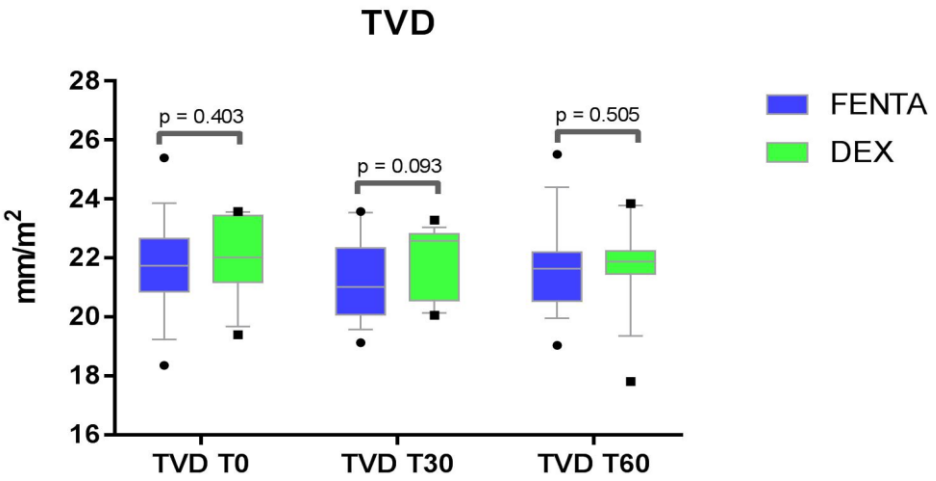
Variáveis	Todos (33)	FENTA (16)	DEX (17)	Valor de p
TVD T0	21.8 ± 1.47	21.6 ± 1.6	22.1 ± 1.3	0.403
TVD T30	21.8 (20.5/22.7)	21 (20.16/22.3)	22.6 (20.56/22.8)	0.093
TVD T60	21.8 (20.7/22.2)	21.6 (20.7/22.16)	21.8 (21.5/22.3)	0.505
MFI T0	3.03 ± 0.51	3.13 ± 0.48	2.9 ± 0.53	0.267
MFI T30	2.71 ± 0.56	2.9 ± 0.51	2.52 ± 0.54	0.041*
MFI T60	3.06 ± 0.46	3.1 ± 0.37	2.95 ± 0.52	0.162
DBS T0	16.2 ± 1.6	16.3 (15/17.6)	16.2 (15.4/17.1)	0.909
DBS T30	16.5 ± 1.9	16.7 (15.7/17.1)	16.1 (15.6/17)	0.505
DBS T60	16 ± 1.6	16.4 (15.15/17.07)	16.2 (14.8/16.8)	0.732

Fonte: NAGASHIMA, J.K. (2018)
TVD: densidade total de vasos; MFI: índice de fluxo vascular; DBS: escore De Backer; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua. *p<0,05 diferente entre grupos FENTA e DEX.

6.3.1 Densidade total de vasos (TVD)

O TVD, durante os momentos de infusão contínua, não apresentou diferença significativa entre os grupos (figura 7).

Figura 7 - Boxplot da variável de TVD dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

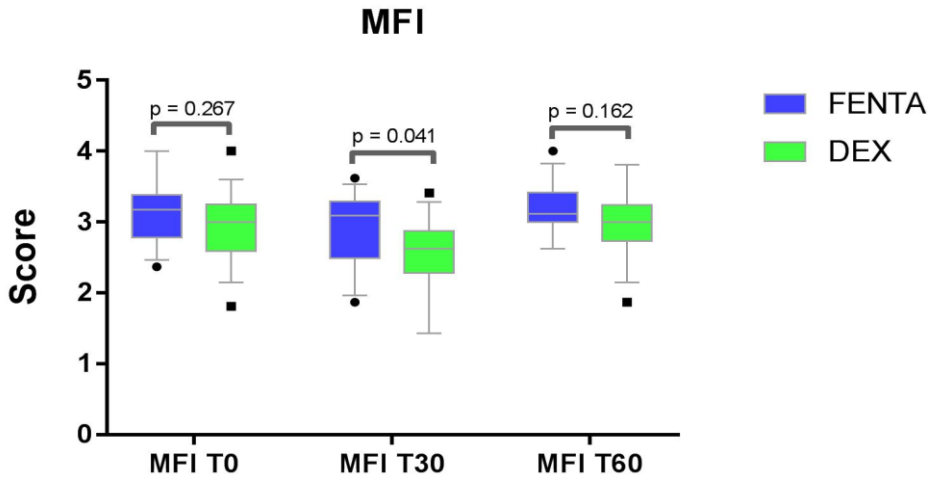


Fonte: NAGASHIMA (2018)
TVD: densidade total de vasos; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.3.2 Índice de fluxo vascular (MFI)

Na avaliação de MFI durante os tempos de infusão contínua, houve diferença significativa entre os grupos no momento T30 (figura 8).

Figura 8 - Boxplot da variável de MFI dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

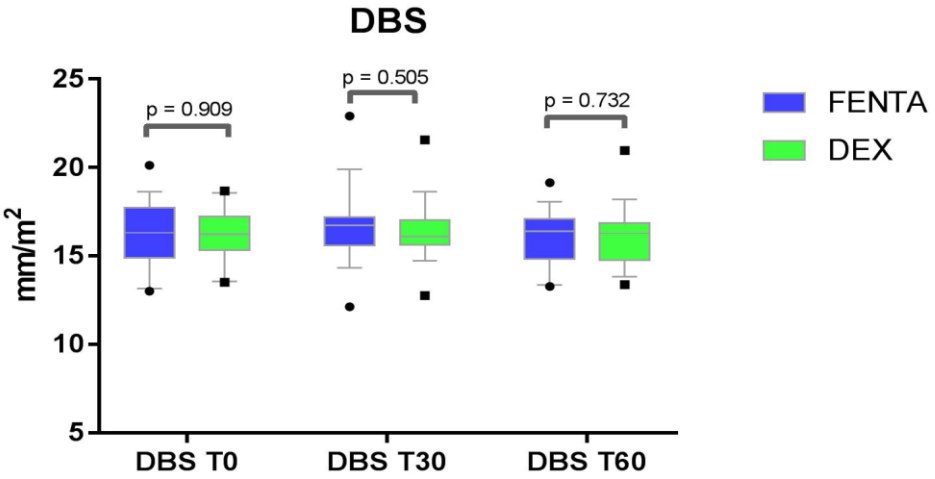


Fonte: NAGASHIMA (2018)
MFI: índice de fluxo vascular; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.3.3 Escore De Backer (DBS)

Não houve diferença significativa entre os grupos pela avaliação do escore De Backer (figura 9).

Figura 9 - Boxplot da variável de DBS dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.



Fonte: NAGASHIMA (2018)
DBS: escore De Backer; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.4 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

A tabela 5 apresenta os dados das médias e medianas e respectivos desvio padrão e intervalo interquartil da variação de pressão de pulso, volume sistólico e débito cardíaco (calculado em mL/kg) dos pacientes anestesiados e divididos nos grupos DEX e FENTA.

Tabela 4 – Dados de variação de pressão de pulso, volume sistólico e débito cardíaco de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomidina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.

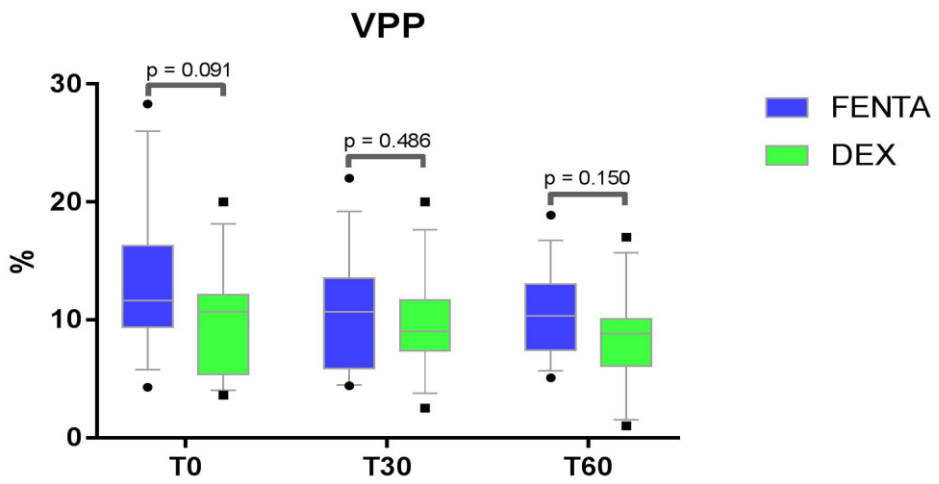
Variáveis	Todos (33)	FENTA (16)	DEX (17)	Valor de p
VPP T0	11.9 ± 5.9	13.6 ± 6.4	9.9 ± 4.7	0.091
VPP T30	10.3 ± 4.6	10.8 ± 5	9.5 ± 4.1	0.486
VPP T60	9.5 ± 3.9	10.5 ± 3.6	8.2 ± 4.1	0.150
VS T0	1.41 ± 0.57	1.22 ± 0.45	1.78 ± 0.63	0.033*
VS T30	1.34 ± 0.55	1.2 ± 0.47	1.6 ± 0.62	0.082
VS T60	1.38 ± 0.57	1.29 ± 0.48	1.58 ± 0.73	0.325
DC T0	129.9 (106.7/196)	120 (102/180)	146 (114/197)	0.485
DC T30	126 ± 48.1	125.6 ± 51.4	126 ± 44.5	0.963
DC T60	127.7 (88/184.8)	130 (85.9/166.6)	104 (93.9/195)	0.877

Fonte: NAGASHIMA, J.K.(2018)
VPP: variação de pressão de pulso (%); VS: volume sistólico (mL/kg); DC: débito cardíaco (mL/kg); T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua. *p<0,05 diferente entre os grupos FENTA e DEX.

6.4.1 Variação de pressão de pulso (VPP)

Não houve diferença significativa de variação de pressão de pulso entre os grupos durante os momentos avaliados (figura 10).

Figura 10 - Boxplot da variável de VPP dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

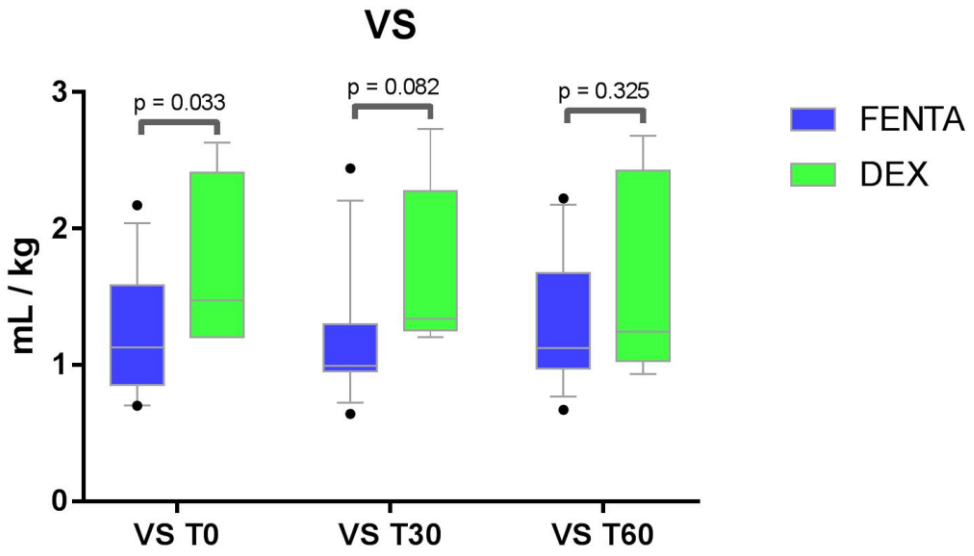


Fonte: NAGASHIMA (2018)
VPP: variação de pressão de pulso (%); T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.4.2 Volume sistólico (VS)

Houve diferença significativa de volume sistólico (mL/kg) no momento T0 entre os grupos, sendo que os pacientes que receberam infusão contínua de dexmedetomidina (DEX) apresentaram maiores médias (figura 11).

Figura 11 - Boxplot da variável de VPP dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

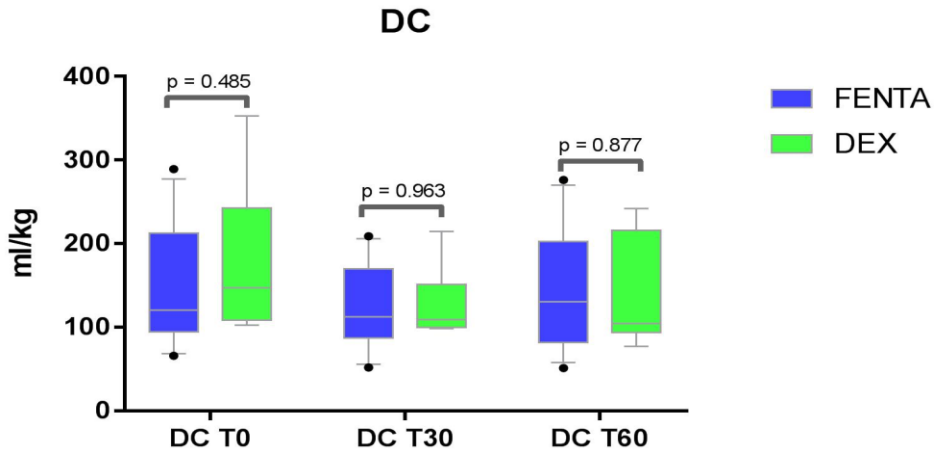


Fonte: NAGASHIMA (2018)
VS: volume sistólico (mL/kg); T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.4.3 Débito cardíaco (DC)

Não houve diferença significativa na distribuição dos valores médios de débito cardíaco quando comparado entre os grupos (figura 12).

Figura 12 - Boxplot da variável de VPP dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.



Fonte: NAGASHIMA (2018)
DC: débito cardíaco; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5 VARIÁVEIS DE HEMOGASOMETRIA, VENTILAÇÃO E ISOFLURANO

Os dados de hemogasometria, $ETCO^2$ (concentração de dióxido de carbono no final da expiração) e ISO (porcentagem de isofluorano expirado) com os valores médios ± desvio padrão e mediana/intervalo interquartil estão apresentados na tabela 6.

Tabela 5 – Dados ventilatórios, gases sanguíneos, eletrólitos e de isolfuorano expirado de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.

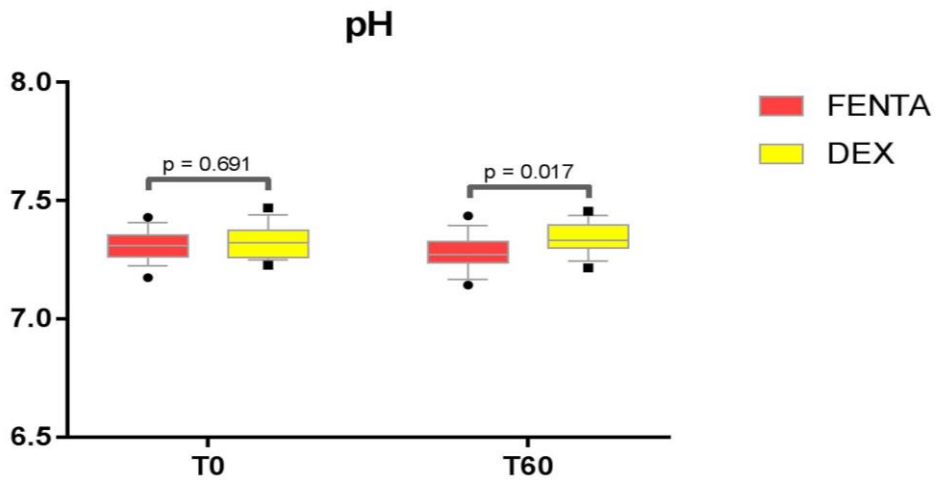
Variáveis	Todos (33)	FENTA (16)	DEX (17)	Valor de p
pH T0	7.32 ± 0.06	7.31 ± 0.06	7.32 ± 0.07	0.691
pH T60	7.31 ± 0.07	7.28 ± 0.07	7.34 ± 0.06	0.017*
PaO^2 T0	254 ± 78.4	260 ± 81.2	248.5 ± 77.8	0.675
PaO^2 T60	253.7 ± 95.8	270 ± 88.6	238.5 ± 102.4	0.356
$PaCO^2$ T0	43 ± 7.4	44 ± 7.5	42 ± 7.3	0.448
$PaCO^2$ T60	44 ± 9.3	48.2 ± 8.8	40.2 ± 8.2	0.011*
SaO^2 T0	99.6 (99.2/99.5)	99.4 (99.2/99.9)	99.6 (98.8/99.8)	0.689
SaO^2 T60	99.5 (98.9/9.8)	99.5 (98.5/99.8)	99.5 (99.3/99.8)	0.660
HCO_3^- T0	21.4 ± 2.5	21.7 ± 2.8	21.7 ± 2.2	0.502
HCO_3^- T60	21.5 ± 2.5	21.8 (20.8/22.85)	20.8 (19.4/21.8)	0.077
AG T0	14.1 ± 3.69	14.4 ± 3.7	13.9 ± 3.7	0.691
AG T60	14.8 ± 4	14.9 ± 4.1	14.6 ± 4	0.835
Cl^- T0	113.5 ± 5.6	112 ± 6.9	114.8 ± 3.8	0.190
Cl^- T60	112.3 ± 5.1	111 ± 6.3	113 ± 3.8	0.451
Na^+ T0	145.7 (143/150)	146 (141/150)	145 (144/149)	0.871
Na^+ T60	145.2 (142/148)	146.7 (142.8/149.5)	144.4 (142.3/146)	0.348
K^+ T0	3.87 (3.6/4.28)	3.95 (3.66/4.16)	3.84 (3.59/4.4)	0.885
K^+ T60	3.87 (3.59/4.28)	3.87 (3.47/4.23)	4.33 (4.08/4.6)	0.009
BE T0	-4,8 ± 1,8	-4.78 ± 1.44	-4.9 ± 1.85	0.811
BE T60	-4,6 ± 1,6	-4.9 ± 1.9	-4.76 ± 1.93	0.829
$ETCO^2$ T0	44.2 ± 5.9	44.5 ± 5.2	43.8 ± 6.6	0.747
$ETCO^2$ T30	42.3 ± 7.9	44.8 ± 8.5	39.8 ± 6.6	0.070
$ETCO^2$T60	40.4 ± 7.1	44.1 ± 8.1	36.8 ± 3.7	0.003*
ISO T0	1.3 (1.1/1.4)	1.3 (1.07/1.32)	1.3 (1.2/1.4)	0.496
ISO T30	1.23 ± 0.2	1.3 ± 0.17	1.24 ± 0.24	0.473
ISO T60	1.2 ± 0.24	1.23 ± 0.20	1.14 ± 0.27	0.292

Fonte: NAGASHIMA, J.K. (2018)
PaO^2: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; $PaCO^2$: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; SaO^2: saturação de oxigênio no sangue arterial; HCO_3^-:bicarbonato; AG: ânion gap; Cl^-: cloro; Na^+: sódio; K^+: potássio; BE: base excess; $ETCO^2$: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; ISO: porcentagem de isofluorano na expiração; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua. *p<0,05 diferente entre os grupos FENTA e DEX.

6.5.1 pH

Houve diferença significativa de pH em T60, com o grupo DEX apresentando maiores valores (figura 13).

Figura 13 - Boxplot da variável de pH dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

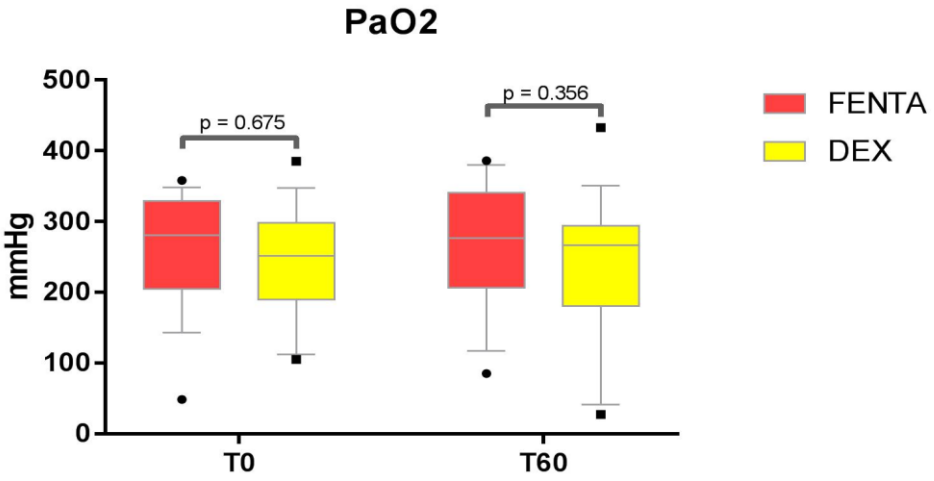


Fonte: NAGASHIMA (2018)
T0: início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5.2 Pressão parcial de oxigênio arterial (PaO^2)

Não houve diferença significativa nos resultados de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO^2) entre os grupos (figura 14).

Figura 14 - Boxplot da variável de PaO^2 dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

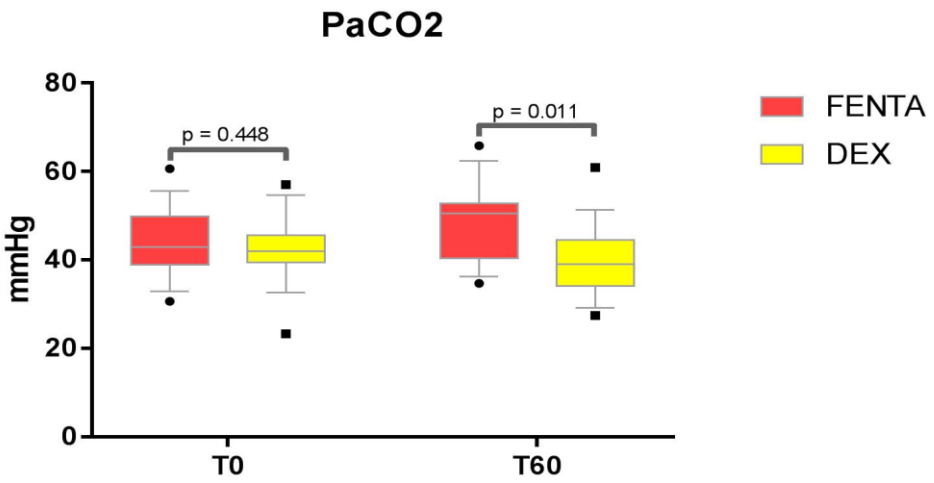


Fonte: NAGASHIMA (2018)
PaO^2: pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg); T0: início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5.3 Pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$)

Houve diferença significativa de valores médios de $PaCO_2$ entre grupos no momento T60, com os pacientes do grupo FENTA apresentando maior média (figura 15).

Figura 15 - Boxplot da variável de $PaCO^2$ dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

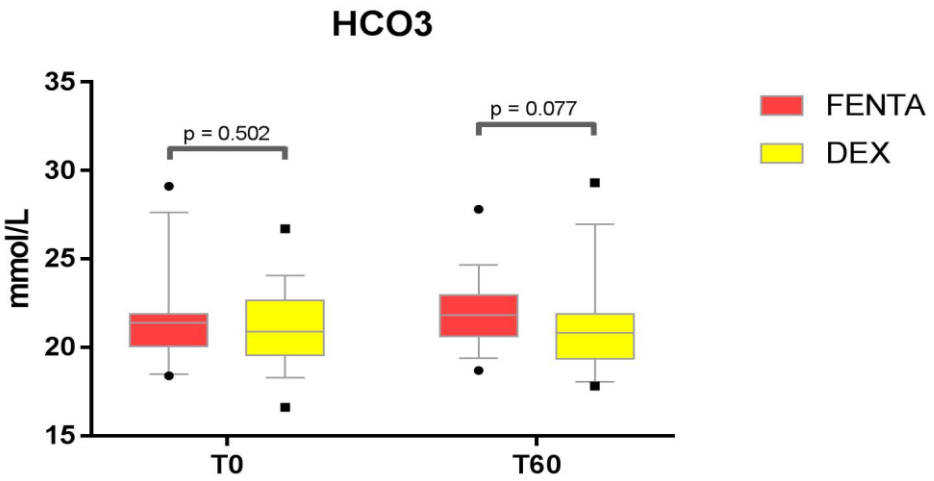


Fonte: NAGASHIMA (2018)
$PaCO^2$: pressão parcial de dióxido de carbono arterial (mmHg); T0: início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5.4 Bicarbonato (HCO_3^-)

Não houve diferença significativa entre grupos nos resultados médios de HCO_3^- (figura 16)

Figura 16 - Boxplot da variável de HCO_3^- dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

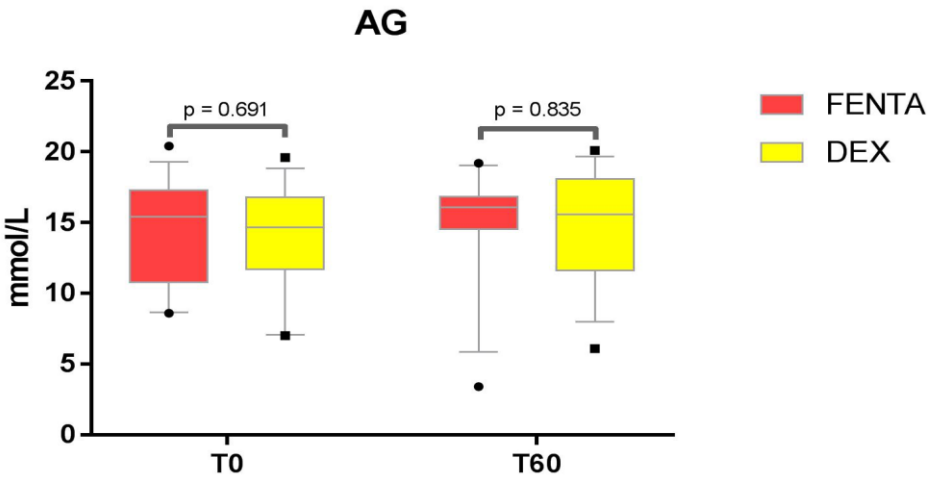


Fonte: NAGASHIMA (2018)
HCO_3^-: Bicarbonato arterial (mmHg); T0: início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5.5 Ânion Gap (AG)

Não houve diferença significativa entre valores médios de AG quando comparado entre os grupos (figura 17)

Figura 17 - Boxplot da variável de AG dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

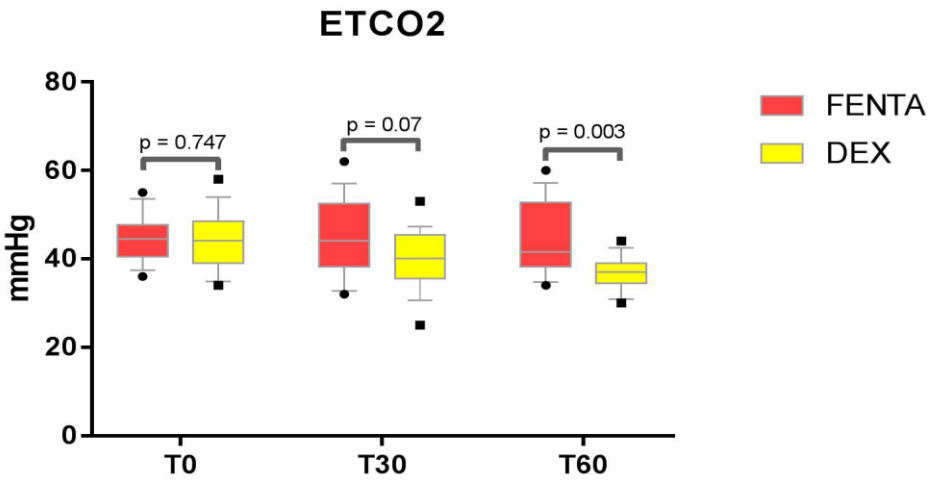


Fonte: NAGASHIMA (2018)
AG: Ânion GAP (mmol/L); T0: início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5.6 Dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO^2$)

Houve diferença significativa de valores médios de $ETCO^2$ no momento T60, com o grupo FENTA aprensentando maiores valores (figura 18)

Figura 18 - Boxplot da variável de $ETCO^2$ dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.

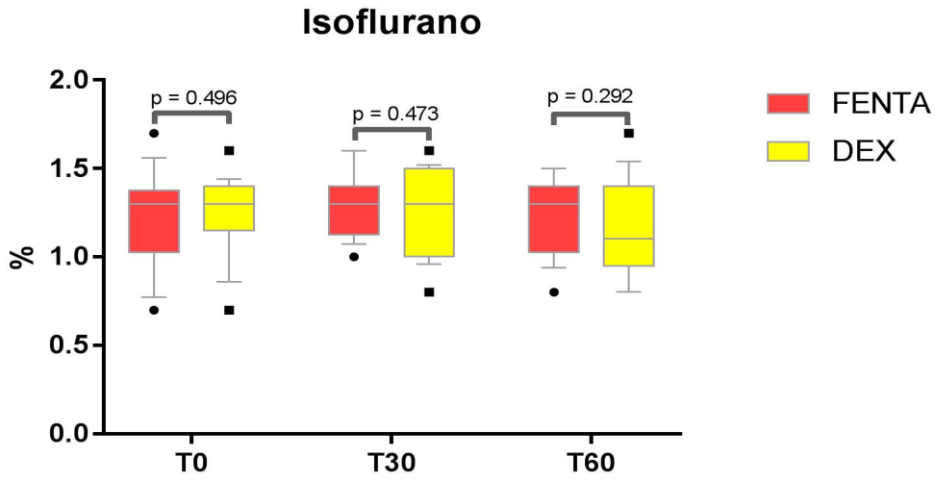


Fonte: NAGASHIMA (2018)
$ETCO^2$: Dióxido de carbono no final da expiração (mmHg); T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.5.7 Concentração de isoflurano na expiração

Não houve diferença significativa de valores de isoflurano expirado quando comparado entre os grupos (figura 19)

Figura 19 - Boxplot da variável de isofluorano expirado dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.



Fonte: NAGASHIMA (2018)
T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.6 METABÓLICO

Tabela 6 – Dados de lactato, glicemia, temperatura central e delta de temperatura de todos os pacientes, e dividido nos grupos dos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil (FENTA) ou dexmedetomdina (DEX) (média ± desvio padrão ou mediana / intervalo interquartil), com respectivo valor de p comparado entre os dois grupos.

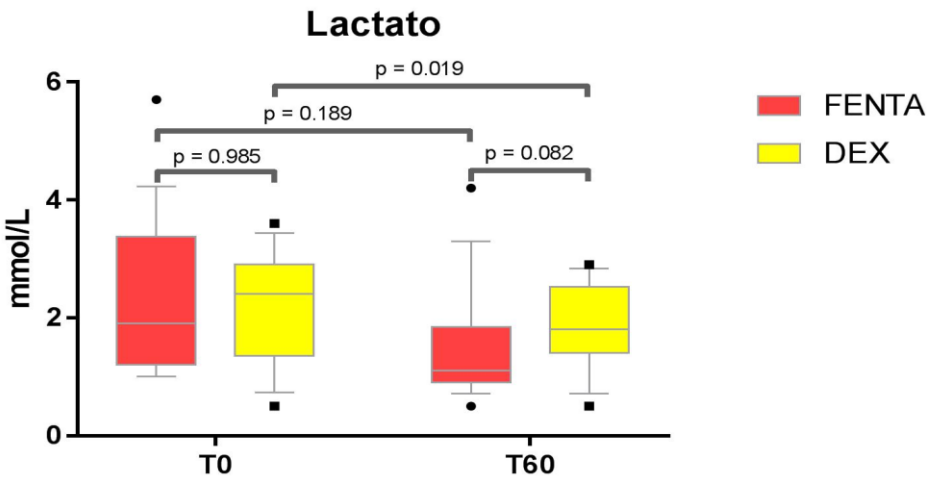
Variáveis	**Todos (33)**	**FENTA (16)**	**DEX (17)**	**Valor de p**
Lactato T0	2.2 (1.3/3)	1.9 (1.2/3.3)	2.4 (1.4/2.8)	0.985
Lactato T60	1.45 (0.97/2)	1.1 (0.9/1.75)	1.8 (1.4/2.3)	0.082
Glicemia T0	98.8 ± 23.5	97.7 ± 19.6	99.8 ± 27.2	0.804
Glicemia T60	129 (103/192)	111.5 (97.5/129)	187 (131.5/230)	0.004*
TR BASAL	38.5 (38.2/38.8)	38.6 (38.3/38.9)	38.3 (38.2/38.5)	0.054
TR T0	37.4 ± 1	37.3 ± 1.2	37.5 ± 0.8	0.447
TR T30	36.6 (36.1/37.3)	36.5 (36.1/37.3)	36.8 (36.1/37.2)	0.828
TR T60	36.3 ± 1.2	36.1 ± 1.3	36.5 ± 1.0	0.309
TR FINAL	37.1 ± 0.8	108.1 ± 24.3	101 ± 22.2	0.548
ΔT BASAL	2.8 (2.15/3.5)	2.3 (1.65/3.05)	3.1 (2.3/4)	0.063
ΔT T0	2.76 ± 1.1	1.9 ± 1.17	3.5 ± 2.68	0.031*
ΔT T30	2 ± 1.4	1.4 ± 1.1	2.6 ± 1.5	0.009*
ΔT T60	1.13 ± 1.25	1.13 ± 1.2	3.18 ± 1.7	<0.001*
ΔT FINAL	2.41 ± 1.34	2.14 ± 1.35	2.7 ± 1.32	0.285

Fonte: (NAGASHIMA, J.K. 2018)
TR: temperatura central; ΔT: delta de temperatura; BASAL: valor basal, 60 minutos antes da indução anestésica; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua; FINAL: 60 minutos após extubação. *p<0,05 diferente entre grupos FENTA e DEX.

6.6.1 Lactato

Com relação a avaliação do lactato entre os momentos, o grupo FENTA não apresentou diferença significativa entre os valores (p = 0.189). Contudo, o grupo DEX apresentou diferença significativa nos valores de lactato entre os momentos (p = 0.019). Já entre grupos, não houve diferença significativa (figura 19).

Figura 20 - Boxplot da variável de lactato dividido entre os grupos de dexmedetomidina (grupo DEX) e fentanil (grupo FENTA), durante infusão contínua.



Fonte: NAGASHIMA (2018)
T0: início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.7 VARIAÇÃO ENTRE TEMPOS

A tabela 7 apresenta as diferenças entre os momentos dos parâmetros de microcirculação, débito cardíaco, frequência cardíaca e pressões arteriais médias para o grupo FENTA. Houve diferença significativa de PAM entre os momentos BASAL e os de infusão (T0, T30 e T60), e o tempo T0 e o momento FINAL.

Tabela 7 – Análise estatística de comparação entre momentos dos parâmetros de microcirculação (MFI, TVD, DBS), débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arteriais médias no grupo FENTA.

Variáveis	Valor de p
MFI	
Todos os tempos	> 0.05
TVD	
Todos os tempos	> 0.05
DBS	
Todos os tempos	> 0.05
DC	
Todos os tempos	> 0.05
FC	
Todos os tempos	> 0.05
PAM BASAL– PAM T0	< 0.001
PAM BASAL – PAM T30	< 0.001
PAM BASAL – PAM T60	< 0.001
PAM T0 – PAM FINAL	< 0.001
Todos os outros tempos	> 0.05

Fonte: NAGASHIMA, J.K. (2018)
TVD: densidade total de vasos; MFI: índice de fluxo vascular; DBS: escore De Backer; DC: Débito cardíaco; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média;T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

A tabela 8 apresenta as diferenças entre os momentos dos parâmetros de microcirculação, débito cardíaco, frequência cardíaca e pressões arteriais médias para o grupo DEX. Houve diferença significativa de PAM entre os momentos BASAL e os de infusão (T0, T60 e FINAL), e os momentos T0 e T30, e entre T0 e o momento FINAL.

Tabela 8 - Análise estatística de comparação entre momentos dos parâmetros de microcirculação (MFI, TVD, DBS), débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arteriais médias no grupo DEX.

Variáveis	Valor de p
MFI	
Todos os tempos	> 0.05
TVD	
Todos os tempos	> 0.05
DBS	
Todos os tempos	> 0.05
DC	
Todos os tempos	> 0.05
FC	
Todos os tempos	> 0.05
PAM BASAL– PAM T0	< 0.001
PAM BASAL – PAM T60	< 0.001
PAM BASAL – PAM FINAL	< 0.001
PAM T0 – PAM T30	< 0.001
PAM T0 – FINAL	< 0.001
Todos os outros tempos	> 0.05

Fonte: NAGASHIMA, J.K. (2018)
TVD: densidade total de vasos; MFI: índice de fluxo vascular; DBS: escore De Backer; DC: Débito cardíaco; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; T0: início da infusão contínua; T30: 30 minutos após início da infusão contínua; T60: 60 minutos após início da infusão contínua.

6.8 DESFECHO

A tabela 10 apresenta os principais resultados de tempo de extubação, intervenção 1 (prova de carga) ou 2 (efedrina), resgate analgésico no trans ou pós-operatório, bloqueio atrioventricular (BAV), seja de 1º, 2º ou 3º grau, necessidade de reversão com atipamezole[10], e quantos pacientes sobreviveram após 1 ano de cirurgia.

Tabela 9 – Dados de desfecho clínico dos pacientes anestesiados, com tempo de extubação (minutos após término do final da anestesia), intervenção 1 (prova de carga) ou 2 (bolus de efedrina), necessidade de resgate analgésico, BAV e sobrevida após 1 ano.

Variáveis	**Todos (33)**	**FENTA (16)**	**DEX (17)**	**Valor de p**
Tempo de extubação (min)	15 (11/70)	15 (12/102)	14.5 (11.5/30)	0,52
Intervenção 1 ou 2	7	4	3	>0,05
Resgate analgésico trans ou pós	5	4	1	>0,05
BAV	1	0	1	>0,05
Sobrevida	22/26	10/13	12/13	>0,05

Fonte: NAGASHIMA, J.K. (2018)
BAV: bloqueio átrio ventricular; intervenção 1: para variação de pressão de pulso (VPP) > 15%, 15mL/kg de ringer lactato em 15 minutos; intervenção 2: para VPP < 15%, bolus de efedrina 0,25 mg/kg IV; sobrevida: número de pacientes anestesiados com sobrevida de mais de um ano após a cirurgia/número total de pacientes que se conseguiu informações.

Dos 33 pacientes, houve contato com 26 responsáveis por eles, sendo 13 do grupo FENTA e 13 de grupo DEX. Dos resultados de sobrevida, 4 pacientes foram à óbito com menos de um ano após a cirurgia, sendo 3 do grupo FENTA e um do grupo DEX. Um paciente apresentou insuficiência renal 7 meses após o procedimento, dois apresentaram quadros de neoplasias e um foi optado por eutanásia pelos responsáveis por causa inespecíficas.

[10] Antisedan® - Zoetis – São Paulo/SP

7 DISCUSSÃO

Até o presente momento, este foi o primeiro estudo que comparou os efeitos hemodinâmicos, ventilatórios e de microcirculação promovidos pela dexmedetomidina em infusão contínua com fentanil em cães sépticos. Os resultados demonstram que a dexmedetomidina utilizada sem bolus inicial (loading dose) para manutenção de infusão contínua na dose de 3μg/kg/h utilizando anestesia inalatória com isofluorano, contribuiu para a manutenção de parâmetros hemodinâmicos, de microcirculação, ventilatórios e metabólicos de cadelas em sepse submetidas à cirurgia terapêutica de ovariohisterectomia (OSH). Quando comparada com a infusão contínua de fentanil (na dose de 0,1 μg/kg/min), a infusão contínua de dexmedetomidina apresentou resultados superiores do ponto de vista hemodinâmicos de PAS, PAM e PAD, e com preservação da microcirculação com valores semelhantes com o uso das duas infusões.

A técnica de imagem que utiliza polarização ortogonal (OPS) é uma técnica não invasiva para avaliar a microcirculação em humanos, já descrita desde 1999, e validada em humanos e em animais (GRONER et al., 1999; DE BACKER et al., 2002). A técnica de imagem por OPS registra alterações significativas de fluxo de sangue e diminuição de densidade vascular na microcirculação (DE BACKER et al., 2002). A microcirculação é o principal local de troca de oxigênio entre sangue e tecidos adjacentes, e a sua homeostase não se encontra no equilíbrio normal na sepse (TRZECIAK et al., 2008). Limitar-se aos índices macrocirculatórios de perfusão somente (como pressão arterial média, débito cardíaco, saturação venosa de oxigênio mista e central), pode não ser suficiente para garantir a otimização do fluxo sanguíneo aos tecidos. Não houve diferença significativa entre os grupos DEX e FENTA na avaliação da microcirculação pelo OPS, exceto no parâmetro de avaliação de fluxo (MFI) no momento T30. É importante citar que o MFI requer análise semi quantitativas de um avaliador, mas que já foi comprovado através de bons resultados estatísticos que avaliações inter e intra-observadores obtiveram elevadas concordâncias (BOERMA et al., 2005). Os outros dados de densidade e o Escore de Backer eram calculados e fornecidos pelo próprio software do fabricante. Lembrando que TVD (total vascular density) e o escore De Backer fornecem informação de densidade de vasos, sendo o TVD calculado pelo comprimento total de vasos e dividido pela superfície total da área analisada, e o DBS calculado pelo

número de vasos que cruzam 3 linhas verticais e 3 linhas horizontais na imagem, e dividido pelo comprimento total das linhas; e o MFI, que é um índice de qualidade de fluxo, com um número atribuído a cada um dos quatro tipos de avaliação qualitativa da imagem: ausente (0), fluxo intermitente (1), fluxo lento (2), normal ou hiperdinâmico (3), sendo que ao final uma média dessas avaliações resultavam no índice numérico. Ou seja, estes parâmetros se correlacionam com continuidade e velocidade de fluxo das células vermelhas na microcirculação. Nossos resultados estão de acordo com aqueles apresentados por (SILVERSTEIN; PRUETT-SARATAN; DROBATZ, 2009), quando analisou a microcirculação de mucosa oral de cães anestesiados para cirurgia eletiva, e obteve valores médios de TVD de 24 vasos/mm, e de MFI de 2,7. Lembrando que no presente estudo, os valores médios de TVD oscilaram pouco em torno de 21,8 para todos os pacientes, durante os três momentos de infusão contínua, e o valor de MFI, entre 2,71 e 3,06, também para todos os pacientes.

Alterações microvasculares são frequentes em pacientes com sepse, sendo que vários mediadores inflamatórios estão envolvidos, junto com outros mecanismos fisiológicos coexistentes e que prejudicam a microcirculação (DE BACKER et al., 2002). São informações que explicam os dados semelhantes encontrados nos resultados da avaliação da microcirculação nos grupos, mesmo com o uso da dexmedetomidina, que estudos recentes demonstram poder diminuir resposta inflamatória, diminuir a interação entre leucócito e endotélio, e produzir leve hipocoagulação, fatores estes que podem contribuir no recrutamento da microcirculação (UEKI et al., 2014; MIRANDA; BALARINI; BOUSKELA, 2015). A importância dos resultados do presente estudo é comprovar que pelo uso da técnica de OPS não há comprometimento da microcirculação com o emprego de dexmedetomidina quando comparado com fentanil, e assim maior comprometimento de perfusão tecidual, fato também comprovado pelos resultados apresentados no presente estudo de lactato e hemogasometria. As alterações microvasculares causadas pela sepse incluem disfunção de célula endotelial associada à adesão molecular, aumento de aderência leucocitária, degradação de glicocálice, extravasamento vascular, formação de microtrombos, e alteração de pressão de perfusão local (KARA; AKIN; INCE, 2016) . Avaliar a microcirculação melhora o entendimento da fisiologia da sepse e disfunção de órgãos, e a sua monitoração ainda não é usual na prática de rotina clínica, pois os valores de corte de

microcirculação para ressuscitação ainda não estão bem definidos (DE BACKER et al., 2014). Todavia, os resultados deste estudo apresentam uma coerência com outros trabalhos, e o constante desenvolvimento de tecnologia dos equipamentos demonstram ser uma ferramenta a ser mais utilizada em pacientes críticos.

Em pesquisa de metodologia parecida, a microscopia sublingual foi avaliada em pacientes humanos randomicamente divididos em grupos que receberam infusão contínua de propofol ou de dexmedetomidina para sedação pós-operatória de cirurgia cardíaca. Os resultados encontrados foram valores de DBS e de densidade vascular superiores no grupo que recebeu dexmedetomidina, demonstrando uma possível propriedade da dexmedetomidina em relação ao propofol em preservar a microcirculação nesses pacientes (LIU et al., 2017).

Como um potente seletivo alfa 2 agonista, a dexmedetomidina possui a dupla característica de ativação de alfa 2 adrenorreceptores nas células do músculo liso vascular, resultando em vasoconstrição, e a ativação de alfa 2 adrenorreceptores nas células endoteliais e inibição da ativação do sistema nervoso simpático causando vasodilatação (MIRANDA; BALARINI; BOUSKELA, 2015; LIU et al., 2016). No presente estudo, os resultados apresentados apresentam coerência com o esperado pela farmacodinâmica da dexmedetomidina, ocorrendo diminuição da frequência cardíaca. Corroborado por diversos trabalhos que demonstram aumento de PA e diminuição de FC, o mesmo ocorreu nos resultados apresentados com infusão contínua de dexmedetomidina (FLACKE et al., 1993a; LAWRENCE; PRINZEN; DE LANGE, 1996; KUUSELA et al., 2001), sendo o também observado em pacientes críticos que receberam infusão contínua de dexmedetomidina como protocolo analgésico em cães submetidos à cirurgias que necessitavam cuidados intensivos de controle de dor pós operatório (VALTOLINA et al., 2009). Interessantemente, os valores de FC ficaram acima do esperado, mantendo uma média de 87, 74 e 71,3 bpm nos tempos T0, T30 e T60 respectivamente. Esse achado talvez esteja relacionado com o fato de que nesse estudo não se utilizou bolus inicial de dexmedetomidina. A infusão contínua mantém níveis de concentração plasmática menores do que doses intravenosas, podendo representar uma alternativa para diminuir alterações cardiovasculares (PYPENDOP, BRUNO H. VERSTEGEN, 1998). A incidência de bradiarritmia, pausas sinusais e bloqueios átrio ventriculares tendem a variar inversamente com a frequência cardíaca em cães pré anestesiados com dexmedetomidina (KUUSELA et al., 2002). No presente estudo,

apenas um paciente (5,8%) do grupo DEX apresentou BAV de 2º grau, com rápida melhora dos parâmetros de ventilação, podendo ser atribuído essa baixa incidência ao protocolo escolhido de se utilizar dose baixa de infusão contínua sem bolus de ataque.

Os valores médios das pressões arteriais médias do grupo DEX apresentou diferença significativa entre tempo T0 e T30, com aumento de valor médio de 71,2 mmHg (T0) para 89 mmHg (T30), conforme tabela 8. O grupo DEX apresentou média de pressões arteriais com valores inferiores no tempo BASAL em relação ao grupo FENTA (tabela 3), e após o início da infusão as médias melhoraram, e continuaram superiores em relação FENTA até o final da infusão. Assim como observado por Uilenreef (2008), em pacientes ASA I-II anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina (doses de 1 a 3 μg/kg/h), indução com propofol e manutenção com isoflurano, em que obteve resultados de pressões arteriais estáveis, e consideradas até relativamente elevadas para protocolos com anestesia inalatória. Diferente do que ocorre com humanos, em cães os alfa 2 agonistas normalmente não induzem hipotensão após a fase de hipertensão inicial, provavelmente devido ao período de vasoconstrição ser mais sustentado nessa espécie (VICKERY et al., 1988; LAWRENCE; PRINZEN; DE LANGE, 1996).

Pelas propriedades farmacodinâmicas da dexmedetomidina, o seu uso, benefícios e riscos em pacientes críticos requer atenção. Por poder diminuir o débito cardíaco e fluxo sanguíneo hepático, sua duração de ação pode aumentar nesses pacientes (TAN; HO, 2010). A vasoconstrição causada por alfa 2 agonista mantém a pressão arterial, mas diminui o débito cardíaco em cães (ZORNOW et al., 1990; FLACKE et al., 1993b; LAWRENCE; PRINZEN; DE LANGE, 1996; PYPENDOP, BRUNO H. VERSTEGEN, 1998; BELL et al., 2011). Os resultados aqui encontrados de débito cardíaco se relacionam com os encontrados por Flacke et al. (1993a) e Lawrence et al. (1996), ao utilizarem doses de 0,75-1,25 μg/kg de dexmedetomidina IV em cães. No presente estudo, houve queda de DC no decorrer da cirurgia, mas sem diferença significativa entre os grupos, e o volume sistólico apresentou diferença no momento T0, com médias de valores menores para o grupo FENTA. Resultados semelhantes foram descritos por Congdon et al. (2011) ao comparar o uso de dexmedetomidina com e sem uso de atropina, com queda de debito cardíaco durante avaliação de 60 minutos, mas sem diferença significativa entre esses dois grupos, e demonstrando a ausência de benefício ao se associar atropina ao

protocolo. Embora incerto, os mecanismos para a diminuição de débito cardíaco incluem: depressão direta de miocárdio; diminuição da pós carga por efeito alfa 2; hipóxia de miocárdio em resposta à vasoconstrição coronária (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005). Com doses de 3μg/kg/h de dexmedetomidina, Pascoe et al (PASCOE et al., 2006) obteve valores acima dos valores basais de pressões arteriais.

Volume intravascular exerce uma importante função em determinar o débito cardíaco e pressão arterial (FANTONI et al., 2017). A variação de pressão de pulso é um índice dinâmico bem descrito para predizer responsividade à fluido (MICHARD, 2005), tanto na Medicina em pacientes críticos humanos (MARIK et al., 2009), quanto na medicina veterinária em pacientes mecanicamente ventilados (FANTONI et al., 2017). A variação de pressão de pulso (VPP) apresentou resultados semelhantes entre os grupos em todos os tempos. As evidências apresentadas na literatura no que diz respeito à utilização da dexmedetomidina e a avaliação da VPP, demonstram uma incompatibilidade (CÂNDIDO et al., 2014; DINIZ et al., 2014). Contudo, mais estudos devem ser realizados visto que o protocolo da dexmedetomidina e as populações dos estudos citados podem ter influenciado o achado.

Não houve diferença significativa em temperatura corporal, PaO_2, SaO_2, HCO_3, AG, Cl, Na, K, BE entre os tratamentos. Pascoe et al. (PASCOE et al., 2006) demonstrou resultados semelhantes ao abordar três doses de infusão contínua (0,1, 0,5 e 3 μg/kg/h) de dexmedetomidina em cães hígidos para avaliar alterações na CAM do isofluorano. Em estudo avaliando efeitos cardiovasculares, respiratórias e a farmacocinética da dexmedetomidina durante 24 horas de infusão, conclui-se que apesar das alterações hemodinâmicas, os parâmetros de oxigenação tecidual e balanço ácido-básico se mantiveram em limites aceitáveis (LIN et al., 2008), corroborando com os resultados de hemogasometria aqui apresentados. Apesar da diferença significativa do pH entre os dois grupos, sugerindo que o grupo de FENTA (pH menor) apresentava performance microcirculatória pior, esse achado provavelmente está relacionado com acidose respiratória.

A média do lactato arterial permaneceu abaixo de 2 mmol/L ao final da cirurgia (T60) em ambos os grupos, sem apresentar diferença significativa entre grupos, demonstrando eficaz reposição de fluido e oxigenação durante o procedimento anestésico. Dados semelhantes encontrados por trabalhos que

avaliaram infusões de dexmedetomidina em pacientes hígidos, sem alterações significativas de lactato (PASCOE et al., 2006). Esse marcador também é associado a melhores índices de desfecho clínico hospitalar em humanos, em níveis inferiores a 2 mmol/L (NGUYEN et al., 2010) e em estudo retrospectivo de Houwink (2016) o lactato foi o mais importante preditor de mortalidade em paciente crítico humano. O *clearance* de lactato para a dexmedetomidina foi estatisticamente significativo no grupo DEX, e não o foi no grupo FENTA. Uilenreef (2008), em cães anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina, obteve oscilações de lactato de inicial aumento e posterior queda, discutindo ao fim não serem indicativos suficientes de perfusão tecidual, e ao associarem com dados de hemogasometria realizado, concluíram que as variações não chegavam a ser clinicamente relevantes.

De semelhante importância, o deltaT já foi apresentado como importante preditor de mortalidade em UTI humana, podendo ser algumas vezes relacionado à microcirculação (HOUWINK et al., 2016). Os resultados aqui apresentados mostram que o delta de temperatura apresentou diferença entre os grupos em T0, T30 e T60, com todos valores maiores para o grupo DEX.

O aumento da concentração sanguínea de glicose no presente estudo, pode estar relacionado ao efeito alfa 2 agonista por inibir a liberação de insulina não foi detectada por Raekallio et al. (2005) ao avaliar a concentração de glicose e hormônios relacionados ao stress em cães sedados com dexmedetomidina e tratados previamente com dexametasona, submetidos ou não a exercício, ou ambos. Em humanos, Yacout et. Al (2012) apresentou resultados mostrando aumento de glicemia em pacientes que receberam placebo em relação àqueles que receberam infusão contínua de dexmedetomidina durante anestesia de cirurgias eletivas abdominais. Para esses trabalhos, a inibição do stress em resposta à cirurgia, com diminuição de alterações metabólicas frente a injúria ou trauma, pode justificar o achado para o aumento não significativo da glicemia com a dexmedetomidina. E, quando comparado com o presente estudo, com a glicemia do grupo DEX apesentando aumento significativo em relação ao grupo FENTA, uma explicação para as diferenças nos resultados entre os trabalhos estará relacionada à diferença de tempo dedicado às coletas, na metodologia de cada um.

Com o objetivo de minimizar potenciais efeitos adversos durante a administração de bolus de dexmedetomidina, como hipertensão seguida de hipotensão (PANDHARIPANDE et al., 2007; CONSTANTIN et al., 2016), a escolha

de não realizar bolus inicial no presente estudo demonstrou ser eficaz pelos resultados apresentados de FC e PA, assim como os valores de microcirculação. A dose escolhida foi baseada em trabalhos que citaram doses de infusão contínua de dexmedetomidina entre 1-5 μg/kg/h durante anestesia de cães hígidos (PASCOE et al., 2006; UILENREEF et al., 2008; VAN OOSTROM et al., 2011; LERVIK et al., 2012; CÂNDIDO et al., 2014; DINIZ et al., 2014).

Baixas doses de infusão contínua resultam em uma concentração plasmática mais constante, melhor estabilidade hemodinâmica e biotransformação mais rápida. Apesar de antecipar efeitos sedativos, doses de ataque em pacientes críticos tendem a causar maior instabilidade hemodinâmica, quando administrados em forma de bolus intravenoso, conforme demonstrado por Pypendop (1998), quando comparou manutenção de infusão contínua de alfa 2 agonista versus bolus intravenoso.

Ainda, frente as características farmacológicas da dexmedetomidina de possuir meia vida curta, a descontinuidade de infusão contínua tende a um retorno mais rápido do nível de consciência (KUUSELA et al., 2001; LIN et al., 2008; READE et al., 2009).

Os resultados apresentados de diferença significativa de PAM entre os momentos BASAL e cirúrgicos e alguns momentos FINAL e cirúrgico em ambos os grupos podem ser explicados pela diferença de método de aferição, quando nos momentos não cirúrgicos foi utilizado método não invasivo através de monitor oscilométrico.

Esse estudo apresentou algumas limitações que podem estar relacionadas com os achados. Três diferentes cirurgiões foram utilizados nesse estudo, mas todos qualificados com mais de dez anos de experiência no próprio setor VRA.

8 CONCLUSÃO

- A infusão contínua de dexmedetomidina no modelo do presente estudo promoveu o mesmo padrão de alterações de microcirculação quando comparado com o uso de infusão contínua de fentanil.
- As variáveis macrohemodinâmicas apresentaram valores superiores no grupo de dexmedetomidina.
- A ausência de dose de ataque (loading dose) no uso da infusão contínua de dexmedetomidina demonstrou ser uma opção terapêutica viável em animais sépticos.

REFERÊNCIAS

BELL, A. M.; AUCKBURALLY, A.; PAWSON, P.; SCOTT, E. M.; FLAHERTY, D. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 1, p. 15–23, 2011.

BOERMA, E. C.; MATHURA, K. R.; VAN DER VOORT, P. H. J.; SPRONK, P. E.; INCE, C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. **Critical care (London, England)**, v. 9, n. 6, p. R601-6, 2005. Disponível em: <http://ccforum.com/content/9/6/R601>.
BOLLER, E. M.; OTTO, C. M. Sepsis and septic shock. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. (Ed.). **Small Animal Critical Care Medicine**. 2nd. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. p. 472–480.

BOSCAN, P.; PYPENDOP, B. H.; SOLANO, A. M.; ILKIW, J. E. Cardiovascular and Respiratory Effects of Ketamine Infusions in Isoflurane-Anesthetized Dogs before and during Noxious Stimulation. **American journal of veterinary research**, v. 66, n. 12, p. 2122–2129, dez. 2005.

CÂNDIDO, T. D.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; DINIZ, M. S.; ZANUZZO, F. S.; TEIXEIRA, L. R.; FANTONI, D. T. Effects of a dexmedetomidine constant rate infusion and atropine on changes in global perfusion variables induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 11, p. 964–973, 2014.

CONGDON, J. M.; MARQUEZ, M.; NIYOM, S.; BOSCAN, P. Effects of Intramuscular Administration Concurrent Atropine Administration in Dogs. **JAVMA**, v. 239, n. 1, p. 81–89, 2011.

CONSTANTIN, J.-M.; MOMON, A.; MANTZ, J.; PAYEN, J.-F.; DE JONGHE, B.; PERBET, S.; CAYOT, S.; CHANQUES, G.; PERREIRA, B. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**, v. 35, n. 1, p. 7–15, 2016. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352556815001289>.

CRANE, M. B. Pyometra. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. (Ed.). **Small Animal Critical Care Medicine**. 2nd. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. p. 667–671.
DE BACKER, D.; CORTES, D. O.; DONADELLO, K.; VINCENT, J. L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 73–79, 2014.

DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; PREISER, J. C.; DUBOIS, M. J.; VINCENT, J. L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 98–104, 2002.

DE BACKER, D.; HOLLENBERG, S.; BOERMA, C.; GOEDHART, P.; BÜCHELE, G.; OSPINA-TASCON, G.; DOBBE, I.; INCE, C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. **Critical Care**, v. 11, n. 5, p. R101, 2007.

Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6118>.

DETWEILER, D. K. Mecanismos de Controle do Sistema Circulatório. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. (Ed.). **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11 ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 170–208.

DINIZ, M. S.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; CÂNDIDO, T. D.; ZANUZZO, F. S.; TEIXEIRA, L. R.; KLEIN, A. V.; DO NASCIMENTO, P. Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 6, p. 681–692, nov. 2014. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/vec.12246>.

FANTONI, D. T.; IDA, K. K.; GIMENES, A. M.; MANTOVANI, M. M.; CASTRO, J. R.; PATRÍCIO, G. C. F.; AMBRÓSIO, A. M.; OTSUKI, D. A. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 710–718, 2017.

FLACKE, W. E.; FLACKE, J. W.; BLOOR, B. C.; MCINTEE, D. F.; SAGAN, M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 7, n. 1, p. 41–49, 1993a.

FLACKE, W. E.; FLACKE, J. W.; BLOOR, B. C.; MCINTEE, D. F.; SAGAN, M. Effects of Dexmedetomidine on Systemic and Coronary Hemodynamics in the Anesthetized Dog. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 7, n. 1, p. 41–9, fev. 1993b. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094301>.

FRANSSON, B. A.; LAGERSTEDT, A. S.; BERGSTROM, A.; HAGMAN, R.; PARK, J. S.; CHEW, B. P.; EVANS, M. A.; RAGLE, C. A. C-reactive protein, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS: Original Study. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 17, n. 4, p. 373–381, 2007.

GRASSO, S. C.; KO, J. C.; WEIL, A. B.; PARANJAPE, V. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 7, p. 754–764, 2015. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.246.7.754%0Ahttp://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.246.7.754%5Cnpapers2://publication/uuid/8E624CA9-C0B9-42E2-8477-F618DEB7A914>.

GRONER, W.; WINKELMAN, J. W.; HARRIS, a G.; INCE, C.; BOUMA, G. J.; MESSMER, K.; NADEAU, R. G. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. **Nature medicine**, v. 5, n. 10, p. 1209–1212, 1999.

GUTIERREZ-BLANCO, E.; VICTORIA-MORA, J. M.; IBANCOVICHI-CAMARILLO, J. A.; SAURI-ARCEO, C. H.; BOLIO-GONZÁLEZ, M. E.; ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; MARIN-CANO, G.; STEAGALL, P. V. M. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the

combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 3, p. 309–318, 2015.

HAGMAN, R. Clinical and Molecular Characteristics of Pyometra in Female Dogs. **Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene**, v. 47 Suppl 6, p. 323–325, dez. 2012.

HAGMAN, R. Diagnostic and prognostic markers for uterine diseases in dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. SUPPL.2, p. 16–20, 2014.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; SANTOS, G. J. von G.; BEIER, S. L. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 536–543, 2006.

HOUWINK, A. P. I.; RIJKENBERG, S.; BOSMAN, R. J.; VAN DER VOORT, P. H. J. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 56, 2016. Disponível em: <http://ccforum.com/content/20/1/56>.

INCE, C. The microcirculation is the motor of sepsis. **Critical Care**, v. 9, n. SUPPL. 4, p. 13–19, 2005.

KARA, A.; AKIN, S.; INCE, C. Monitoring microcirculation in critical illness. **Current Opinion in Critical Care**, v. 22, n. 5, p. 444–452, 2016. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00075198-201610000-00007>.

KUSTRITZ, M. V. R. Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Veterinary Internal Medicine**. 6th. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p. 1676–1680.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; HIETANEN, H.; HUTTULA, J.; VAINIO, O. 24-hour Holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine. **Veterinary Journal**, v. 164, n. 3, p. 235–239, 2002.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEN, M.; MYKKÄNEN, K.; ROPPONEN, H.; VAINIO, O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1073–1080, 2001.

LANG, R. M.; BIERIG, M.; DEVEREUX, R. B.; FLACHSKAMPF, F. A.; FOSTER, E.; PELLIKKA, P. A.; PICARD, M. H.; ROMAN, M. J.; SEWARD, J.; SHANEWISE, J. S.; SOLOMON, S. D.; SPENCER, K. T.; ST JOHN SUTTON, M.; STEWART, W. J. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, p. 1440–1463, 2005.

LAWRENCE, C. J.; PRINZEN, F. W.; DE LANGE, S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. **Anesthesia and analgesia**, v. 82, n. 3, p. 544–50, mar. 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623959>.

LERVIK, A.; HAGA, H. A.; RANHEIM, B.; SPADAVECCHIA, C. The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 4, p. 414–425, 2012.

LIN, G. Y.; ROBBEN, J. H.; MURRELL, J. C.; ASPEGRÉN, J.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 2, p. 141–153, 2008.

LIU, X.; ZHANG, K.; WANG, W.; XIE, G.; CHENG, B.; WANG, Y.; HU, Y.; FANG, X. Dexmedetomidine Versus Propofol Sedation Improves Sublingual Microcirculation After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 30, n. 6, p. 1509–1515, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2016.05.038>.

LIU, X.; ZHANG, K.; WANG, W.; XIE, G.; CHENG, B.; WANG, Y.; HU, Y.; FANG, X. Dexmedetomidine Versus Propofol Sedation Improves Sublingual Microcirculation After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiafile:///Users/julio/Library/Mobile Documents/com~apple~CloudDocs/Mestrado MESA/microc dex Dexmedetomidine Versus Propofol Sedation Improves Sublingual Microcirculation After Cardiac Surgery: A Randomized Co**, v. 30, p. 1509–1515, 2017. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S1053077016301604/1-s2.0-S1053077016301604-main.pdf?_tid=35953c7a-0c29-11e8-a0fc-00000aab0f6b&acdnat=1518023357_f86cc64239f0e7195b42f19bac0c2427>. Acesso em: 7 fev. 2018.

MARIK, P. E.; CAVALLAZZI, R.; VASU, T.; HIRANI, A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 9, p. 2642–2647, 2009. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200909000-00023>.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220–228, 2003.

MATHEWS, K.; KRONEN, P.; LASCELLES, D.; NOLAN, a. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. Mathews, K, n. June, p. 10.1111/jsap.12200, 2014.

MICHARD, F. Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation. **Anesthesiology**, v. 103, n. 2, p. 419–428, 2005. Disponível em:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000542-200508000-00026>.

MIRANDA, M. L.; BALARINI, M. M.; BOUSKELA, E. Dexmedetomidine attenuates the microcirculatory derangements evoked by experimental sepsis. **Anesthesiology**, v. 122, n. 3, p. 619–630, 2015. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=cookie,ip,shib&db=rzh&AN=107773015&site=ehost-live>.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: A review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117–127, 2005.

NGUYEN, H. B.; LOOMBA, M.; YANG, J. J.; JACOBSEN, G.; SHAH, K.; OTERO, R. M.; SUAREZ, A.; PAREKH, H.; JAEHNE, A.; RIVERS, E. P. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. **J Inflamm (Lond)**, v. 7, p. 6, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181046>.

NUNES, N. Monitoração da Anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Ed.). **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 83–101. OLESKOVICZ, N.; CORRÊA, A. L. α2- Agonista no Controle da Dor. In: FANTONI, D. T. (Ed.). **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. 1 ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 215–222.

PANDHARIPANDE, P. P.; PUN, B. T.; HERR, D. L.; MAZE, M.; GIRARD, T. D.; MILLER, R. R.; SHINTANI, A. K.; THOMPSON, J. L.; JACKSON, J. C.; DEPPEN, S. a; STILES, R. A.; DITTUS, R. S.; BERNARD, G. R.; ELY, E. W. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. **JAMA**, v. 298, n. 22, p. 2644, 12 dez. 2007. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.22.2644>.

PASCOE, P. J.; RAEKALLIO, M.; KUUSELA, E.; MCKUSICK, B.; GRANHOLM, M. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 97–103, 2006.

PENNA, G. L.; SALGADO, D. R.; JAPIASSÚ, A. M.; KALICHSZTEIN, M.; NOBRE, G. F.; VILLELA, N.; BOUSKELA, E. Avaliação da microcirculação: uma nova arma no manejo da sepse? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 21, p. 352–357, 2011.

PORTER, T. R.; SHILLCUTT, S. K.; ADAMS, M. S.; DESJARDINS, G.; GLAS, K. E.; OLSON, J. J.; TROUGHTON, R. W. Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 40–56, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.09.009>. PYPENDOP, BRUNO H. VERSTEGEN, J. P. Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog : **Vet Surgery**, v. 27, p. 612–622, 1998.

RAEKALLIO, M. R.; KUUSELA, E. K.; LEHTINEN, M. E.; TYKKYLÄINEN, M. K.; HUTTUNEN, P.; WESTERHOLM, F. C. and Dexamethasone on Plasma Hormone in Dogs Treated With Dexmedetomidine. v. 66, n. 2, 2005.

READE, M. C.; O'SULLIVAN, K.; BATES, S.; GOLDSMITH, D.; AINSLIE, W. R. S. T. J.; BELLOMO, R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: A randomised open-label trial. **Critical Care**, v. 13, n. 3, p. 1–10, 2009.

SILVERSTEIN, D. C.; PRUETT-SARATAN, A.; DROBATZ, K. J. Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization spectral imaging: Original study. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 6, p. 579–587, 2009.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M.; BELLOMO, R.; BERNARD, G. R.; CHICHE, J.-D.; COOPERSMITH, C. M.; HOTCHKISS, R. S.; LEVY, M. M.; MARSHALL, J. C.; MARTIN, G. S.; OPAL, S. M.; RUBENFELD, G. D.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J.-L.; ANGUS, D. C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>.

SMITH, F. O. Canine pyometra. **Theriogenology**, v. 66, n. 3 SPEC. ISS., p. 610–612, 2006.

TAN, J. A.; HO, K. M. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: A meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 6, p. 926–939, 2010.

TRZECIAK, S.; CINEL, I.; DELLINGER, R. P.; SHAPIRO, N. I.; ARNOLD, R. C.; PARRILLO, J. E.; HOLLENBERG, S. M. Resuscitating the microcirculation in sepsis: The central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. **Academic Emergency Medicine**, v. 15, n. 5, p. 399–413, 2008.

UEKI, M.; KAWASAKI, T.; HABE, K.; HAMADA, K.; KAWASAKI, C.; SATA, T. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. **Anaesthesia**, v. 69, n. 7, p. 693–700, 2014.

UILENREEF, J. J.; MURRELL, J. C.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 1, p. 1–12, 2008.

VALTOLINA, C.; ROBBEN, J. H.; UILENREEF, J.; MURRELL, J. C.; ASPEGRÉN, J.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 4, p. 369–383, 2009.

VAN OOSTROM, H.; DOORNENBAL, A.; SCHOT, A.; STIENEN, P. J.; HELLEBREKERS, L. J. Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. **Veterinary Journal**, v. 190, n. 3, p. 338–344, 2011.

VICKERY, R. G.; SHERIDAN, B. C.; SEGAL, I. S.; MAZE, M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. **Anesthesia and analgesia**, v. 67, n. 7, p. 611–5, jul. 1988. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898219>.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P. do; CARVALHO, L. R. de. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina: estudo experimental em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n. 6, p. 784–796, 2003.

VINCENT, J.-L.; RHODES, A.; PEREL, A.; MARTIN, G. S.; DELLA ROCCA, G.; VALLET, B.; PINSKY, M. R.; HOFER, C. K.; TEBOUL, J.-L.; DE BOODE, W.-P.; SCOLLETTA, S.; VIEILLARD-BARON, A.; DE BACKER, D.; WALLEY, K. R.; MAGGIORINI, M.; SINGER, M. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. **Critical care (London, England)**, v. 15, p. 229, 2011. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3387592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

YACOUT, A. G.; OSMAN, H. A.; ABDEL-DAEM, M. H.; HAMMOUDA, S. A.; ELSAWY, M. M. Effect of intravenous dexmedetomidine infusion on some proinflammatory cytokines, stress hormones and recovery profile in major abdominal surgery. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 48, n. 1, p. 3–8, 2012. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090506811001084>.

ZORNOW, M. H.; FLEISCHER, J. E.; SCHELLER, M. S.; NAKAKIMURA, K.; DRUMMOND, J. C. Blood Flow in the Isoflurane-Anesthetized Dog. n. 12, p. 624–630, 1990.

APÊNDICES

Apêndice A: valores individuais, médias e desvio-padrão da idade e peso dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	IDADE	PESO
A1	12	7,1
A2	10	24,3
A3	2	16,8
A4	11	12,5
A5	8	5,4
A6	13	26,2
A7	6	34,1
A8	12	18
A9	13	4,7
A10	15	4,6
A11	6	29
A12	8	45
A13	9	49
A14	14	21,6
A15	12	40
A16	8	32,5
MÉDIA	9,93	22,83
DESVIO PADRÃO	3,47	14,88

Apêndice B: valores individuais, médias e desvio-padrão da idade e peso dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	IDADE	PESO
A17	2	3,9
A18	15	4,4
A19	12	35,5
A20	1	11,7
A21	3	5,4
A22	9	30,8
A23	13	3,9
A24	11	2,5
A25	7	14,1
A26	11	4,7
A27	10	19
A28	11	35
A29	11	37
A30	10	9
A31	8	15
A32	2	10
A33	7	1,9
MÉDIA	8,41	14,34
DESVIO PADRÃO	4,18	12,55

Apêndice C: valores individuais, médias e desvio-padrão do hemograma dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	Hematócrito	Hemoglobina	Leucócitos	Plaquetas
A1	32	10,5	23600	295000
A2	37,4	12,9	19330	307000
A3	32	11,1	27900	235000
A4	27	9,6	22790	268000
A5	49	18,2	19000	417000
A6	45	14,1	16900	356000
A7	41	16	19200	207000
A8	29	9,8	27410	628000
A9	42	15	23800	387000
A10	41	15	11600	441000
A11	44	16	36350	307000
A12	33	11,9	37770	314000
A13	37	12,5	16300	582000
A14	30	11,2	63200	493000
A15	31	10,6	25200	277000
A16	43	15	34100	558000
MÉDIA	37,1	12,9	32074,3	408375
DESVPADRÃO	6,65	2,47	17024,08	125388,46

Apêndice D: valores individuais, médias e desvio-padrão do hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), leucócitos e plaquetas (mil/μL) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	Hematócrito	Hemoglobina	Leucócitos	Plaquetas
A17	28,8	14,1	30300	245
A18	41	12	8470	514
A19	34	11,3	43100	411
A20	32	10,4	37310	157
A21	28	10,6	98100	218
A22	32	11,6	23200	227
A23	37	12,8	33500	460
A24	25	8,3	13000	206
A25	36	11,9	40800	162
A26	37	12,4	40200	1340
A27	30	10,2	32100	372
A28	41	13	45200	491
A29	29	10	42800	324
A30	44	15,5	28000	305
A31	41	14,9	35390	531
A32	26	8,7	30200	321
A33	33	10,7	49600	207
MÉDIA	33,8	11,7	38390,7	393,25
DESVPADRÃO	5,73	1,99	10043,4	156,48

Apêndice E: valores individuais, médias e desvio-padrão de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), alanina transaminase (ALT, em U/L), fosfatase alcalina (FA, em U/L) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	Uréia	**Creatinina**	**ALT**	**FA**	**PT**
A1	20,9	0,88	9,4	77,3	9,9
A2	29,5	0,93	15,8	33,6	6,62
A3	34,9	1,2	18	29,2	8,13
A4	85,4	1,08	37,5	25,8	6,15
A5	163,7	5,03	30,3	326,8	7,32
A6	40	1,26	233	743	8
A7	11,6	8,86	45,1	117,6	7,7
A8	30,8	0,74	27,6	61	8,3
A9	22,2	0,68	13,5	63,5	7,45
A10	66,6	1	39,2	48	6,24
A11	13	0,98	14,3	94	7,63
A12	14,2	0,86	15,2	29,4	7,53
A13	24,5	0,99	36	56,3	7,38
A14	133,5	5,55	20,1	146,9	6,63
A15	46,7	1,03	39,8	70,9	11,36
A16	25,3	0,95	18,2	46,1	7,7
MÉDIA	47,7	2,0	38,3	123,1	7,8
DESVPADRÃO	44,32	2,35	53,13	180,84	1,31

Apêndice F: valores individuais, médias e desvio-padrão dos exames bioquímicos dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	Uréia	**Creatinina**	**ALT**	**FA**	**PT**
A17	35	0,5			
A18	65,7	0,99	22,3	30	7,45
A19	18,4	0,76	25	62,8	8,7
A20	21,7	0,67	16,7	67,9	6,76
A21	247,3	3,62	9,7	85	8,09
A22	24,5	0,74	18,5	49,6	6,32
A23	35,8	0,67	23,2	212,7	7,76
A24	89,8	0,6	14,6	33	4,69
A25	14,3	0,67	11,1	110	6,95
A26	8,2	0,62	74,4	626	7,09
A27	18	1,01	15,8	45,4	8,32
A28	24,7	0,92	18,6	189,8	7,99
A29	39,2	1,09	24,7	84,7	7,79
A30	40,9	0,7	13,2	108,1	7,62
A31	48,3	0,91	21,8	46,4	7,63
A32	16,1	0,74	13,4	32,3	7,2
A33	39,8	0,43	10,4	115,9	7,33
MÉDIA	46,3	0,9	20,8	118,7	7,4
DESVPADRÃO	55,64	0,71	15,15	145,48	0,93

Apêndice G: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A1	100	108	120	96	
A2	100	84	98	85	100
A3	100	89	55	82	120
A4	80	118	128	126	108
A5	120	125	109	115	120
A6	120	127	102	85	100
A7	160	122	102	116	100
A8	120	120	120	115	120
A9	160	110	134	135	135
A10	142	149	119	152	160
A11	160	109	126	141	120
A12	100	119	139	124	100
A13	120	123	106	115	100
A14	140	124	109	131	160
A15	100	132	141	91	160
A16	140	122	146	117	100
MÉDIA	122,62	117,56	115,87	114,12	120,2
DESVPADRÃO	25,26	15,54	22,05	21,16	23,25

Apêndice H: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A17	120	63	74	64	
A18	120	55	75	66	
A19	90	61	60	65	64
A20	120	94	43	56	100
A21	140	80	70	75	100
A22	100	80	85	66	64
A23	140	97	84	72	132
A24	100	69	89	76	140
A25	92	53	59	76	60
A26	160	83	84	83	100
A27	120	100	73	60	80
A28	136	115	81	71	60
A29	120	77	66	53	88
A30	140	150	90	97	100
A31	150	101	89	81	80
A32	120	104	65	81	140
A33	115	105	77	70	80
MÉDIA	122,52	87,47	74,35	71,29	92,53
DESVPADR	19,93	24,8	12,81	10,87	27,41

Apêndice I: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A1		98	137	152	
A2	155	84	88	112	175
A3	130	102	112	112	180
A4	155	125	107	107	180
A5	120	102	95	102	130
A6	140	66	77	99	160
A7	190	80	102	108	175
A8	145	113	133	155	185
A9	155	98	96	90	185
A10	200	89	71	84	225
A11	200	115	132	147	225
A12	210	107	96	81	205
A13	180	99	104	110	170
A14	155	84	80	72	150
A15	160	107	105	102	200
A16	215	74	107	99	235
MÉDIA	167,33	96,43	102,62	108,25	185,33
DESVPADRÃO	29,81	15,90	19,37	24,30	28,87

Apêndice J: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A17		109	117	109	
A18		116	101	90	
A19	165	170	192	148	175
A20	135	140	154	153	155
A21	150	74	119	97	175
A22	170	133	119	112	125
A23	145	89	120	103	210
A24	135	88	75	69	110
A25	170	200	150	205	140
A26	180	65	107	105	185
A27	175	122	162	140	135
A28	155	125	140	138	135
A29	140	123	125	128	180
A30	170	127	130	95	145
A31	115	122	144	134	160
A32	150	101	130	135	175
A33	135	72	90	70	155
MÉDIA	152,66	116,23	127,94	119,47	157,33
DESVPADR	18,69	34,68	28,06	33,68	26,38

Apêndice K: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (mmHg) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A1		46	101	100	
A2	135	47	61	75	145
A3	100	65	77	77	155
A4	115	54	93	73	120
A5	90	70	66	72	105
A6	100	53	46	66	115
A7	140	47	68	70	125
A8	110	62	79	85	125
A9	105	65	71	66	145
A10	145	79	61	78	190
A11	145	75	84	87	155
A12	180	72	65	58	140
A13	140	63	73	74	130
A14	135	47	61	51	115
A15	115	63	71	70	70
A16	140	47	75	70	155
MÉDIA	126,33	59,68	72	73,25	132,66
DESVPADRÃO	23,86	11,12	13,29	11,39	27,70

Apêndice L: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (mmHg) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A17		80	99	90	
A18		59	74	56	
A19	100	95	115	85	120
A20	95	87	107	108	125
A21	95	38	73	55	105
A22	120	67	77	66	95
A23	100	87	112	92	170
A24	85	49	67	62	90
A25	105	86	80	100	115
A26	130	40	76	76	135
A27	115	85	102	88	110
A28	105	85	90	85	110
A29	105	73	80	79	130
A30	110	77	90	70	120
A31	85	75	99	87	120
A32	100	72	98	102	125
A33	105	55	75	56	100
MÉDIA	103,66	71,17	89,05	79,82	118
DESVPADR	12,02	17,30	15,03	16,74	19,25

Apêndice M: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A1		30	75	69	
A2	110	33	46	59	125
A3	90	54	66	66	135
A4	90	38	78	57	95
A5	75	54	51	56	90
A6	85	44	37	54	95
A7	115	35	55	58	95
A8	95	44	59	65	100
A9	80	48	57	51	110
A10	115	68	50	70	165
A11	115	58	68	66	110
A12	150	55	51	47	115
A13	115	49	60	58	110
A14	115	34	51	40	95
A15	160	95	43	54	57
A16	110	38	65	59	125
MÉDIA	108	48,56	57	58,06	108,13
DESVPADR	23,81	16,27	11,31	8,06	24,32

Apêndice N: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A17		64	86	78	
A18		43	64	44	
A19	120	78	95	70	145
A20	55	67	94	93	110
A21	70	24	56	36	80
A22	90	48	66	52	85
A23	80	80	98	81	150
A24	60	34	57	52	75
A25	80	56	73	72	95
A26	105	26	57	57	100
A27	90	72	91	73	100
A28	80	69	76	71	95
A29	90	60	68	66	115
A30	70	60	60	58	95
A31	60	59	84	72	105
A32	85	58	86	88	90
A33	85	42	61	43	75
MÉDIA	81,33	55,29	74,82	65,05	101
DESVPADR	17,26	16,85	14,90	16,16	22,21

Apêndice O: Valores individuais, médias e desvio-padrão da temperatura central (^{o}C) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A1		34,5	33,8	33	
A2	38,2	36,8	36,2	35,2	36,7
A3	38,8	37,5	36,5	35,5	37,6
A4	38,1	36,9	36,5	37	38
A5	36,7	35	34	34	36,3
A6	38,5	38	36,4	36,6	38,5
A7	38,6	38,1	37,2	37,4	37,3
A8	38,5	37,9	38	38	36,8
A9	39	39	37,3	37,8	37,1
A10	39,1	36,2	35,6	35,5	37,9
A11	39,4	38,7	37,3	36	37,6
A12	38,8	37,7	37,3	36,6	36,6
A13	38,5	37,3	35,9	35,4	36
A14	38,2	37,2	36,3	36	37,2
A15	39,2	37,9	37,1	36,7	36,3
A16	38,8	37,7	37,4	36,9	37,8
MÉDIA	38,56	37,27	36,42	36,1	37,18
DESVPADRÃO	0,63	1,2	1,71	1,33	0,72

Apêndice P: Valores individuais, médias e desvio-padrão do delta de temperatura (^{o}C) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T0	T30	T60	PÓS
A17	4,9	7,9	3	3,6	
A18	3,5	6,1	2,5	3,5	
A19	2,2	2	3,3	3,1	1,9
A20	3,1	5,1	1,3	4,5	1
A21	2,2	5,9	3,9	3	2,7
A22	2,8	5,5	3,2	2	2,9
A23	2,3	3	4,2	4,2	1,5
A24	4	2,5	3,6	2,3	3,5
A25	2,4	1,2	1	1	0,3
A26	4,1	9,2	6,2	5,3	3,1
A27	2,2	4,1	1,9	6,5	4,5
A28	3	3,7	4,3	4,7	2,3
A29	3,6	0,2	0,6	1	2,8
A30	3,1	0,9	2,1	3	2,3
A31	1	0,8	2,2	1,8	2,0
A32	6,4	1,4	1,1	0,1	4
A33	4,9	1,1	1	4,5	5,4
MÉDIA	3,27	3,56	2,67	3,18	2,68
DESVPADR	1,3	2,68	1,49	1,69	1,32

Apêndice Q: Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de lactato (mmol/L) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	1,0	0,8
A2	1,0	0,9
A3	3,3	2,2
A4	2,0	1,0
A5	1,6	1,7
A6	1,8	1,3
A7	1,0	0,5
A8	3,6	4,2
A9	5,7	1,2
A10	3,0	0,9
A11	1,2	0,9
A12	1,2	0,8
A13	1,5	1,0
A14	3,4	2,9
A15	3,6	1,9
A16	2,2	1,2
MÉDIA	2,3	1,5
DESVPADRÃO	1,3	1,0

Apêndice R: Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de lactato (mmol/L) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T60
A17	0,5	1,9
A18	1,2	
A19	2,5	1,8
A20	2,4	1,5
A21	1,3	1,1
A22	1,7	1,4
A23	3,6	2,8
A24	3,0	2,6
A25	2,8	2,3
A26	2,4	2,7
A27	2,8	1,6
A28	2,0	1,8
A29	3,0	2,9
A30	3,4	0,5
A31	1,4	1,4
A32	2,6	2,0
A33	0,8	0,8
MÉDIA	2,2	1,8
DESVPADR	0,91	0,71

Apêndice S: Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de glicose (mg/dL) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	80	98
A2	85	91
A3	102	108
A4	114	139
A5	150	110
A6	88	96
A7	88	101
A8	116	220
A9	77	96
A10	66	71
A11	91	113
A12	107	124
A13	93	126
A14	112	129
A15	98	130
A16	97	138
MÉDIA	97,8	118,1
DESVPADRÃO	19,7	33,1

Apêndice T: Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de glicemia (mg/dL) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina

	BASAL	T60
A17	87	238
A18	119	
A19	112	
A20	92	183
A21	148	118
A22	89	156
A23	62	198
A24	132	145
A25	140	320
A26	85	102
A27	94	187
A28	85	225
A29	137	374
A30	82	104
A31	82	208
A32	97	236
A33	54	84
MÉDIA	99,8	191,9
DESVPADR	27,22	80,85

Apêndice U: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH arterial dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	7,30	7,23
A2	7,30	7,24
A3	7,39	7,32
A4	7,42	7,43
A5	7,35	7,35
A6	7,25	7,31
A7	7,30	7,25
A8	7,34	7,27
A9	7,35	7,32
A10	7,36	7,25
A11	7,30	7,28
A12	7,28	7,37
A13	7,17	7,17
A14	7,25	7,21
A15	7,24	7,14
A16	7,35	7,27
MÉDIA	7,31	7,28
DESVPADR	0,06	0,07

Apêndice V: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH arterial dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T60
A17	7,36	7,39
A18	7,33	7,33
A19	7,26	7,27
A20	7,38	7,43
A21	7,43	7,45
A22	7,32	7,29
A23	7,46	7,30
A24	7,30	7,43
A25	7,41	7,39
A26	7,25	7,35
A27	7,29	7,36
A28	7,25	7,21
A29	7,27	7,31
A30	7,22	7,38
A31	7,32	7,31
A32	7,25	7,32
A33	7,32	7,25
MÉDIA	7,32	7,34
DESVPADR	0,07	0,06

Apêndice X: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO^2) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	305,6	338,7
A2	343,2	325,1
A3	269,0	359,8
A4	304,5	130,3
A5	358,0	224,0
A6	48,5	326,1
A7	300,9	240,8
A8	228,4	192,4
A9	238,8	85,0
A10	343,6	385,9
A11	185,7	341,4
A12	197,5	289,3
A13	226,0	200,4
A14	292,1	262,6
A15	183,9	238,5
A16	336,9	377,0
MÉDIA	260,2	269,8
DESVPADR	81,2	88,7

Apêndice Y: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO^2) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T60
A17	279,9	275,2
A18	385,1	241,7
A19	114,2	249,5
A20	289,0	432,9
A21	287,5	207,5
A22	316,4	329,8
A23	249,6	27,3
A24	301,0	299,5
A25	295,2	324,7
A26	232,6	44,6
A27	208,8	230,9
A28	105,0	153,2
A29	169,9	284,3
A30	338,6	128,3
A31	250,4	270,9
A32	251,4	288,6
A33	149,2	266,0
MÉDIA	248,5	238,5
DESVPADR	77,85	102,41

Apêndice Z: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO^2$) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	43,9	55,9
A2	40,6	50,9
A3	30,6	40,1
A4	41,7	34,7
A5	53,5	51,3
A6	50,1	37,2
A7	44,5	53,3
A8	40,9	51,2
A9	38,3	40,9
A10	38,3	51,3
A11	41,8	42,8
A12	50,0	36,9
A13	60,6	61,0
A14	46,5	50,2
A15	49,6	65,8
A16	33,9	46,8
MÉDIA	44,1	48,1
DESVPADRÃO	7,5	8,9

Apêndice Aa: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO^2$) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T60
A17	41,9	36,4
A18	42,3	40,4
A19	46,0	43,5
A20	36,4	29,5
A21	40,8	38,3
A22	40,5	44,0
A23	23,3	60,9
A24	39,6	27,4
A25	34,9	36,6
A26	44,6	33,0
A27	39,3	35,2
A28	45,3	48,9
A29	46,0	39,0
A30	57,0	33,0
A31	40,9	43,5
A32	54,1	44,8
A33	42,0	48,8
MÉDIA	42,1	40,2
DESVPADR	7,37	8,19

Apêndice Bb: Valores individuais, médias e desvio-padrão de bicarbonato arterial (HCO^{3-}) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	21,5	23,0
A2	19,6	21,6
A3	18,4	20,5
A4	27,0	22,8
A5	29,1	27,8
A6	21,5	18,7
A7	21,8	23,3
A8	21,8	23,1
A9	20,7	20,9
A10	21,3	22,5
A11	20,2	19,7
A12	23,3	21,1
A13	21,9	22,1
A14	20,0	20,0
A15	21,1	22,0
A16	18,5	21,1
MÉDIA	21,7	21,9
DESVPADRÃO	2,8	2,1

Apêndice Cc: Valores individuais, médias e desvio-padrão de bicarbonato arterial (HCO^{3-}) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T60
A17	23,2	22,0
A18	22,0	20,8
A19	20,2	19,5
A20	21,4	19,3
A21	26,7	26,4
A22	20,4	21,0
A23	16,6	29,3
A24	19,4	17,8
A25	22,1	21,8
A26	19,3	18,1
A27	18,7	19,6
A28	19,7	19,4
A29	20,8	19,4
A30	23,2	19,3
A31	20,9	21,7
A32	23,4	22,7
A33	21,2	21,0
MÉDIA	21,1	21,1
DESVPADR	2,27	2,92

Apêndice Dd: Valores individuais, médias e desvio-padrão de base excess (BE) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	BASAL	T60
A1	-4,5	-4,3
A2	-6,3	-5,7
A3	-5,6	-5
A4	-2,4	-1
A5	-2,4	-1,4
A6	-6,0	-6,7
A7	-4,5	-4,6
A8	-3,6	-4,2
A9	-4,4	-4,8
A10	-3,7	-4,9
A11	-5,8	-6,8
A12	-3,5	-3,6
A13		
A14	-6,9	-7,5
A15	-6,1	-7,2
A16	-6,1	-5,9
MÉDIA	-4,8	-4,9
DESVPADRÃO	1,4	1,9

Apêndice Dd: Valores individuais, médias e desvio-padrão de base excess (BE) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	BASAL	T60
A17	-2,0	-2,4
A18	-3,7	-4,7
A19	-5,7	-7,0
A20	-3,2	-4,1
A21	-2,3	-2,4
A22	-5,2	-5,2
A23	-6,4	-1,2
A24	-6,2	-6,2
A25	-1,7	-2,5
A26	-7,7	-6,3
A27	-7,2	-5,0
A28	-7,4	-8,5
A29	-5,8	-6,2
A30	-5,3	-4,7
A31	-4,8	-4,5
A32	-4,5	-3,5
A33	-4,7	-6,5
MÉDIA	-4,9	-4,8
DESVPADR	1,84	1,93

Apêndice Ee: Valores individuais, médias e desvio-padrão de dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO^2$) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	50	45	41
A2	43	43	35
A3	40	41	40
A4	42	53	54
A5	45	39	39
A6	42	32	34
A7	38	37	38
A8	47	50	49
A9	39	47	54
A10	48	55	60
A11	46	38	45
A12	53	53	41
A13	44	39	43
A14	45	33	42
A15	55	62	56
A16	36	51	35
MÉDIA	44,56	44,87	44,12
DESVPADRÃO	5,25	8,56	8,11

Apêndice Ff: Valores individuais, médias e desvio-padrão de dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO^2$) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17	39	40	39
A18	43	43	35
A19	34	35	37
A20	51	36	37
A21	43	41	41
A22	40	36	37
A23	50	46	34
A24	35	32	33
A25	39	44	44
A26	44	53	39
A27	44	25	30
A28	45	39	39
A29	35	35	31
A30	46	36	35
A31	53	46	37
A32	47	45	37
A33	58	46	42
MÉDIA	43,88	39,88	36,88
DESVPADRÃO	6,64	6,68	3,70

Apêndice Gg: Valores individuais, médias e desvio-padrão de porcentagem de isofluorano expirado (%) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	1,0	1,2	1,4
A2	1,5	1,4	1,2
A3	1,3	1,3	1,3
A4	1,1	1,3	1,4
A5	1,3	1,4	1,4
A6	1,2	1,3	1,0
A7	1,4	1,4	1,4
A8	1,4	1,3	1,2
A9	1,7	1,6	1,5
A10	1,3	1,1	1,0
A11	0,9	1,0	1,3
A12	0,8	1,3	0,8
A13	1,3	1,6	1,3
A14	0,7	1,1	1,0
A15	1,3	1,1	1,1
A16	1,3	1,4	1,5
MÉDIA	1,21	1,3	1,23
DESVPADRÃO	0,26	0,17	0,20

Apêndice Hh: Valores individuais, médias e desvio-padrão de porcentagem de isofluorano expirado (%) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17	1,4	1,4	1,4
A18	1,4	1,5	1,5
A19	1,4	1,5	1,4
A20	0,9	0,8	0,8
A21	1,3	1,1	0,9
A22	1,4	1,4	1,0
A23	1,4	1,5	1,3
A24	1,0	1,2	1,1
A25	1,3	1,6	1,7
A26	1,2	1,1	1,1
A27	1,6	1,0	1,0
A28	1,2	1,3	1,0
A29	1,3	1,3	1,3
A30	1,1	1,0	0,8
A31	1,4	1,5	1,4
A32	1,4	1,0	1,0
A33	0,7	1,0	0,8
MÉDIA	1,25	1,24	1,14
DESVPADR	0,22	0,24	0,27

Apêndice Ii: Valores individuais, médias e desvio-padrão de variação de pressão de pulso (%) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	9,1	4,5	7,3
A2	11,4	10,8	6,1
A3	16,4	10,5	9,8
A4	15,3	4,4	
A5	6,4	4,8	5,1
A6	28,3	16,0	13,0
A7	11,0	10,6	11,5
A8	9,1	11,7	10,3
A9	20,0	22,0	13,0
A10	16,0	7,0	8,0
A11	4,3	5,5	7,4
A12	11,0	10,8	10,7
A13	12,0	14,0	9,00
A14	11,8	12,0	15,3
A15	10,2	10,5	12,1
A16	25,0	18,0	18,9
MÉDIA	13,58	10,81	10,5
DESVPADRÃO	6,41	5,00	3,65

Apêndice Jj: Valores individuais, médias e desvio-padrão de variação de pressão de pulso (%) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17	12,0	12,0	
A18	11,4	10,8	6,1
A19	9,9	7,9	10,3
A20	4,5		
A21	16,3	9,5	8,8
A22	5,6	6,7	3,6
A23			
A24			
A25	6,3		
A26	3,6	2,5	1,0
A27	12,0	9,0	6,5
A28	11,7	7,2	8,1
A29	8,5	20,0	17,0
A30	4,7	9,0	10,0
A31	12,5	12,1	10,1
A32			
A33	20,0	8,0	9,0
MÉDIA	9,92	9,55	8,22
DESVPADRÃO	4,75	4,18	4,12

Apêndice Kk: Valores individuais, médias e desvio-padrão de densidade vascular (Total Vessel Density) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	20,42	19,12	22,14
A2	21,08	21,52	21,84
A3	22,33	22,34	21,80
A4	25,39	20,30	25,52
A5	21,91	23,57	23,92
A6	23,47	21,23	20,39
A7	20,73	22,60	22,22
A8	22,21	21,81	22,25
A9	21,23	20,53	22,02
A10	18,36	20,03	19,03
A11	23,00	22,32	20,78
A12	19,46	19,75	21,47
A13	22,48	19,94	21,31
A14	21,48	20,80	20,44
A15	21,74	20,20	20,34
A16	20,97	23,52	20,78
MÉDIA	21,64	21,22	21,64
DESVPADRÃO	1,62	1,36	1,51

Apêndice Ll: Valores individuais, médias e desvio-padrão de densidade vascular (Total Vessel Density) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17	21,89	22,60	22,26
A18	21,81	20,06	22,03
A19	20,75	22,99	23,84
A20	23,54	22,74	21,63
A21	23,33	20,56	21,88
A22	20,90	20,53	22,19
A23	21,43	20,49	19,75
A24	23,56	22,00	22,12
A25	21,63	21,91	20,50
A26	22,62	22,82	23,77
A27	23,53	21,32	21,77
A28	22,01	23,29	22,82
A29	22,79	22,83	21,43
A30	23,58	22,90	22,10
A31	19,39	22,58	21,70
A32	19,74	22,70	21,48
A33	22.82	20,15	17,80
MÉDIA	22,07	21,91	21,71
DESVPADRÃO	1,32	1,13	1,40

Apêndice Mm: Valores individuais, médias e desvio-padrão de índice de fluxo microvascular (Microvascular Index) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	3,68	2,37	3,75
A2	4,00	3,00	3,12
A3	3,00	3,50	3,43
A4	3,25	3,10	3,37
A5	3,25	3,12	3,64
A6	3,10	3,08	3,00
A7	2,87	3,31	3,00
A8	3,43	3,41	3,16
A9	2,62	3,25	3,06
A10	2,85	2,75	3,18
A11	2,50	3,62	2,62
A12	4,00	2,40	2,87
A13	3,25	2,75	2,62
A14	3,25	3,12	4,00
A15	2,75	2,00	3,00
A16	2,37	1,87	3,12
MÉDIA	3,13	2,91	3,18
DESVPADRÃO	0,48	0,51	0,37

Apêndice Nn: Valores individuais, médias e desvio-padrão de índice de fluxo microvascular (Microvascular Index) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17	3,49	3,41	2,81
A18	3,21	2,75	2,77
A19	2,62	1,43	2,21
A20	3,25	2,25	2,93
A21	3,06	2,31	3,37
A22	1,81	2,31	3,12
A23	2,43	3,00	2,93
A24	2,23	2,31	3,81
A25	2,98	2,58	2,68
A26	4,00	2,06	3,81
A27	3,00	2,62	3,00
A28	2,74	2,68	3,06
A29	2,56	1,43	1,87
A30	3,16	3,00	3,00
A31	3,50	2,62	3,50
A32	2,62	3,25	3,12
A33	3,25	2,75	2,25
MÉDIA	2,93	2,52	2,95
DESVPADRÃO	0,53	0,54	0,52

Apêndice Oo: Valores individuais, médias e desvio-padrão do escore De Backer (De Backer Score) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	14,68	12,13	13,28
A2	13,21	17,28	13,39
A3	17,54	16,71	17,61
A4	20,12	22,91	19,14
A5	16,67	18,59	16,11
A6	18,00	15,50	14,39
A7	15,15	16,32	15,32
A8	15,94	16,74	17,32
A9	17,78	16,21	16,58
A10	13,00	15,82	15,63
A11	17,99	17,32	17,04
A12	15,71	15,30	16,19
A13	17,09	16,73	17,14
A14	16,82	17,01	16,59
A15	15,94	15,23	17,04
A16	14,79	17,02	14,63
MÉDIA	16,27	16,67	16,08
DESVPADRÃO	1,86	2,17	1,58

Apêndice Pp: Valores individuais, médias e desvio-padrão do escore De Backer (De Backer Score) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17	15,59	15,19	14,71
A18	15,77	12,76	14,79
A19	13,50	15,75	15,83
A20	17,16	17,09	14,28
A21	16,20	16,09	17,07
A22	15,89	15,59	20,96
A23	18,56	15,94	16,87
A24	13,56	16,31	16,88
A25	15,23	16,16	13,91
A26	16,70	16,94	16,27
A27	18,67	21,55	16,75
A28	16,64	17,89	16,65
A29	17,33	15,64	15,46
A30	18,08	16,98	17,53
A31	15,39	15,64	14,85
A32	14,91	17,68	16,33
A33	16,38	15,31	13,38
MÉDIA	16,20	16,38	16,03
DESVPADRÃO	1,50	1,76	1,76

Apêndice Qq: Valores individuais, médias e desvio-padrão do débito cardíaco (mL/min) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	0,98	0,94	0,61
A2	2,76	2,29	2,71
A3	1,22	1,04	1,15
A4			
A5	1,32	1,09	1,41
A6			
A7	3,51	3,66	4,26
A8	4,68	3,53	4,28
A9	0,53	0,49	0,60
A10	1,33	0,96	1,27
A11	4,20	4,03	3,90
A12			
A13	3,23	2,54	2,50
A14	3,90	3,10	3,60
A15	4,80	4,50	5,40
A16	2,80	2,60	2,50
MÉDIA	2,71	2,36	2,58
DESVPADRÃO	1,48	1,35	1,56

Apêndice Rr: Valores individuais, médias e desvio-padrão do débito cardíaco (mL/min) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17			
A18			
A19			
A20			
A21			
A22			
A23			
A24	0,27	0,25	0,26
A25	2,16	1,83	2,46
A26	0,48	0,48	0,44
A27	44,00	52,00	51,00
A28	4,26	3,44	3,30
A29			
A30			
A31	2,20	1,74	1,15
A32			
A33	0,67		46,00
MÉDIA	7,72	9,95	14,94
DESVPADRÃO	16,05	20,62	22,99

Apêndice Ss: Valores individuais, médias e desvio-padrão do volume sistólico (mL) dos animais anestesiados com infusão contínua de fentanil.

	T0	T30	T60
A1	8,00	7,00	6,50
A2	24,00	24,00	29,00
A3	12,00	16,00	17,00
A4			
A5	10,00	10,00	12,00
A6			
A7	29,00	33,00	37,00
A8	39,00	44,00	38,00
A9	4,00	4,00	5,00
A10	8,00	6,00	9,00
A11	35,00	35,00	35,00
A12			
A13	52,00	47,00	46,00
A14	31,00	28,00	30,00
A15	48,00	43,00	45,00
A16	23,00	21,00	22,00
MÉDIA	24,84	24,46	25,50
DESVPADRÃO	15,87	15,24	14,52

Apêndice Tt: Valores individuais, médias e desvio-padrão do volume sistólico (mL) dos animais anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina.

	T0	T30	T60
A17			
A18			
A19			
A20			
A21			
A22			
A23			
A24	3,00	3,00	3,00
A25	34,00	30,00	33,00
A26	6,00	6,00	5,00
A27	4,61	4,07	4,10
A28	42,00	45,00	45,00
A29			
A30			
A31	22,00	21,00	14,00
A32			
A33	5,00		
MÉDIA	16,65	18,17	17,35
DESVPADRÃO	16,08	16,99	17,63