

**SAMUEL JORGE RONCHI**

**NOREPINEFRINA, DOPAMINA OU DOBUTAMINA EM CÃES SUBMETIDOS A  
HIPOTENSÃO**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES – SC, 2018**

Ficha catalográfica elaborada pelo(a) autor(a), com auxílio do programa de geração automática da

Biblioteca Setorial do CAV/UEDESC

Jorge Ronchi, Samuel  
NOREPINEFRINA, DOPAMINA OU DOBUTAMINA EM CÃES  
SUBMETIDOS A HIPOTENSÃO / Samuel Jorge Ronchi. -  
Lages , 2018.  
65 p.

Orientador: Nilson Oleskovicz  
Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado de  
Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, Lages, 2018.

1. Hipotensão. 2. Cães. 3. Vasoativos. 4.  
Catecolaminas. 5. Calorimetria. I. Oleskovicz,  
Nilson. II. Universidade do Estado de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação. III. Título.

**SAMUEL JORGE RONCHI**

**NOREPINEFRINA, DOPAMINA OU DOBUTAMINA EM CÃES SUBMETIDOS A HIPOTENSÃO**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós- Graduação em Ciência Animal.

**Banca Examinadora:**

Orientador: -

---

Profº Drº.  
Profº Drº Nilson Oleskovicz  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro: -



---

Profª Drª Suzane Lilian Bier  
Departamento de Medicina Veterinária – UFMG  
Belo Horizonte - MG

Membro: -

---

Profº Drº Aury Nunes de Moraes  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

**Lages, SC, 16 de fevereiro de 2018**



**Dedico esta dissertação a toda minha família que sempre esteve ao meu lado, em especial aos meus pais, Jose Carlos Ronchi e Rosana Maria Jorge Ronchi, que apesar de todas as dificuldades sempre fizeram o possível, e muitas vezes o impossível, para que eu me dedicasse sempre aos estudos e a minha felicidade.**



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dádiva do viver diário, pelo crescimento pessoal e profissional, pelo conhecimento adquirido, pelas oportunidades que apareceram e que aparecem diariamente na vida e principalmente a concretização de mais um sonho, muito obrigado.

À minha família, minha mãe Rosana e meu pai José Carlos, por me apoiarem sempre independente das escolhas ou da dificuldade das mesmas, por estarem ao meu lado apesar de toda a dificuldade enfrentada durante este tempo. A meus avos, Airse, Sebastião, Otília e Mario, que mesmo não sabendo da importância científica de um curso de pós-graduação, sabiam da importância do mesmo para mim, me apoiando sempre. Mesmo que alguns de vocês não estejam mais presentes, esta dissertação e todo o meu trabalho de vida é dedicado a vocês. Por fim agradeço a todo o restante da família (Tia Vanda, Loli, Nereu, Betão, Gabi, Ester, Carla, Júlio, João, André, Eduardo, ...) que abdicaram de momentos comuns de família, como almoços de domingo, para que eu realizasse meu sonho, mantendo ainda o carinho e afetado cultivados. Obrigado por tudo, sem vocês, não teria chegado até aqui.

Ao meu orientador, prof. Dr. Nilson Oleskovicz, por dividir todo o seu conhecimento comigo ao longo destes 2 anos, incentivando sempre buscar mais e não se contentar com pouco, obrigado pela confiança e aposta no meu potencial. Obrigado por todo conhecimento e aprendizado neste tempo, pela confiança depositada em mim ao longo destes 2 anos, por todos empurrões e puxões de orelha que me fizeram ir para frente e chegar aonde cheguei. Você certamente é um dos meus espelhos e sem você eu não estaria aqui, minha eterna gratidão. Obrigado ao Prof. Dr.º Aury Nunes de Moraes, sempre, digo sempre mesmo, disposto a ajudar no que for preciso, independente do horário, com conclusões que as vezes está na nossa frente porém não conseguimos enxergar.

Não posso deixar de lembrar neste ponto no meu primeiro contato com a iniciação científica, onde acompanhei e conheci melhor dois dos melhores profissionais que a vida já me deixou trabalhar em conjunto. Prof.º Dr. Martiello, Prof.º Dr. Douglas Regalin, Prof.ª Dr. Vanessa Sasso Padilha, Profº Renato Batista Tamanho e Prof Drº Ademir, obrigado por toda paciência em ensinar aquele guri que mal sabia fazer qualquer coisa no centro cirúrgico, vocês sem dúvida foram pessoas de suma importância na minha caminhada, independente aonde estejam agora, aonde a vida me leve, sempre me lembrarei de vocês. Vocês, assim como o

Prof. Dr.º Nilson Oleskovicz, são e sempre serão o meu espelho profissional. Obrigado por tudo.

Meu muito obrigado a todos os colegas de mestrado e doutorado que, além de ajudar na execução deste estudo, também ajudaram em diversos projetos durante o ano. Meus sinceros agradecimentos a MSc. Ronise Tochetto, sempre sorridente e alegre, independente da situação e ao MSc. Felipe Comassetto, pela ajuda independentemente da situação. Agradeço de forma especial a MSc. Luara da Rosa, cuja amizade é indescritível e que apesar de termos menos contato nos dias atuais, você sempre será essa pessoa iluminada e que cativa a todos, não perca esse seu lado, sempre estarei torcendo por você. Agradeço também a Karen Suzane Fuchs, cuja amizade foi essencial durante o mestrado, até mesmo para me manter no mesmo, tendo em vista que ambos perdemos o período de matrícula, enfim, obrigado por toda a ajuda e por ter sido a minha agente humana durante um bom tempo, todos sabem o quão desligado eu sou, sem você talvez eu já tivessido sido desligado do programa por perder períodos de matrícula ou esquecer de realizar a proeficiência.

Um obrigado especial aos alunos que foram nossos bolsista de IC (Amarildo, Felipe Antônio Costa “Soldado”, Murilo, Cris, Aline, Maite), muito obrigado pela ajuda em todos os projetos e pelos dias de risada, conversas na sala dos PG’s e por com vocês ter tido a experiência de ser algo similar a um orientador, realizando o sonho de quase todo mestrando, de um dia ser o orientador de alguém e poder transmitir algum conhecimento. Um agradecimento especial a você “Soldado”, por toda a ajuda durante o projeto, meu muito obrigado e espero que você tenha aprendido tanto quanto imaginava com este projeto.

Agradeço a minha namorada, Marina, por em um ano e alguns meses que me conhece, fazer isso tão bem que sem precisar falar já sabe o que eu estou sentindo. Obrigado por além de ser minha namorada, ser aquela pessoa que me escuta, que eu posso falar a tarde toda que vai ficar ali me ouvindo (óbvio que isto é porque você fala demais... brincadeira), obrigado por ser minha amiga, minha parceira, minha confidente, porto seguro. Você foi uma das pessoas que quando me vi no meio de uma tempestade de sentimentos soube colocar tudo isso no lugar e me redirecionar. Você foi o presente que a vida me deu em 2017 e que quero cultivar e levar para o resto da vida. Me redescobri ao seu lado amor, obrigado por toda a felicidade, carinho e afeto. Obrigado por tudo, e saiba que você poderá sempre contar comigo, para tudo e para qualquer coisa.

Não poderia deixar de agradecer também a todos os meus amigos que foram colocados no meu caminho. Aos colegas da El Furduncio (Guga, Nico e Daiprai), Luiz, Murilo, Júlio,

Luiz, João e Vithor. Infelizmente não posso usar a palavra para expressar o quão bons cês são. Obrigado pelas diversas vezes em que eu estava com a cabeça cheia terem me tirado desta maré ruim e feito eu dar boas risadas, obrigado por lembrarem como é sorrir de coisas bobas e idiotas, aproveitar cada momento intensamente e de forma leve, de forma tranquila. Agradeço também a meus amigos de Criciúma, minha cidade natal, Victor, Andre, Bola, Flávio, Astolfi e Felipe por toda a companhia, por toda parceria e por mesmo longe, as poucas vezes que vou para casa, se esforçaram para sair juntos, por ainda participar, mesmo que pouco, da vida de vocês, isto é um preço que se paga, e vejo que as vezes é um preço alto, vocês significam muito para mim.

Agradeço ao laboratório de patologia clínica do HCV pela ajuda na realização deste trabalho, sem vocês este trabalho não sairia. Em especial a Ana Cristina que foi a responsável por rodar as amostras de sangue, Julieta que sempre tirou diversas dúvidas minhas, não só relacionadas ao estudo, e a Maysa e Carla, que são pessoas incríveis e de um humor inabalável.

Agradeço a toda a equipe do HCV, residentes de anestesiologia (Amanda), residentes de clínica médica (Ysmaian, Michele, Carniel e Ricardo), residentes de clinica cirúrgica (Camila, Manu, Kelly e Luana), residentes da imagem (Daí e Elo), e a toda a equipe de professores e técnicos do HCV. A ajuda e esforço de todos é imprescindível para a rotina do hospital, sendo cada um, uma peça chave na engrenagem como um todo. Obrigado a toda a equipe cirúrgica que me atura nas diversas horas de plantão, eu sei que sou meio chato (só as vezes).

Agradeço a todos os proprietários de animais que disponibilizaram os mesmos para a realização do estudo, em especial agradeço aos animais, ou como prefiro chamar, nossos pacientes, por se doarem e cederem-se ao estudo. Por estes seres, eu terei um eterno respeito e gratidão.

Agradeço a Jude, minha gata que sempre, vou reptir para frisar mais, sempre esteve ao meu lado, sempre dormindo no meu colo, debaixo das cobertas no inverno gelado de Lages, miando pela casa, ficando louca de madrugada e saindo correndo pela casa. Você pode não entender o que eu falo, pode não ler o que eu estou escrevendo, mas saiba que você Jude tem um espaço muito grande no coração deste rapaz que lhe escreve, apesar de dormir grande parte do dia.

Por fim, agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), a

Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) pela oportunidade de realização de um sonho, o mestrado acadêmico. Agradeço também a CAPES pelo fomento durante estes dois anos de mestrado.

*“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”*  
*(Isaac Newton)*



## RESUMO

**RONCHI, S.J. Norepinefrina, dopamina ou dobutamina em cães submetidos a hipotensão.** 2018, 65p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2018.

A hipotensão arterial é uma das principais intercorrências trans-operatórias, podendo ser a causa de diversas complicações pós-operatórias. Objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos, metabólicos e hemogasométricos da dopamina, dobutamina ou norepinefrina em dose baixa, média ou alta, para reestabelecer a pressão arterial em cães hipotensos. Utilizaram-se 18 cães, machos provenientes da rotina hospitalar. No dia do estudo os animais receberam pela via intramuscular acepromazina (0,03 mg/kg) e morfina (0,4 mg/kg). Em seguida foram induzidos com propofol (4 mg/kg), intubados e conectados ao sistema circular valvular, sendo  $FiO_2$  ajustada para 40% e o isoflurano para 1 CAM, avaliando-se após 10 minutos o MABASL. A hipotensão foi induzida com o aumento da vaporização do isoflurano, ( $PAM \leq 50$  mmHg) e avaliado o momento HIPO. Neste momento foram alocados aleatoriamente em 3 grupos distintos, com as respectivas doses iniciais: GNOR (norepinefrina 0,05  $\mu$ g/kg/min); GDOP(dopamina 2,5 $\mu$ g/kg/min) e GDOB (dobutamina 2,5 $\mu$ g/kg/min). Após 15 minutos do início das infusões, era avaliado o momento BAIXA, com isto as doses eram aumentadas em 100% ao momento anterior, avaliando a dose MÉDIA e subsequente aumentava-se 100% a dose caracterizando o momento ALTA. A FC foi maior em todas as doses no GDOB em relação ao seu basal, sendo maior também quando comparada ao GNOR e GDOP nas doses médias e altas. A PAM foi menor nos momentos das doses baixas, médias e altas do GDOP e GDOB quando comparado ao seu basal. No GNOR ela foi 15% menor somente no momento da dose baixa. O IC no GDOB foi maior em 77%, 185% e 243% nos momentos da dose baixa, média e alta, respectivamente, quando comparado ao momento basal. Além disto, o IC foi maior no GDOB quando comparado aos demais em todos os momentos após o início do tratamento. O IS foi maior em todos os momentos do GDOB quando comparado ao seu basal, sendo maior no GDOB em relação ao GDOP no momento da dose baixa e média. O  $DO_2$  foi maior em todos os momentos do GDOB quando comparado ao seu basal, assim como quando comparado entre os demais grupos. O IRVS foi menor no GDOB em relação ao seu basal em todos os momentos assim como entre os demais grupos. Concluímos que o único fármaco capaz de restabelecer a PAM foi a norepinefrina em doses médias e altas.

**Palavras chave:** Hipotensão. Cães. Vasoativos. Catecolaminas. Calorimetria.

## ABSTRACT

**RONCHI, S.J. Norepinefrine, dopamine or dobutamine in dogs submitted to hypotension.** 2018, 65p. Dissertation (Master in Animal Science) - University of the State of Santa Catarina. Graduate Program in Animal Science, Lages, 2018.

Hypotension is one of the main trans-operative complications and may be the cause of several postoperative complications. The aim of this study was to evaluate the hemodynamic, metabolic and hemogasometric effects of dopamine, dobutamine or norepinephrine at low, medium or high doses to restore blood pressure in hypotensive dogs. We used 18 dogs, males from the hospital routine. On the day of the study, the animals received acepromazine (0.03 mg / kg) and morphine (0.4 mg / kg) intramuscularly. Then, they were induced with propofol (4 mg / kg), intubated and connected to the circular valvular system, with FiO<sub>2</sub> adjusted to 40% and isoflurane to 1 MAC, and the MABASL was evaluated after 10 minutes. Hypotension was induced with increased vaporization of isoflurane (PAM  $\leq$  50 mmHg) and the HIPO momentum was evaluated. At this time they were randomly assigned to 3 different groups, with the respective initial doses: GNOR (norepinephrine 0.05  $\mu$ g / kg / min); GDOP (dopamine 2.5 $\mu$ g / kg / min) and GDOB (dobutamine 2.5 $\mu$ g / kg / min). After 15 minutes of initiation of the infusions, the LOWER moment was evaluated, in which the doses were increased by 100% to the previous moment, evaluating the MEDIUM dose and subsequent increase by 100% the dose characterizing the HIGH moment. HR was higher at all doses in GDOB than in baseline, being higher also when compared to GNOR and GDOP at medium and high doses. The MAP was lower in times of low, medium and high dose in GDOP and GDOB compared to baseline. In GNOR it was 15% lower only at the low dose. The CI in the GDOB was higher in 77%, 185% and 243% in the moments of the low, medium and high dose, respectively, when compared to the baseline. In addition, the CI was higher in the GDOB when compared to the others at all moments after the start of treatment. SI was higher at all times of GDOB when compared to baseline, being higher in GDOB compared to GDOP at the low and medium doses. The DO<sub>2</sub> was higher at all GDOB moments when compared to its baseline, as compared to the other groups. The IRVS was lower in the GDOB compared to its baseline at all times as well as among the other groups. We concluded that the only drug capable of reestablishing MAP was norepinephrine at medium and high doses.

Key-word:Hypotension. Dogs. Vasoactive. Catecholamines. Calorimetry.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Diagrama do delineamento experimental de cães hígdos submetidos a hipotensão experimental com isoflurano e tratados com norepinefrina em doseBAIXA (0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e ALTA (0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou dopamina em doseBAIXA (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e ALTA (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou dobutamina em doseBAIXA (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).....34
- Figura 2 - Monitor multiparamétrico GE B650 (Datex-Ohmeda) utilizado para a aferição dos parâmetros (ritmo cardíaco; FC, f; PAM; PVC; EtCO<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub> indexado pela área de superfície corpórea; VCO<sub>2</sub> indexado pela área de superfície corpórea; RQ; GE; EtISO; EtO<sub>2</sub> durante a realização do protocolo experimental.....35
- Figura 3 - Demonstração do sensor de calorimetria (seta preta), sensor de capnografia (seta vermelha), filtro bacteriológico (seta verde) e cateter venoso central (seta azul) durante o período experimental. Note a posição do sensor de calorimetria em um ângulo aproximado de 45°.....36
- Figura 4 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (PAM) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #, §: diferença entre os grupos.....41
- Figura 5 - Valores médios e desvio padrão do índice cardíaco em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #: diferença entre os demais grupos.....43
- Figura 6 - Valores médios e desvio padrão de índice sistólico em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1;

5 e 5 µg/kg/min) ou ALTA (0,2; 10 e 10 µg/kg/min), respectivamente.\*: diferença em relação ao basal; #, §: diferença entre os grupos.....44

Figura 7 - Valores médios e desvio padrão da oferta de oxigênio em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5 µg/kg/min), MÉDIA (0,1; 5 e 5 µg/kg/min) ou ALTA (0,2; 10 e 10 µg/kg/min), respectivamente.\*: diferença em relação ao basal; #: diferença entre os demais grupos.....45

Figura 8 - Valores médios e desvio padrão da taxa de extração de oxigênio em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5 µg/kg/min), MÉDIA (0,1; 5 e 5 µg/kg/min) ou ALTA (0,2; 10 e 10 µg/kg/min), respectivamente.\*: diferença em relação ao basal; #, §: diferença entre os grupos.....47

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Fórmulas para os cálculos dos parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação tecidual utilizados no presente estudo conforme proposto por Haskins et al. (2005).....37
- Tabela 2 - Valores de média  $\pm$  desvio padrão de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial média (PAM), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>), fração expirada de oxigênio (EtO<sub>2</sub>), fração expirada de isoflurano (EtISO) e pressão de pico (PPICO) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente.....40
- Tabela 3 - Valores de média  $\pm$  desvio padrão do índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE), oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>), pressão venosa central (PVC) e índice de resistência vascular sistêmico (IRVS) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente.....42
- Tabela 4 – Valores de média  $\pm$  desvio padrão do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), consumo de oxigênio indexado (VO<sub>2</sub> *index*), produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), produção de dióxido de carbono indexado (VCO<sub>2</sub> *index*), taxa de extração de oxigênio (TEO<sub>2</sub>), conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>), conteúdo venoso de oxigênio (CvO<sub>2</sub>), quociente respiratório (RQ) e gasto energético diário (EE) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente.....46

Tabela 5 - Valores de média  $\pm$  desvio padrão do potencial hidrogênio (pH), pressão arterial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ), pressão arterial de oxigênio ( $PO_2$ ), saturação arterial ( $SaO_2$ ) e venosa ( $SvO_2$ ) de oxigênio, concentração de bicarbonato ( $HCO_3$ ), índice de oxigenação (IO), concentração de sódio (Na), cloreto (Cl) e potássio (K) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu g/kg/min$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu g/kg/min$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu g/kg/min$ ), respectivamente.....48

Tabela 6 – Valores de IC ( $L/min/m^2$ ) obtidos por meio da fórmula de Fick (normal = N) e após multiplicação pelo fator de correção (corrigido = C) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em doseBAIXA (0,05  $\mu g/kg/min$ , 2,5  $\mu g/kg/min$  e 2,5  $\mu g/kg/min$ , respectivamente), MÉDIA (0,1  $\mu g/kg/min$ , 5  $\mu g/kg/min$  e 5  $\mu g/kg/min$ , respectivamente) e ALTA (0,2  $\mu g/kg/min$ , 10  $\mu g/kg/min$  e 10  $\mu g/kg/min$ ), respectivamente.....57

## LISTA DE ABREVIATURAS

CAM	Concentração alveolar mínima
CaO <sub>2</sub>	Conteúdo arterial de oxigênio
CEUA	Comitê de ética no uso de animais
Cl	Concentração de cloro
CvO <sub>2</sub>	Conteúdo venoso de oxigênio
DC	Débito cardíaco
DO <sub>2</sub>	Oferta de oxigênio
EtCO <sub>2</sub>	Fração expirada de gás carbônico
EtISO	Fração expirada de isoflurano
EtO <sub>2</sub>	Fração expirada de oxigênio
<i>F</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
GE	Gasto energético
HCO <sub>3</sub>	Concentração de bicarbonato de sódio
IC	Índice cardíaco
IRSV	Índice de resistência vascular sistêmico
IS	Índice sistólico
ITCE	Índice de trabalho cardíaco esquerdo
K	Concentração de potássio
MPA	Medicação pré-anestésica
Na	Concentração de sódio
PA	Pressão arterial
PaCO <sub>2</sub>	Pressão arterial de gás carbônico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
pH	Potencial hidrogênionico
PVC	Pressão venosa central
RQ	Quociente respiratório
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio

$SvO_2$	Saturação venosa de oxigênio
$TEO_2$	Taxa de extração de oxigênio
$VCO_2$	Produção de gás carbônico
$VCO_2$ index	Produção de gás carbônico indexado pela área de superfície corpórea
$VO_2$	Consumo de oxigênio
$VO_2$ index	Consumo de oxigênio indexado pela área de superfície corpórea

## SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....	25
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. OBJETIVOS GERAIS .....	32
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	39
5. CONCLUSÕES.....	58
6. REFERÊNCIAS .....	59



## 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A pressão arterial (PA) é definida como o produto entre a resistência vascular sistêmica (RVS) e o débito cardíaco (DC) (FRANCHINI, 2008). Com isto, podemos inferir que uma baixa PA levará conseqüentemente a uma baixa perfusão tecidual decorrente principalmente a dois fatores: um baixo DC e/ou uma RVS diminuída, podendo um destes parâmetros estar aumentado e o outro proporcionalmente diminuído. A RVS é controlada pelo tamanho do vaso, viscosidade sanguínea, e inversamente proporcional a quarta potência do raio do vaso, o que nada mais é que o calibre do mesmo, segundo a lei física de Pousielle. Com isto, matematicamente deduzimos de que se o vaso dilatar o dobro de seu tamanho a RVS irá reduzir-se em 16 vezes a original (CHITTCTOCK; RUSSEL, 1996). Já o DC é o produto entre o volume sistólico (VS) e a frequência cardíaca (FC), sendo que o VS, volume de sangue ejetado pelo coração a cada batimento, é afetado pela pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca (MAZZAFERRO; WAGNER., 2001). Diversos fatores podem vir a alterar a PA, desde condições do paciente, como por exemplo, nos casos de choque, ou fatores extrínsecos, como a administração de fármacos utilizados na anestesia.

A pressão arterial sistólica (PAS) é a pressão alcançada durante o pico da sístole ventricular; a pressão arterial diastólica (PAD), corresponde a pressão mínima encontrada durante a diástole; e por fim a pressão arterial média (PAM) é um valor mais representativo da pressão, tendo em vista que as duas primeiras indicam somente os extremos das fases do ciclo cardíaco, sendo mais indicada a fim de se representar perfusão tecidual (FRANCHINI, 2008).

Diversos são os agentes empregados, tanto na medicação pré-anestésica quanto durante o trans-operatório, que podem reduzir a PA de forma dose-depedente. A acepromazina é um fenotiazinico muito utilizado na rotina a fim de promover sedação, Monteiro et al. (2007) avaliando a resposividade a dopamina em cães que receberam ou não a acepromazina na dose de 0,03 mg/kg encontraram como resultados, que os animais tratados com acepromazina apresentaram uma PAM 18% menor que os animais do grupo controle não tratados com acepromazina. Após este estudo, Monteiro et al. (2008) compararam o uso da acepromazina isolada ou associada com a metadona ou xilazina em cães, encontrando como resultados que a utilização de 0,1 mg/kg de acepromazina isolada reduziu os valores de PAS em 15% quando comparada ao valor basal. Corroborando com estes achados, Cardoso et al. (2016) avaliando as variáveis ecocardiográficas, eletrocardiográficas e de PAS em cães, verificaram que a

utilização da acepromazina na dose de 0,05 mg/kg associada a metadona (0,5 mg/kg) ou butorfanol (0,3 mg/kg) reduziu a também a PAS em 23% e 21%, respectivamente.

Além da acepromazina que pode acarretar em hipotensão, alguns fármacos utilizados na manutenção anestésica podem ocasionar o mesmo quadro ou até mesmo potencializar o efeito hipotensor da acepromazina. O isoflurano, promove vasodilatação e por consequência uma redução da PA. Valverde et al. (2012) compararam o efeito da administração de 60 mL/kg/h de solução cristalóide (Plasmalyte – A) para o tratamento da hipotensão causada pelo isoflurano em cães, obtendo como resultados que esta modalidade de tratamento não foi eficaz em restaurar os valores de PA. Em seu estudo, quando aumentou-se a vaporização de 1,3 V% para 3 V% observaram uma redução significativa da PAM, assim como do IC. Corroborando com estes dados, Rosati et al. (2007) avaliaram o efeito da dopamina e da dobutamina em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano, onde a concentração expirada de isoflurano foi ajustada até que a PAM estivesse menor que 45 mmHg, diferindo do estudo anterior onde a concentração expirada de isoflurano foi padronizada, encontrando como resultados valores médios de  $2,3 \pm 0,4$  V%, sendo nestas doses já encontrada uma redução da PAM para valores médios de 50 mmHg. Um dado preocupante é que estas concentrações elevadas de isoflurano são facilmente adquiridas naqueles pacientes desprovidos de analgesia trans-operatória, onde o anestesiológista erroneamente aumenta a vaporização do isoflurano para adequação do plano anestésico.

O propofol é outro agente empregado na rotina anestésica tanto para a indução quanto para a manutenção da anestesia, sendo os seus efeitos similares aos fármacos descritos. Ambros et al. (2008) compararam a infusão contínua de propofol (0,25 mg/kg/min) com a de alfaxalona (0,07 mg/kg/min) durante 120 minutos em cães para a manutenção anestésica e obtiveram como resultados que ambos os protocolos foram similares para a manutenção anestésica, porém foi observado uma diminuição de 21% em relação ao momento basal na PAM após 30 minutos da indução anestésica nos animais tratados com propofol. Mannarino et al. (2012) estudaram a taxa de infusão mínima (*Minimum infusion rate* - MIR) do propofol isolado ou associado com lidocaína ou lidocaina e cetamina em cães, e em uma segunda fase, com a MIR pré-estabelecida avaliaram então os efeitos hemodinâmicos destas taxas, demonstrando que a MIR do propofol isolado foi de  $0,51 \pm 0,08$  mg/kg/min, na associação do propofol com lidocaína foi de  $0,41 \pm 0,08$  mg/kg/min e associando propofol, lidocaína e cetamina esta dose reduziu para  $0,31 \pm 0,07$  mg/kg/min, sendo este os resultados da fase 1 do seu estudo, na fase 2 estudaram os efeitos hemodinâmicos destas doses de propofol, demonstrando que em ambas as doses e associações

houve uma redução das variáveis hemodinâmicas, como o IC, DO<sub>2</sub>, PAM e FC.

Conseqüentemente, a anestesia além de ser um fator que leva a quadros de hipotensão pode piorar o quadro quando o mesmo é pre-existente. Alguns estudos descrevem que a hipotensão é uma das complicações anestésicas mais reportadas em pequenos animais (HOSGOOD 1990; GAYNOR et al., 1999). Um levantamento da base de dados da Universidade de Ontario (Canadá) no período de 1998 a 2001 revelou que 36% dos pacientes ASA I ou ASA II apresentaram durante algum momento do trans-operatório a PAS menor que 90 mmHg e/ou a PAM menor que 60 mmHg, entretanto esta é ainda uma variável pouco mensurada durante o trans-operatório (CHEN et al., 2007). Em um levantamento no Reino Unido (BRODBELT et al., 2008) os autores demonstraram dados alarmantes quanto a isto, onde somente 10% dos procedimentos realizados tinham a mensuração da PAS. Em um estudo retrospectivo mais recente, Smith et al. (2017) afirmaram que a hipotensão atingiu 60,4% dos pacientes anestesiados, com duração de 20 minutos (valor mínimo de 4 minutos, valor máximo de 49 minutos), o intuito do estudo foi pesquisar parâmetros trans-operatórios indicativos de aumento do tempo de hospitalização e do custo hospitalar, foram considerados os dados de 235 cães submetidos a anestesia geral para qualquer procedimento no período de 2007 a 2014.

A importância de mensuração deste parâmetro durante o transoperatório está atrelada a diversos fatores prognósticos. Um dos primeiros estudos realizados no sentido de avaliar as repercussões de uma PA baixa, datado de 1902, realizado por Bayliss, utilizando diversas espécies como cobaias (cães, felinos e ratos), demonstrou que a PAM entre 50 e 60 mmHg seria o limite para a auto regulação do fluxo sanguíneo renal. Carriere et al. (1966), demonstraram que a hipotensão associada a hemorragia severa em cães foi capaz de provocar áreas isquêmicas nos rins de cães saudáveis, levando estes animais a insuficiência renal. Várias definições de hipotensão arterial já foram reportadas na literatura, sendo as mais importantes que o limite inferior da PAS é de 80 mmHg e o limite inferior de PAM é de 60 mmHg ou ainda um decréscimo de 25% da PAM em relação ao basal (BIJKER et al., 2007; BIJKER et al., 2009).

Como citada anteriormente, a PA é de suma importância para perfusão tecidual, principalmente a perfusão renal, sendo relacionada com quadros de insuficiência renal aguda (IRA) no pós-operatório. A IRA pós-operatória ocorre em cerca de 7,5% dos pacientes humanos submetidos a cirurgia não cardíaca, sendo associada com uma mortalidade tanto de forma precoce, nos primeiros dias de pós-operatório, como tardia, anos após a cirurgia (MONK et al., 2005; COCA et al., 2007; ABELHA et al., 2009; BIJKER et al., 2009).

Rhee et al. (2012) avaliaram o fluxo sanguíneo renal (FSR) com diferentes faixas de

PAM em leitões, obtendo como resultado que em uma PAM de 60, 45 e 40 mmHg, o FSR diminuía 25%, 50% e 75%, respectivamente, em relação ao basal. Em outro estudo retrospectivo, Walsh et al. (2013) encontraram que pacientes com PAM menor que 55 mmHg durante 1 minuto tem grandes chances de desenvolver IRA e de que pacientes com PAM entre 55 e 59 mmHg, durante 5 minutos, possuem risco moderado de desenvolver IRA. Seu estudo possui algumas limitações, como por exemplo alguns pacientes admitidos no estudo já apresentavam-se hipotensos e também já estavam sendo tratados com vasoativos. Tendo em vista estas limitações, Sum et al. (2015) realizaram um estudo similar, encontrando como resultados que a IRA estava associada a uma PAM entre 56 e 60 mmHg, com duração de 11 a 20 minutos, e menor que 55 mmHg, por mais de 10 minutos. Os riscos de desenvolver IRA encontrados no estudo para os pacientes com PAM menor que 55 mmHg, durante 11 a 20 minutos, foram de 134% e de 253%, para uma duração maior que 20 minutos. Já a PAM entre 56 e 60 mmHg, de 11 a 20 minutos, teve um risco de IRA de 84%.

Além destas complicações supracitadas, temos alguns estudos na medicina veterinária que trazem possíveis fatores de risco e possíveis complicações no que tange a hipotensão. Grimes et al. (2011) em um estudo retrospectivo, indentificaram os fatores de risco associados a peritonite séptica no pós-operatório e a sobrevivência de cães submetidos a cirurgias do trato gastrointestinal, encontrando que nos pacientes que não sobreviveram a porcentagem de quadros hipotensivos (PAM < 60 mmHg) foi maior (70%) quando comparada ao grupo que sobreviveu (46%). Ainda, a duração da hipotensão foi maior no grupo que não sobreviveu (74 minutos) quando comparada ao grupo que sobreviveu (35 minutos), assim como o número de episódios hipotensivos (2,3 Vs 1,4). Mehler et al. (2004) realizaram um estudo retrospectivo em cães submetidos a cirurgias biliares extra-hepáticas, encontrando um pior prognóstico nos pacientes hipotensos no período pós-operatório, onde 75% dos pacientes que não sobreviveram apresentaram valores inadequados de PAM (valor mínimo de 30, valor máximo de 84 mmHg) enquanto no grupo dos pacientes que sobreviveram somente 19% acabaram apresentando valores inadequados (valor mínimo de 48, valor máximo de 119 mmHg). No entanto, o estudo de Mehler et al. (2004) apresenta pontos falhos quando faz afirmações sobre a hipotensão, não citando como a PAM foi mensurada além de trazer um intervalo de referência para a PAM de 70 a 95 mmHg, diferente do citado por outros autores (BIJKER et al., 2007; BIJKER et al., 2009).

Diante disso, o sucesso da anestesia e da estabilização do paciente está atrelado a estabilização da PA, sendo que esta estabilização pode advir de *bolus* de cristalóides, colóides

ou administração de agentes inotrópicos e/ou vasoativos. O uso de soluções cristalóides já foi reportado em diversos estudos onde ocorre primariamente um déficit na volemia, sendo indicado o emprego de soluções isotônicas, hipertônicas ou até mesmo colóides (BALBINO et al., 2010; SELISKAR et al., 2011; BARROS et al., 2011).

Visto isto, durante a anestesia a principal causa de hipotensão é a redução do tônus vascular, devido a diminuição da resistência vascular sistêmica, não sendo efetivo o emprego de soluções cristalóides neste caso, indicando-se então o uso de agentes inotrópicos e/ou vasoativos a fim de reestabelecer o tônus vascular. Valverde et al. (2012) induziram hipotensão em cães com isoflurano a 3 V% durante 45 minutos administrando como tratamento para a mesma 1 mL/kg/min (60 mL/kg/h) de solução cristalóide (Plasmalyte – A), verificando que esta taxa de infusão alta não foi capaz de reestabelecer a PAM e muito menos o IC em relação ao valor basal. Corroborando com estes dados, Gercken et al. (2017) avaliaram os efeitos da solução salina hipertônica, hidroxietilamido e da associação de ambos, todas com uma dose de 3 mL/kg durante 5 minutos, em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano, encontrando como resultados que em nenhum grupo houve uma melhora na função hemodinâmica destes pacientes. Com isto é imperativo pensarmos que o uso de fármacos adrenérgicos é mais adequado que o uso de *bolus* de cristalóides ou colóides para restabelecimento da PA em pacientes submetidos a anestesia hipotensora.

Neste sentido, a norepinefrina é um potente agonista  $\alpha$ -1 adrenérgico, com uma fraca atividade em receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos, ou seja, a sua principal característica é o aumento da RVS e conseqüentemente o aumento da PA. Seu uso é bem difundido em quadros sépticos, além de ser indicada como primeira linha de agente vasopressor nesta situação clínica (DELLINGER et al., 2013; JENTZER et al., 2015). A dopamina possui um perfil farmacodinâmico distinto dependendo da dosagem empregada. Em doses baixas (até 5  $\mu$ g/kg/min) possui atividade em receptores dopaminérgicos DA-1 e DA-2, exercendo uma atividade de vasodilatação do leito mesentérico e renal, promovendo diurese. Em doses médias (entre 5 e 10  $\mu$ g/kg/min) possui atividade em receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos, exercendo um aumento na contratilidade cardíaca. Em doses acima de 10  $\mu$ g/kg/min a sua atividade passa a ser predominantemente em receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, aumentando a RVS (TALLO et al., 2008; JENTZER et al., 2015). Por fim, com o uso da dobutamina, temos uma forte atividade em receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos, aumentando a contratilidade cardíaca, sendo os efeitos na PA variáveis (JENTZER et al., 2015). Na medicina veterinária temos poucos estudos avaliando a efetividade do uso destes agentes durante a anestesia ou em situações clínicas. Rosati et al.

(2007) avaliaram o uso de dopamina, nas doses de 3, 7, 10, 15 e 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , ou dobutamina, nas doses de 1, 2, 4, 6 e 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em cães submetidos a hipotensão experimental com o aumento da vaporização do isoflurano, encontrando como resultados que somente a dopamina foi capaz de aumentar a PAM de forma linear, sendo os efeitos observados já com a dose mínima utilizada (3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Ao comparar os efeitos da dopamina com a norepinefrina, os dados na literatura veterinária são escassos. Estudos retrospectivos da medicina em pacientes sépticos, como o estudo de Backer et al (2006), que compararam o uso de ambos os fármacos em pacientes sépticos, descrevendo que a mortalidade com 28 dias não diferiu entre os grupos, no entanto o uso da dopamina foi associado a uma maior ocorrência de efeitos adversos, como arritmias cardíacas, que ocorreu em 24,1% dos pacientes quando comparado ao grupo norepinefrina, que ocorreu em 12,4%, sendo a arritmia mais comum a fibrilação atrial. Confrontando com estes dados, Avni et al. (2015) e Zhou et al. (2002) encontraram em seus estudos que a utilização da norepinefrina foi superior a utilização da dopamina com relação a sobrevivência dos pacientes sépticos, além de apresentar uma menor incidência de efeitos cardíacos adversos.

Hansen et al. (1994) compararam o uso de diversos agentes adrenérgicos, dentre eles a dopamina (2, 5, 10 e 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), dobutamina (2, 5, 15 e 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e a norepinefrina (1, 3, 6 e 10  $\mu\text{g}/\text{min}/\text{animal}$ ), em cães no que tange os valores de consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ), encontrando como resultados que todos os agentes adrenérgicos aumentaram o  $\text{VO}_2$ , porém em seu estudo os animais estavam somente anestesiados com isoflurano, com a concentração expirada de isoflurano variando entre 1,2 e 1,4 V%, sem estarem passando por nenhum desafio hemodinâmico, como quadros hipotensivos. Após este estudo, Scheeren & Arndt (1999) estudaram os mesmos agentes em cães acordados encontrando como resultados que as catecolaminas são caracterizadas por uma relação linear entre o DC e  $\text{VO}_2$ , entretanto a norepinefrina aumentou muito mais a  $\text{VO}_2$  do que o DC, sendo isto prejudicial aos pacientes. Porém em seu estudo, os valores de  $\text{VO}_2$  foram obtidos através de uma adaptação de uma máscara facial, ocorrendo uma contaminação da amostra com os gases atmosféricos o que pode ter prejudicado os valores de  $\text{VO}_2$  obtidos. Além disto, assim como no estudo de Hansen et al. (1994), os animais não estavam sendo submetidos a nenhum tipo de desafio hemodinâmico, permanecendo até mesmo acordados durante todo o período experimental.

Conforme citado anteriormente, a utilização dos agentes vasoativos e/ou inotrópicos está atrelada aos estados hipodinâmicos, principalmente durante o trans-operatório, sendo o correto tratamento desta intercorrência correlacionada a um maior sucesso anestésico. No

entanto os estudos com estes estados hipodinâmicos e o tratamento com agentes adrenérgicos é escasso na literatura veterinária. Diante disso, a relevância clínica do estudo consiste na determinação dos efeitos hemodinâmicos, hemogasométricos e metabólicos da dopamina, norepinefrina e dobutamina em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano, mimetizando situações clínicas e anestésicas onde a hipotensão não ocorre por perda de volume, mas sim por planos anestésicos profundos e inadequados, que culminam em hipotensão por aumento da complacência vascular onde os agentes adrenérgicos são requisitados. Neste sentido, hipotetiza-se que o tratamento com a norepinefrina ou dopamina, mesmo em doses baixas, serão capazes de reestaurar a PAM no modelo de hipotensão proposto. Ainda, a dobutamina não trará resultados benéficos, sendo seu uso nessas situações clínicas contraindicado.

## **2. OBJETIVOS**

### **2. 1. OBJETIVOS GERAIS**

Objetiva-se avaliar qual o melhor protocolo de estabilização do parâmetro de pressão arterial média utilizando-se norepinefrina nas doses de 0,05; 0,1 e 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , dopamina nas doses de 2,5; 5 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ou dobutamina nas doses de 2,5; 5 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em cães submetidos a hipotensão experimental peloisoflurano.

### **2. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar os parâmetros hemodinâmicos, hemogasométricos e metabólicos por meio da calorimetria indireta em cães submetidos a hipotensão experimental pelo isoflurano e tratados com norepinefrina em dose baixa (0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), dose média (0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e dose alta (0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), dopamina em dose baixa (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), dose média (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e dose alta (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou dobutamina em dose baixa (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), dose média (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou dose alta (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi submetido ao comitê de ética no uso de animais (CEUA) da própria instituição, sendo aprovado sob nº 5430170616. Foram utilizados 18 cães, machos, SRD, provenientes do Hospital de Clínicas Veterinárias da instituição de origem, encaminhados para o procedimento de orquiectomia eletiva. A fim de se constatar a higidez dos mesmos realizou-se exame físico, hemograma completo e painel bioquímico, mensurando-se ureia, creatina, fosfatase alcalina, alanino amino-transferase e albumina. Qualquer alteração dos valores nos exames laboratoriais assim como arritmias e/ou sopro durante a ausculta cardiovascular eram motivos de exclusão dos pacientes do estudo. Com a higidez constatada, o mesmo era internado no hospital 24 horas prévias ao estudo, realizando-se então o jejum de sólido de 12 horas.

No dia do estudo os animais receberam como medicação pré-anestésica acepromazina, na dose de 0,03 mg/kg, associada com morfina, na dose de 0,4 mg/kg, pela via intramuscular. Após 15 minutos foi realizada a cateterização da veia cefálica e subsequente indução anestésica com propofol, na dose de 4 mg/kg, pela via intravenosa. Ato contínuo, o paciente era intubado com sonda de tamanho adequado e conectado ao sistema circular valvular com reinalação parcial de gases e fluxo de oxigênio de 50 ml/kg/min, sendo neste momento a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) ajustada para 40%, administrando-se isoflurano, na concentração de 1 CAM (1,4 V%). Em seguida, os animais eram ventilados mecanicamente, com ciclagem a pressão, sendo a pressão máxima inspiratória inicial de 12 cmH<sub>2</sub>O, relação inspiração: expiração de 1:2 e frequência respiratória (*f*) de 10 movimentos por minuto. A pressão inspiratória e a *f* podiam ser alteradas para se obter a normocapnia (35 – 45 mmHg), mantendo-se os animais em decúbito lateral direito.

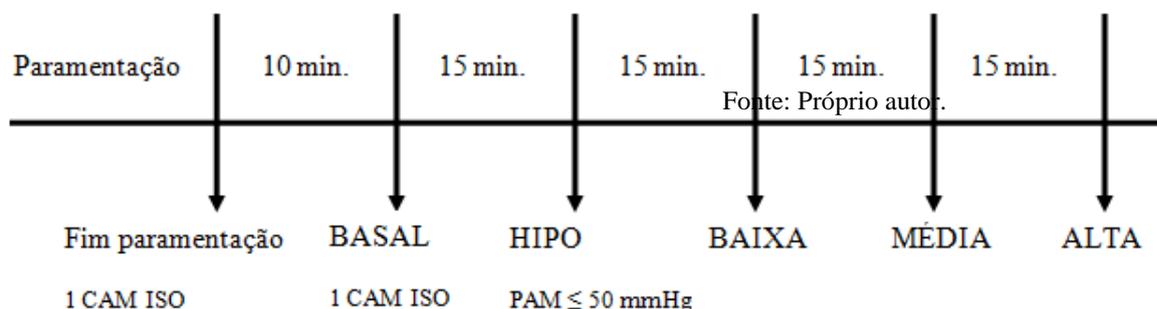
Com o isoflurano ajustado e o animal em plano anestésico realizava-se a cateterização da artéria podal dorsal, com cateter 22 G (BD Intsyte Autoguard - Becton Dickinson, SP, Brasil), e subsequente conexão ao transdutor de pressão, com o zero ajustado ao nível do manúbrio, para a mensuração da pressão arterial média (PAM) e coleta de sangue arterial. Com a artéria cateterizada realizava a antissepsia da região cervical e subsequente inserção do cateter venoso central (BD Intracath - Becton Dickinson, SP, Brasil) e conexão do mesmo ao transdutor de pressão, com o zero ajustado ao nível do manúbrio, para o registro da pressão venosa central (PVC) e coleta de sangue venoso central.

Após o fim da paramentação, aguardava-se 10 minutos e realizava-se a primeira coleta de dados, correspondendo ao BASAL, sendo então a vaporização do isoflurano acrescida em

0,5 V% a cada 5 minutos até que a PAM fosse  $\leq$  a 50 mmHg durante 15 minutos. Se durante este tempo a PAM aumentasse para mais de 50 mmHg, a vaporização era reajustada e o tempo reiniciado até que o paciente apresentasse PAM  $\leq$  a 50 mmHg por 15 minutos. Ao final destes 15 minutos, foi realizado a coleta do momento de hipotensão, denominando-o HIPO. Neste momento os animais foram alocados de forma randomizada em um dos três grupos, correspondendo a: GNOR (n = 6) que recebeu norepinefrina, na taxa inicial de 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; GDOP (n = 6), que recebeu dopamina na taxa inicial de 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; e GDOB (n = 6) que recebeu dobutamina na taxa de 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Após 15 minutos do início do tratamento, avaliava-se a repercussão da infusão destas doses baixas, correspondendo ao momento denominado BAIXA. Ao final da avaliação do momento BAIXA aumentava-se a taxa de infusão em 100% da dose do momento anterior, aguardando-se novamente mais 15 minutos, obtendo o tempo de avaliação denominado MÉDIA. Este tempo correspondia as doses intermediárias, sendo a dose de norepinefrina de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , de dopamina de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e de dobutamina de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Por fim, aumentava-se novamente a dose utilizada em 100% em relação ao momento anterior, aguardando-se 15 minutos e obtendo a avaliação final, correspondendo ao momento ALTA. Este tempo correspondia as doses altas, sendo a dose de norepinefrina de 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , de dopamina de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e de dobutamina de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . A Figura 1 mostra o diagrama da metodologia utilizada.

Figura 1 - Diagrama do delineamento experimental de cães hípidos submetidos a hipotensão experimental com isoflurano e tratados com norepinefrina em dose BAIXA (0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e ALTA (0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou dopamina em dose BAIXA (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e ALTA (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou dobutamina em dose BAIXA (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).



Fonte: Próprio autor.

Os parâmetros foram avaliados com auxílio do monitor multiparamétrico (Figura 2), sendo estes: frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto, além do traçado eletrocardiográfico; frequência respiratória ( $f$ ), em movimentos por minuto; fração expirada de gás carbônico ( $EtCO_2$ ), em mmHg; fração expirada de isoflurano ( $EtISO$ ), em V%; pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), em mmHg; e pressão venosa central (PVC), em mmHg. Os parâmetros metabólicos, avaliados pelo mesmo monitor, foram mensurados por meio da calorimetria indireta, sendo o sensor acoplado a saída do traqueotubo do paciente, permanecendo em um ângulo aproximado de  $45^\circ$  conforme especificações do fabricante a fim de evitar o acúmulo de secreções, como mostra a Figura 3. Os parâmetros metabólicos avaliados foram: consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), em mL/min; consumo de oxigênio indexado pela área de superfície corpórea ( $VO_2$ index), em mL/min/m<sup>2</sup>; produção de gás carbônico ( $VCO_2$ ), em mL/min; produção de gás carbônico indexado pela área de superfície corpórea ( $VCO_2$ index), em mL/min/m<sup>2</sup>; quociente respiratório (RQ), sendo esta uma variável adimensional; e gasto energético diário (GE), em Kcal/dia.

Figura 2 - Monitor multiparamétrico GE B650 (Datex-Ohmeda) utilizado para a aferição dos parâmetros (ritmo cardíaco; FC,  $f$ ; PAM; PVC;  $EtCO_2$ ;  $VO_2$  indexado pela área de superfície corpórea;  $VCO_2$  indexado pela área de superfície corpórea; RQ; GE;  $EtISO$ ;  $EtO_2$  durante a realização do protocolo experimental.



Fonte: Próprio autor.

Figura 3 - Demonstração do sensor de calorimetria (seta preta), sensor de capnografia (seta vermelha), filtro bacteriológico (seta verde) e cateter venoso central (seta azul) durante o período experimental. Note a posição do sensor de calorimetria em um ângulo aproximado de 45°.



Fonte: Próprio autor.

Além dos parâmetros supracitados, foram coletados nos mesmos momentos de avaliação 0,5 ml de sangue, do acesso arterial e do venoso central, como descarte, e após coletado 0,7 ml, de cada acesso, em seringas previamente heparinizadas com heparina sódica, para a realização da hemogasometria. Neste exame, foram aferidos do sangue central e arterial: potencial hidrogênio (pH); pressão de oxigênio ( $PO_2$ ), em mmHg; pressão de gás carbônico ( $PCO_2$ ), em mmHg; saturação de oxigênio ( $SO_2$ ), em porcentagem; concentração de bicarbonato ( $HCO_3$ ), dado em mEq/L; concentração de sódio (Na), em mmol/L; concentração de potássio (K), em mmol/L; e concentração de cloro (Cl), em mmol/L. Juntamente com esta coleta, coletava-se também 1 ml de sangue arterial e venoso central em heparinas com ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) e encaminhadas para o Laboratório de Patologia Clínica da instituição de origem para a mensuração da hemoglobina em contador automático (SDH-3 Vet, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil).

Por fim, os parâmetros calculados foram: débito cardíaco (DC), em L/min; conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ), dado em g/dL, conteúdo venoso de oxigênio ( $CvO_2$ ), em g/dL; índice cardíaco (IC), em L/min/m<sup>2</sup>; índice sistólico (IS), em mL/min/m<sup>2</sup>; oferta de oxigênio ( $DO_2$ ), em mL/min/m<sup>2</sup>; taxa de extração ( $TEO_2$ ), em porcentagem; índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE), dado em g/min/m<sup>2</sup>; e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), dado

em  $\text{dinas} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ . As formulas estão expressas na Tabela 1, de acordo com o proposto por Haskins et al. (2005).

Tabela 1 - Fórmulas para os cálculos dos parâmetros hemoinâmicos e de oxigenação tecidual utilizados no presente estudo conforme proposto por Haskins et al. (2005).

Débito cardíaco	$DC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2) * 10$
Conteúdo arterial de oxigênio	$CaO_2 = (1,34 * Hb * SaO_2) + (0,0031 * PaO_2)$
Conteúdo venoso de oxigênio	$CvO_2 = (1,34 * Hb * SvO_2) + (0,0031 * PvO_2)$
Índice Cardíaco	$IC = DC / ASC$
Índice sistólico	$IS = IC / FC$
Oferta de oxigênio	$DO_2 = CaO_2 * (IC * 10)$
Índice de trabalho cardíaco esquerdo	$ITCE = IC * PAM * 0,0144$
Índice de resistência vascular sistêmica	$IRVS = (PAM - PVC) * 79,92 / IC$
Taxa de extração de oxigênio	$VO_2 / DO_2$

Onde: débito cardíaco (DC); consumo de oxigênio ( $VO_2$ ); conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ); conteúdo venoso de oxigênio ( $CvO_2$ ); concentração de hemoglobina (Hb); saturação arterial de oxigênio ( $SaO_2$ ); pressão arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ); saturação venosa de oxigênio ( $SvO_2$ ); pressão venosa de oxigênio ( $PvO_2$ ); índice cardíaco (IC); área de superfície corpórea (ASC); índice sistólico (IS); frequência cardíaca (FC); oferta de oxigênio ( $DO_2$ ); índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE); pressão arterial média (PAM); índice de resistência vascular sistêmico (IRVS); pressão venosa central (PVC); taxa de extração de oxigênio ( $TEO_2$ ).

Em estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, Comassetto et al. (2017) (dados ainda não publicados) foi determinado um fator de correção para o valor de DC obtido por meio da fórmula de Fick, utilizando o  $VO_2$  obtido pela calorimetria em cães, com as fases normodinâmica, hipodinâmica ( $PAM \leq 50$  mmHg), hiperdinâmica ( $PAM \geq 60$  mmHg), em comparação ao padrão ouro, pela técnica de termodiluição através da inserção do cateter de Swan-Ganz. Com base nos dados obtidos, o fator de correção proposto é de 0,57, devendo-se multiplicar o mesmo pelo valor de DC obtido pelo cálculo expresso na Tabela 1. Com isto, por meio da análise para substituição de métodos de Bland-Altman verificou-se que os valores de IC ficaram mais próximos aos valores da termodiluição, podendo substituir o mesmo em algumas situações clínicas.

Após o presente estudo, os animais foram submetidos ao procedimento de orquiectomia eletiva, sendo realizado o bloqueio do cordão espermático e da linha de incisão com lidocaína 2% sem vasoconstrictor, em um volume de 2 ml em cada ponto e subsequente início do procedimento cirúrgico. Após o procedimento, foi administrado meloxicam 0,2% na dose de 0,2 mg/kg e dipirona 500 mg/ml na dose de 25 mg/kg pela via intravenosa e prescrito

os mesmos fármacos durante 2 dias de pós-operatório. Após completa recuperação dos pacientes os mesmos foram devolvidos aos seus respectivos proprietários.

Para a análise estatística foi empregado o software Graphpad Prism 7.0, onde foi realizado para todos os dados o teste de normalidade de Shapiro Wilk. Os dados que obtiveram distribuição normal foram submetidos a Análise de Variância com Repetições Múltiplas de Duas Vias (Two Way ANOVA RM) seguido de Dunnet para comparação em relação ao momento basal e Análise de Variância de Duas Vias (Two Way ANOVA) seguido por Tukey para comparação entre os tratamentos. O grau de significância foi  $p \leq 0,05$ .

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O peso médio e o desvio padrão entre os grupos foi de  $19,3 \pm 11,5$  Kg no GNOR,  $18,8 \pm 9,9$  Kg no GDOP e de  $16,0 \pm 7,7$  Kg no GDOB, sem apresentar diferença estatística entre os grupos. O tempo médio de instrumentação foi de  $18 \pm 6$  minutos no GNOR,  $16 \pm 5$  minutos no GDOP e de  $20 \pm 4$  minutos no GDOB, sem apresentar diferença estatística entre os grupos.

No momento HIPO a PAM (Tabela 2; Figura 4), IC (Tabela 3; Figura 5), IS (Tabela 3; Figura 6), ITCE (Tabela 3),  $DO_2$  (Tabela 3; Figura 7),  $CvO_2$  (Tabela 4) e  $SvO_2$  (Tabela 5) foram menores em relação ao momento basal e a  $TEO_2$  (Tabela 4; Figura 8) foi maior em relação ao mesmo momento em todos os grupos, sem apresentar diferenças entre os grupos. Rosati et al. (2007) utilizaram o isoflurano em cães como agente para promover o quadro de hipotensão arterial com uma EtISO média de  $2,4 \pm 0,4$  V%, similar a do presente estudo onde o valor médio mínimo foi de  $2,2 \pm 0,4$  V% e máximo de  $2,4 \pm 0,3$  V% e obtiveram valores de PAM próximos a 50 mmHg, diferentemente do do presente estudo onde a PAM média foi menor, com valores de  $41 \pm 4$  no GNOR,  $42 \pm 3$  no GDOP e  $44 \pm 3$  no GDOB. Creditamos esta diferença a utilização da MPA, devido ao efeito hipotensor da acepromazina, já citada em estudos anteriores (Monteiro et al., 2007; Monteiro et al., 2008; Cardoso et al., 2016), sendo ela responsável por potencializar o efeito hipotensor do isoflurano. Valverde et al. (2012) avaliando a responsividade ao *bolus* de cristaloides em cães induzidos à hipotensão com isoflurano a 3 V% encontraram uma redução, além da PAM, também nos valores de IC e VS, corroborando com os dados encontrados no presente estudo.

O ITCE é o produto do IC pela PAM, sendo o resultado multiplicado por 0,0144, conforme cita Haskins et al. (2005). Com isto, é implícito deduzirmos que no momento HIPO este valor estaria diminuído em relação ao basal pois além de reduzir a PAM o isoflurano também reduziu o IC, reduzindo desta forma o ITCE. Scheeren et al. (1999) avaliaram a regulação metabólica de diversos agentes inalatórios, dentre eles o isoflurano, em cães, com valores de 1 a 3 CAM, obtendo como resultados que os agentes inalatórios promovem uma redução linear dose-dependente da PAM, IC e  $DO_2$ , reduzindo então por consequência o ITCE. O aumento da  $TEO_2$  está atrelada ao fato desta ser a relação entre o  $VO_2$  e o  $DO_2$ , como a primeira variável não diferiu no momento HIPO em relação ao basal, somente a  $DO_2$  alterou, sendo esta menor, conseqüentemente, os valores de  $TEO_2$  foram maiores neste momento. Com a redução da  $DO_2$  até um ponto limite ( $DO_2$  crítica) os tecidos permanecem com a  $VO_2$  constante, porém extraem uma quantidade maior de oxigênio, aumentando desta forma a  $TEO_2$ . Os valores de  $CvO_2$  e  $SvO_2$  acompanham as alterações na  $TEO_2$ , tendo em

Tabela 2 - Valores de média  $\pm$  desvio padrão de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial média (PAM), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>), fração expirada de oxigênio (EtO<sub>2</sub>), fração expirada de isoflurano (EtISO) e pressão de pico (PPICO) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente.

		BASAL	HIPO	BAIXA	MÉDIA	ALTA
FC (bpm)	GNOR	82 $\pm$ 22	82 $\pm$ 16	78 $\pm$ 14	72 $\pm$ 12 a	69 $\pm$ 8 a
	GDOP	86 $\pm$ 12	85 $\pm$ 16	86 $\pm$ 13	74 $\pm$ 11 a	80 $\pm$ 26 a
	GDOB	78 $\pm$ 17	83 $\pm$ 19	98 $\pm$ 15 A	131 $\pm$ 16 Ab	148 $\pm$ 20 Ab
$F$ (mpm)	GNOR	14 $\pm$ 4	13 $\pm$ 5	13 $\pm$ 5	14 $\pm$ 4	16 $\pm$ 5
	GDOP	12 $\pm$ 3	12 $\pm$ 3	12 $\pm$ 3	13 $\pm$ 4	14 $\pm$ 3
	GDOB	13 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2	14 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3
PAM (mmHg)	GNOR	59 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4 A	50 $\pm$ 7 Aa	54 $\pm$ 7 a	58 $\pm$ 8 a
	GDOP	60 $\pm$ 2	42 $\pm$ 3 A	41 $\pm$ 6 Ab	46 $\pm$ 7 Aab	52 $\pm$ 8 Aa
	GDOB	59 $\pm$ 3	44 $\pm$ 3 A	44 $\pm$ 9 Aab	41 $\pm$ 8 Ab	39 $\pm$ 7 Ab
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	GNOR	43 $\pm$ 3	40 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4	44 $\pm$ 4	42 $\pm$ 3
	GDOP	42 $\pm$ 3	41 $\pm$ 2	41 $\pm$ 5	43 $\pm$ 3	45 $\pm$ 2
	GDOB	42 $\pm$ 3	39 $\pm$ 3	44 $\pm$ 3	42 $\pm$ 2	43 $\pm$ 3
EtO <sub>2</sub> (mmHg)	GNOR	41 $\pm$ 5 a	40 $\pm$ 5 a	41 $\pm$ 5 a	40 $\pm$ 4 a	39 $\pm$ 3 a
	GDOP	35 $\pm$ 2 b	35 $\pm$ 2 b	35 $\pm$ 2 b	35 $\pm$ 2 b	35 $\pm$ 3 b
	GDOB	35 $\pm$ 2 b	36 $\pm$ 3 b	35 $\pm$ 2 b	35 $\pm$ 2 b	35 $\pm$ 2 b
EtISO (V%)	GNOR	1,0 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3 A	2,4 $\pm$ 0,4 A	2,2 $\pm$ 0,4 A	2,2 $\pm$ 0,4 A
	GDOP	1,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3 A	2,4 $\pm$ 0,3 A	2,3 $\pm$ 0,3 A	2,2 $\pm$ 0,3 A
	GDOB	1,2 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,3 A	2,3 $\pm$ 0,3 A	2,3 $\pm$ 0,3 A	2,4 $\pm$ 0,3 A
PPICO (cmH <sub>2</sub> O)	GNOR	13 $\pm$ 1	14 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	15 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3
	GDOP	13 $\pm$ 2	14 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1
	GDOB	13 $\pm$ 3	14 $\pm$ 3	14 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2

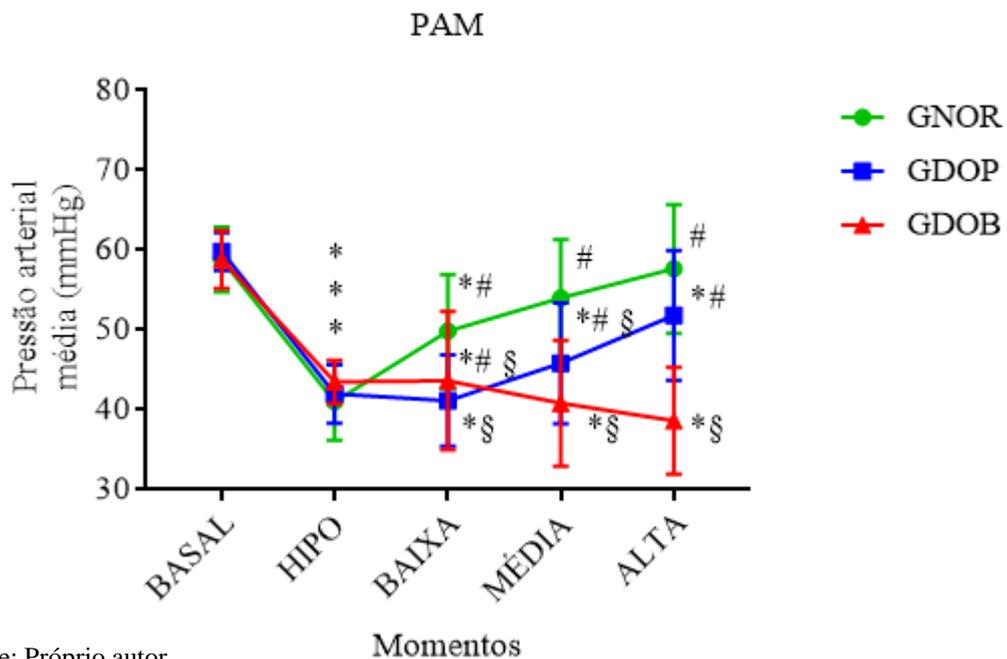
Letras maiúsculas: diferença significativa em relação ao momento BASAL após Two Way ANOVA seguido por Dunnet. Letras minúsculas: diferença significativa em relação ao entre os grupos após Two Way ANOVA seguido por Tukey.

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2018.

vista que estas variáveis são um reflexo da TEO<sub>2</sub>, pois ao extrair mais oxigênio o sangue retorna para o coração com uma saturação menor, além de ao calcular-se o CvO<sub>2</sub> a saturação é um dos fatores mais representativos do cálculo, esperando-se então que alterações na SvO<sub>2</sub> gerem alterações no CvO<sub>2</sub>.

Em relação a dose baixa de Norepinefrina (0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) a PAM foi menor em relação ao momento basal (Tabela 2; Figura 4), no entanto neste momento as variáveis que reduziram-se no momento HIPO, como o IC (Tabela 3; Figura 5), IS (Tabela 3; Figura 6), ITCE (Tabela 3) e DO<sub>2</sub> (Tabela 3; Figura 7) não apresentaram mais diferença estatística em relação ao basal. Aliado a este fato, a TEO<sub>2</sub> (Tabela 4; Figura 8), CvO<sub>2</sub> (Tabela 4) e

Figura 4 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (PAM) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #, §: diferença entre os grupos.



Fonte: Próprio autor.

SvO<sub>2</sub> (Tabela 5) não diferiram mais em relação ao momento basal. O mecanismo pelo qual a norepinefrina eleva a PAM é por meio de uma forte estimulação dos receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, promovendo um aumento na RVS (TALLO et al., 2008; JENTZER et al., 2015). Dellinger et al. (2013) indicam a norepinefrina como primeira linha de tratamento para hipotensão em pacientes humanos sépticos além de indicarem a titulação da sua dose conforme a resposta de cada paciente, com doses iniciais de 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . O fato, de nesta dose baixa, não ter ocorrido mais diferença em relação ao momento basal, nos valores de IC, IS e DO<sub>2</sub> também são importantes e valem ser frisados pois embora a norepinefrina na dose baixa não tenha sido capaz de reverter a vasodilatação causada pelo isoflurano, evidenciada pela redução da PAM, foi capaz de estimular a contratilidade cardíaca, reestabelecendo esta variável. Tallo et al. (2008) citam que a norepinefrina pode apresentar em alguns pacientes

Tabela 3 - Valores de média  $\pm$  desvio padrão do índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE), oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>), pressão venosa central (PVC) e índice de resistência vascular sistêmico (IRVS) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente.

		BASAL	HIPO	BAIXA	MÉDIA	ALTA
IC (mL/min/m <sup>2</sup> )	GNOR	4,9 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,4 A	4,3 $\pm$ 2,1 a	6,1 $\pm$ 2,7 a	5,7 $\pm$ 2,1 a
	GDOP	4,9 $\pm$ 1,4	2,9 $\pm$ 0,6 A	3,4 $\pm$ 1,5 a	4,4 $\pm$ 2,0 a	5,9 $\pm$ 2,4 a
	GDOB	4,8 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 1,3 A	8,5 $\pm$ 1,8 Ab	13,7 $\pm$ 3,6 Ab	16,5 $\pm$ 4,7 Ab
IS (mL/bpm/m <sup>2</sup> )	GNOR	64,9 $\pm$ 27,0	48,5 $\pm$ 24,4 A	59,1 $\pm$ 37,1 ab	88,5 $\pm$ 45 Aab	85,6 $\pm$ 34,3 A
	GDOP	55,6 $\pm$ 14,1	34,4 $\pm$ 7,9 A	39,4 $\pm$ 12,6 a	58,5 $\pm$ 19,8 a	73,9 $\pm$ 17,4 A
	GDOB	63,8 $\pm$ 14,9	38,8 $\pm$ 15,8 A	88,1 $\pm$ 24 Ab	103,6 $\pm$ 23 Ab	111,5 $\pm$ 29 A
ITCE (g*min/m <sup>2</sup> )	GNOR	54,6 $\pm$ 21,6	28,4 $\pm$ 14,0 A	43,9 $\pm$ 31,2 ab	69,8 $\pm$ 39,2 a	73,0 $\pm$ 34,3
	GDOP	48,2 $\pm$ 12,4	21,0 $\pm$ 6,0 A	24,2 $\pm$ 11 Aa	40,0 $\pm$ 19,9 b	55,6 $\pm$ 15,6
	GDOB	54,1 $\pm$ 13,2	24,69 $\pm$ 10 A	54,3 $\pm$ 12,7 b	62,7 $\pm$ 25,2 ab	63,4 $\pm$ 24,9
DO <sub>2</sub> (mL/min/m <sup>2</sup> )	GNOR	901,1 $\pm$ 347	674,1 $\pm$ 304 A	767,5 $\pm$ 445 a	1083 $\pm$ 583 a	1044 $\pm$ 466 a
	GDOP	821,1 $\pm$ 328	456,3 $\pm$ 107 A	549,8 $\pm$ 238 a	693,9 $\pm$ 313 a	931,7 $\pm$ 356 a
	GDOB	901 $\pm$ 215	570 $\pm$ 260 A	1532 $\pm$ 312Ab	2481 $\pm$ 594Ab	Ab 3021 $\pm$ 1020
PVC (mmHg)	GNOR	3 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
	GDOP	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
	GDOB	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
IRVS (d*s*cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	GNOR	1031 $\pm$ 560	950 $\pm$ 527	1066 $\pm$ 598 a	787 $\pm$ 338 a	845 $\pm$ 294 a
	GDOP	1027 $\pm$ 350	1103 $\pm$ 194	966 $\pm$ 250 ab	881 $\pm$ 290 a	718 $\pm$ 199 a
	GDOB	937 $\pm$ 134	1091 $\pm$ 508	405 $\pm$ 131 Ab	230 $\pm$ 42 Ab	182 $\pm$ 29 Ab

Letras maiúsculas: diferença significativa em relação ao momento BASAL após Two Way ANOVA seguido por Dunnett.

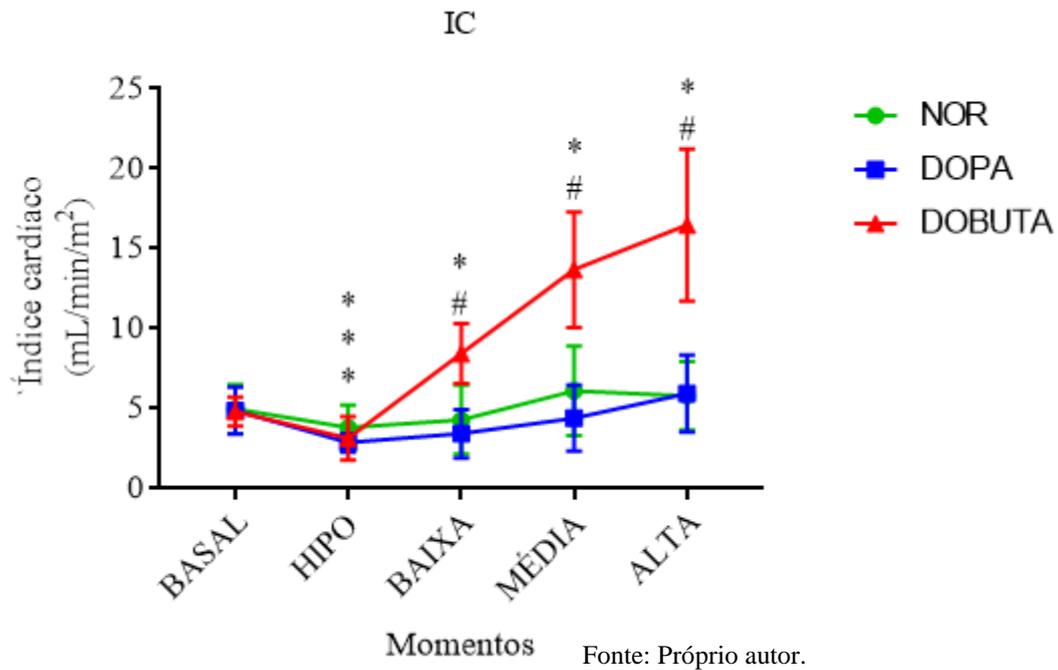
Letras minúsculas: diferença significativa em relação ao entre os grupos após Two Way ANOVA seguido por Tukey.

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2018.

um efeito inotrópico positivo, incrementando o valor de DC de 10% a 20%. Indo de encontro a estes dados, no presente estudo, com o uso da dose baixa, observamos um aumento médio de 13% nos valores de IC em relação ao valor do momento HIPO.

Outro ponto importante, é o fato que nestadosea norepinefrina, além das variáveis hemodinâmicas globais, como IC e DO<sub>2</sub>, restaurou também a TEO<sub>2</sub>, e por consequência a SvO<sub>2</sub> e o CvO<sub>2</sub>. Georger et al. (2010) utilizando a metodologia NIRS (Near Infrared Spectroscopy), o qual mensura a saturação tissular de oxigênio (StO<sub>2</sub>), ou seja o quanto de oxigênio tem no tecido periférico, estimando os valores de TEO<sub>2</sub>, além de obter outros valores indicativos de perfusão microcirculatória, obtiveram que a norepinefrina em pacientessépticos restaurou a PAM, IC e SvO<sub>2</sub>, assim como as demais variáveis obtidas pelo NIRS, incrementando a microcirculação nesta classe de pacientes.

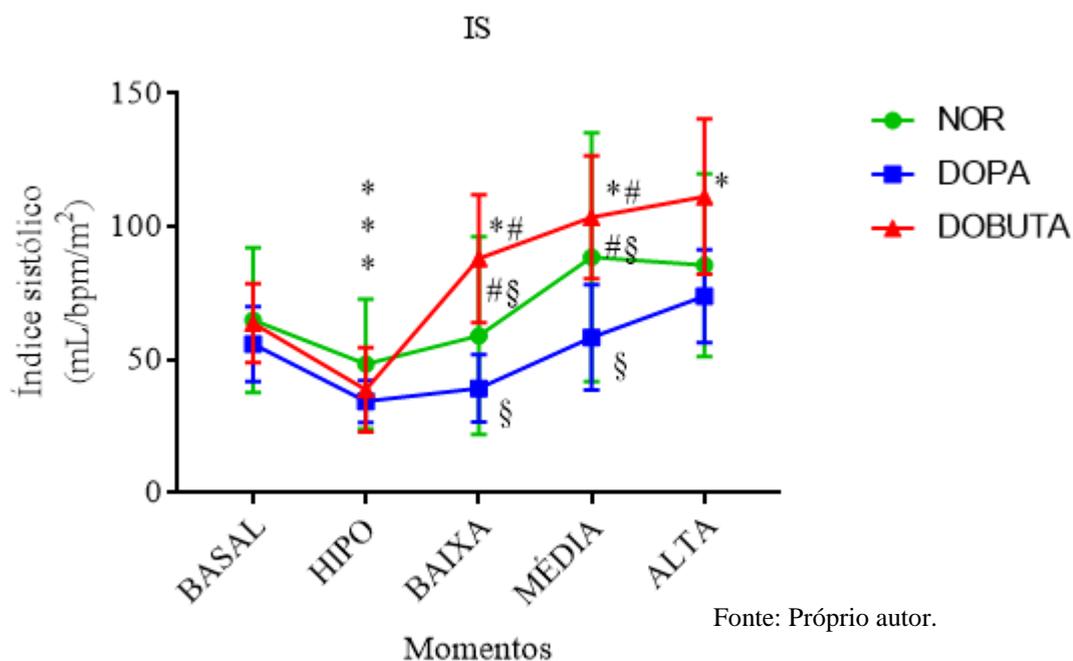
Figura 5 - Valores médios e desvio padrão do índice cardíaco em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g/kg/min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g/kg/min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g/kg/min}$ ), respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #: diferença entre os demais grupos.



Ao empregar-se a dose média (0,1  $\mu\text{g/kg/min}$ ) e a dose alta (0,2  $\mu\text{g/kg/min}$ ) de norepinefrina, a redução da PAM não foi mais observada (Tabela 2; Figura 4), ou seja, não houve diferença nestes momentos em relação ao momento basal. O uso da norepinefrina para o reestabelecimento da PAM já é consagrado em pacientes humanos sépticos, sendo o seu uso indicado como primeira linha de vasoativo em pacientes hipotensos (Dellinger et al., 2013). Corroborando com estes dados, Albanèse et al. (2005) compararam o uso da telepressina e da norepinefrina em pacientes humanos sépticos durante a fase hiperdinâmica, concluindo que ambos os fármacos são plausíveis de utilização para reestabelecimento da PAM. Neste ponto, vale ressaltar que a norepinefrina em dose baixa já restaurou as variáveis de IC,  $\text{DO}_2$ , ITCE, IS,  $\text{TEO}_2$ ,  $\text{CvO}_2$  e  $\text{SvO}_2$  e nas doses médias e altas permaneceu sem alterar estas variáveis em relação ao basal.

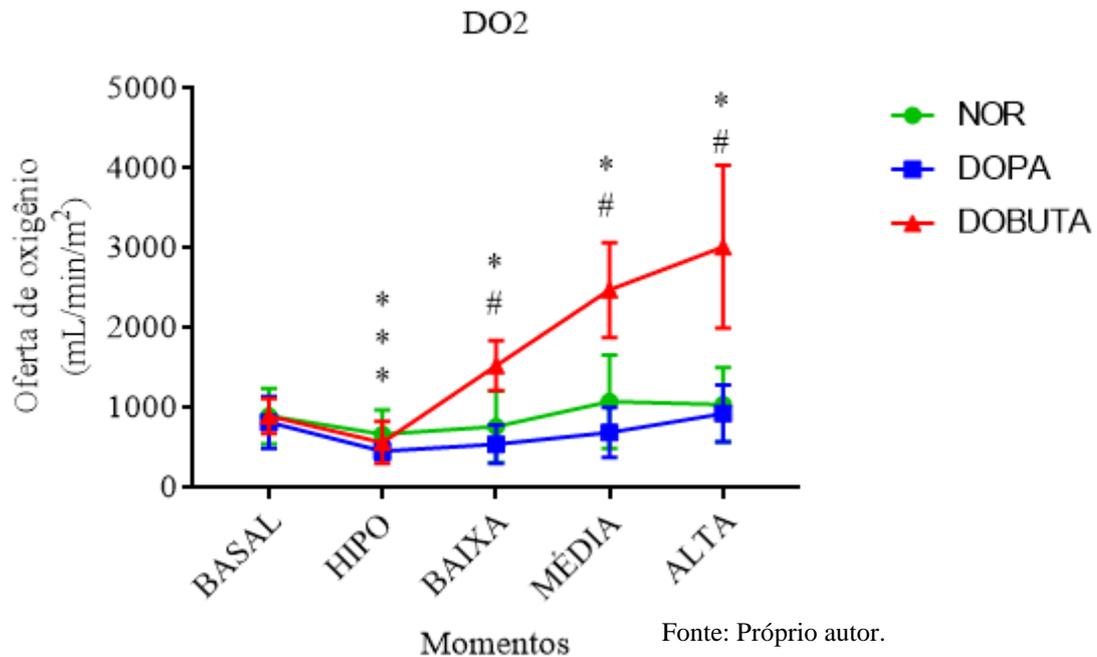
Já com relação a dose baixa de dopamina (2,5  $\mu\text{g/kg/min}$ ) a PAM (Tabela 2; figura 4),  $\text{SvO}_2$  (Tabela 5),  $\text{CvO}_2$  (Tabela 4), e ITCE (Tabela 3) diminuíram em relação ao basal e a  $\text{TEO}_2$  (Tabela 4) aumentou em relação ao mesmo. Nesta dose proposta o efeito da dopamina

Figura 6 - Valores médios e desvio padrão de índice sistólico em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #, §: diferença entre os grupos.



ocorre pela ativação dos receptores dopaminérgicos DA-1 e DA-2, promovendo uma vasodilatação renal, incrementando a diurese (JENTZER et al., 2015). Estes dados diferem de Rosati et al (2007), onde os autores demonstram os efeitos da dopamina, nas doses de 3, 7, 10 e 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , ou dobutamina, nas doses de 1, 2, 4, 6 e 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , em cães submetidos a hipotensão com isoflurano, e obtiveram que a dose de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dopamina já foi suficiente para elevar a PAM. Creditamos esta diferença a utilização da acepromazina como medicação pré-anestésica, a qual não foi utilizada no estudo de Rosati et al. (2007). Neste contexto, Monteiro et al (2007) avaliaram a responsividade da dopamina nas doses de 5, 10 e 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em cães que receberam ou não acepromazina, e verificaram que na dose de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a dopamina não aumentou a PAM nos animais que receberam a acepromazina. A dopamina em dose baixa foi insuficiente para normalizar as variáveis supracitadas, entretanto vale ressaltar que na dose proposta foi suficiente para normalizar as variáveis de IC (Tabela 3; Figura 5), IS (Tabela 3; Figura 6) e  $\text{DO}_2$  (Tabela 3; Figura 7). Estes achados vão de encontro aos descritos por Rosati et al (2007) os quais descreveram que mesmo em doses baixas a dopamina já foi capaz de aumentar o IC em relação ao basal. No presente estudo, embora

Figura 7 - Valores médios e desvio padrão da oferta de oxigênio em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #: diferença entre os demais grupos.



nesta dose os valores de DO<sub>2</sub> não diferiram mais em relação ao basal, a TEO<sub>2</sub> permaneceu maior, creditando isto ao fato que apesar de não haver diferença significativa, a diferença média entre os valores de DO<sub>2</sub> do basal e do momento da dose baixa ainda permaneceram elevados (271,3), fazendo com que esta alteração numérica entre a DO<sub>2</sub> repercutisse na TEO<sub>2</sub> (Tabela 4; Figura 8), sendo os achado na SvO<sub>2</sub> (Tabela 5) e no CvO<sub>2</sub> (Tabela 4) um reflexo do supracitado, ou seja, a SvO<sub>2</sub> e o CvO<sub>2</sub> foram menores em relação ao basal.

Com relação a dose média de dopamina (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), somente a PAM permaneceu abaixo do valor apresentado no momento basal (Tabela 2; Figura 3), sendo as demais variáveis como SvO<sub>2</sub> (Tabela 5), CvO<sub>2</sub> (Tabela 4), TEO<sub>2</sub> (Tabela 4; Figura 8) e ITCE (Tabela 3) não apresentaram mais diferença em relação ao momento basal. Segundo Jentzer et al (2015) em doses intermediárias, de 5 até 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , a dopamina atuará em receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos localizados no miocárdio, aumentando o inotropismo cardíaco. Corroborando com isto, os valores de IC neste momento foram maiores que o momento anterior, sendo esta normalização do IC a responsável pelo restabelecimento do ITCE. Isto vai de encontro ao achado de Monteiro et al. (2007) que estudaram a responsividade da dopamina em cães que

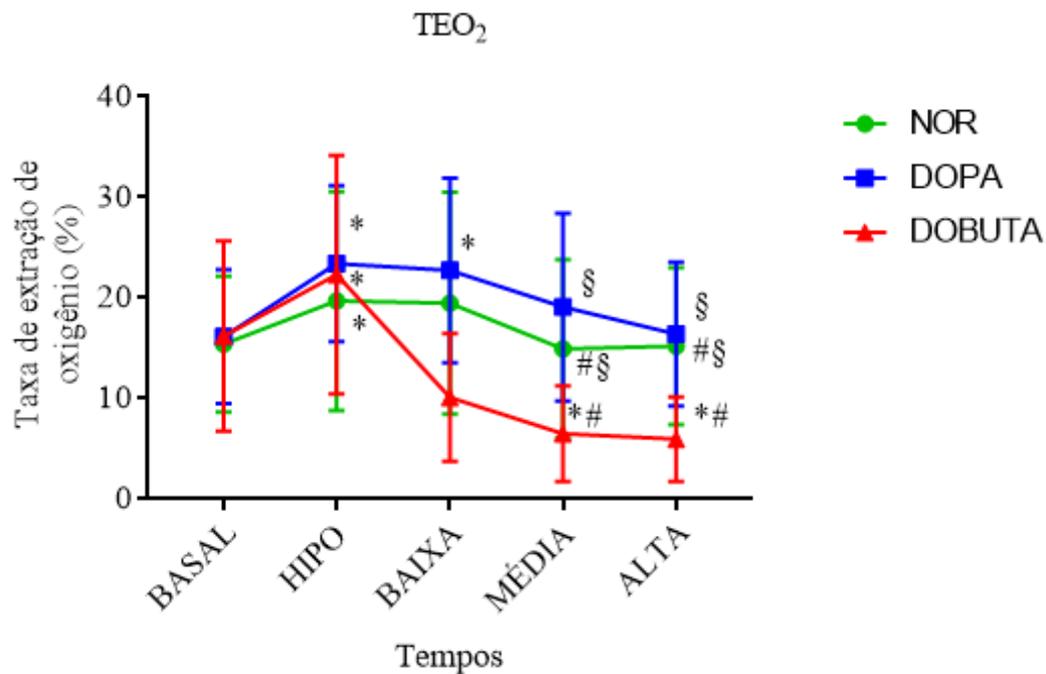
Tabela 4 – Valores de média  $\pm$  desvio padrão do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), consumo de oxigênio indexado ( $VO_2\ index$ ), produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), produção de dióxido de carbono indexado ( $VCO_2\ index$ ), taxa de extração de oxigênio ( $TEO_2$ ), conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ), conteúdo venoso de oxigênio ( $CvO_2$ ), quociente respiratório (RQ) e gasto energético diário (EE) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente.

		BASAL	HIPO	BAIXA	MÉDIA	ALTA
$VO_2\ index$ (ml/min/m <sup>2</sup> )	GNOR	184 $\pm$ 19	167 $\pm$ 29	173 $\pm$ 29	192 $\pm$ 23	200 $\pm$ 24
	GDOP	191 $\pm$ 42	165 $\pm$ 30	180 $\pm$ 34	187 $\pm$ 44	203 $\pm$ 57
	GDOB	218 $\pm$ 35	183 $\pm$ 45	225 $\pm$ 34	229 $\pm$ 31	250 $\pm$ 36
$VCO_2\ index$ (ml/min/m <sup>2</sup> )	GNOR	164 $\pm$ 21	139 $\pm$ 6	140 $\pm$ 8	146 $\pm$ 6	158 $\pm$ 20
	GDOP	150 $\pm$ 27	132 $\pm$ 21	140 $\pm$ 18	148 $\pm$ 18	157 $\pm$ 21
	GDOB	149 $\pm$ 27	137 $\pm$ 22	158 $\pm$ 28	176 $\pm$ 23 A	178 $\pm$ 22 A
$TEO_2$ (%)			19,7 $\pm$ 10,9		15,0 $\pm$ 8,8	15,3 $\pm$ 7,8
	GNOR	15,4 $\pm$ 6,7	A	19,5 $\pm$ 11,0	ab	ab
	GDOP	16,2 $\pm$ 6,6	A	22,8 $\pm$ 9,2	19,1 $\pm$ 9,3	16,1 $\pm$ 7,2
$CaO_2$ (ml/dl)			22,4 $\pm$ 12,0	10,1 $\pm$ 6,3	6,6 $\pm$ 4,6	5,9 $\pm$ 4,2
	GDOB	16,3 $\pm$ 9,4	A		Ab	Ab
	GNOR	17,7 $\pm$ 2,5	17,1 $\pm$ 2,3	17,2 $\pm$ 2,2	17,0 $\pm$ 2,0	17,5 $\pm$ 2,2
$CvO_2$ (ml/dl)	GDOP	16,5 $\pm$ 2,5	16,1 $\pm$ 2,8	16,0 $\pm$ 2,5	15,8 $\pm$ 2,6	15,8 $\pm$ 2,3
	GDOB	18,5 $\pm$ 0,9	18,0 $\pm$ 1,0	18,2 $\pm$ 1	18,2 $\pm$ 1,8	18,2 $\pm$ 2,0
			14,1 $\pm$ 3,7	14,2 $\pm$ 3,4	14,9 $\pm$ 2,8	15,1 $\pm$ 3,0
RQ	GNOR	15,3 $\pm$ 3,3	A	ab	ab	ab
	GDOP	14,2 $\pm$ 2,5	12,7 $\pm$ 2,4	12,8 $\pm$ 2,6	13,1 $\pm$ 2,6	13,5 $\pm$ 2,0
	GDOB	15,9 $\pm$ 1,5	A	16,6 $\pm$ 1,3	17,2 $\pm$ 1,9	17,3 $\pm$ 2,2
GE (kcal/dia)				0,85 $\pm$ 0,11		0,96 $\pm$ 0,4
	GNOR	0,86 $\pm$ 0,07	0,86 $\pm$ 0,17	a	0,77 $\pm$ 0,12	Aa
	GDOP	0,83 $\pm$ 0,10	0,79 $\pm$ 0,11	a	0,77 $\pm$ 0,06	0,73 $\pm$ 0,12
RQ				0,72 $\pm$ 0,08		0,72 $\pm$ 0,06
	GDOB	0,77 $\pm$ 0,05	0,74 $\pm$ 0,07	b	0,78 $\pm$ 0,08	Ab
	GNOR	900 $\pm$ 321	867 $\pm$ 290	838 $\pm$ 274	835 $\pm$ 277	841 $\pm$ 285
GE (kcal/dia)	GDOP	849 $\pm$ 317	833 $\pm$ 318	817 $\pm$ 321	817 $\pm$ 326	821 $\pm$ 329
	GDOB	795 $\pm$ 401	848 $\pm$ 377	848 $\pm$ 382	870 $\pm$ 384	723 $\pm$ 289

Letras maiúsculas: diferença significativa em relação ao momento BASAL após Two Way ANOVA seguido por Dunnet. Letras minúsculas: diferença significativa em relação ao entre os grupos após Two Way ANOVA seguido por Tukey.

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2018.

Figura 8 - Valores médios e desvio padrão da taxa de extração de oxigênio em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), respectivamente. \*: diferença em relação ao basal; #, §: diferença entre os grupos.



Fonte: Próprio autor.

receberam a acepromazina, verificando que ao utilizar a dose de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  também houve um aumento nos valores de IC. Isto também justifica o restabelecimento dos valores de  $\text{TEO}_2$ ,  $\text{SvO}_2$  e  $\text{CvO}_2$ , onde neste momento a  $\text{DO}_2$  aumentou em relação ao momento anterior, sendo esta variável um reflexo do IC, permanecendo próximo aos valores de referência propostos por Haskins et al (2005) que é de 737 a 842  $\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ . Além disto, em seu estudo, Monteiro et al (2007), não observaram um aumento significativo nos valores de PAM ao utilizar a dose de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Na dose alta de dopamina (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) foi observado diferença estatística somente no parâmetro de PAM, sendo o mesmo menor em relação ao basal (Tabela 2; Figura 4). Em doses altas, maior que 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , a farmacodinâmica da dopamina faz com que ela atue em receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, promovendo uma vasoconstrição e conseqüentemente aumento

Tabela 5 - Valores de média  $\pm$  desvio padrão do potencial hidrogênio (pH), pressão arterial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>), pressão arterial de oxigênio (PO<sub>2</sub>), saturação arterial (SaO<sub>2</sub>) e venosa (SvO<sub>2</sub>) de oxigênio, concentração de bicarbonato (HCO<sub>3</sub>), índice de oxigenação (IO), concentração de sódio (Na), cloreto (Cl) e potássio (K) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05; 2,5 e 2,5  $\mu$ g/kg/min), MÉDIA (0,1; 5 e 5  $\mu$ g/kg/min) ou ALTA (0,2; 10 e 10  $\mu$ g/kg/min), respectivamente.

		BASAL	HIPO	BAIXA	MÉDIA	ALTA
pH	GNOR	7,33 $\pm$ 0,03	7,34 $\pm$ 0,04	7,31 $\pm$ 0,04	7,29 $\pm$ 0,03	7,28 $\pm$ 0,05
	GDOP	7,31 $\pm$ 0,06	7,31 $\pm$ 0,06	7,29 $\pm$ 0,05	7,28 $\pm$ 0,06	7,26 $\pm$ 0,05
	GDOB	7,33 $\pm$ 0,05	7,34 $\pm$ 0,03	7,31 $\pm$ 0,04	7,30 $\pm$ 0,03	7,28 $\pm$ 0,03
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	GNOR	43 $\pm$ 5	41 $\pm$ 5	44 $\pm$ 6	46 $\pm$ 6	47 $\pm$ 6
	GDOP	44 $\pm$ 7	43 $\pm$ 7	46 $\pm$ 7	46 $\pm$ 10	48 $\pm$ 8
	GDOB	42 $\pm$ 5	38 $\pm$ 5	42 $\pm$ 6	44 $\pm$ 4	44 $\pm$ 6
PO <sub>2</sub> (mmHg)	GNOR	244 $\pm$ 14 a	242 $\pm$ 18 a	240 $\pm$ 17 a	238 $\pm$ 14 a	236 $\pm$ 12 a
	GDOP	195 $\pm$ 27 b	196 $\pm$ 30 b	193 $\pm$ 32 b	192 $\pm$ 32 b	190 $\pm$ 30 b
	GDOB	202 $\pm$ 12 b	209 $\pm$ 15 ab	204 $\pm$ 13 b	210 $\pm$ 12 ab	200 $\pm$ 20 b
SaO <sub>2</sub> (%)	GNOR	98 $\pm$ 0,5	98 $\pm$ 0,4	99 $\pm$ 0,4	99 $\pm$ 0,6	99 $\pm$ 0,5
	GDOP	99 $\pm$ 0,4	99 $\pm$ 0,5	99 $\pm$ 0,6	98 $\pm$ 0,6	99 $\pm$ 0,6
	GDOB	99 $\pm$ 0,3	99 $\pm$ 0,3	98 $\pm$ 0,3	99 $\pm$ 0,4	99 $\pm$ 0,4
SvO <sub>2</sub> (%)	GNOR	87 $\pm$ 9	83 $\pm$ 10	83 $\pm$ 12	88 $\pm$ 4 ab	88 $\pm$ 8 ab
	GDOP	87 $\pm$ 2	80 $\pm$ 1 A	80 $\pm$ 6 A	84 $\pm$ 5 a	86 $\pm$ 3 a
	GDOB	86 $\pm$ 4	80 $\pm$ 5 A	92 $\pm$ 2 A	95 $\pm$ 2 Ab	95 $\pm$ 2 Ab
HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	GNOR	22,2 $\pm$ 2,1	21,4 $\pm$ 0,9	21,7 $\pm$ 2,1	21,8 $\pm$ 2,1	22,0 $\pm$ 2,4
	GDOP	21,8 $\pm$ 1,7	21,3 $\pm$ 1,6	21,3 $\pm$ 1,6	21,2 $\pm$ 2,0	20,8 $\pm$ 2,1
	GDOB	21,3 $\pm$ 1,6	20,0 $\pm$ 2,5	20,8 $\pm$ 2	21,3 $\pm$ 1,0	20,3 $\pm$ 1,9
IO	GNOR	597,9 $\pm$ 48,7	601,0 $\pm$ 47,2	587,7 $\pm$ 54,5	598,6 $\pm$ 48,2	611,5 $\pm$ 42,0
	GDOP	551,6 $\pm$ 71,6	554,2 $\pm$ 67,7	544,2 $\pm$ 76,9	549,1 $\pm$ 73,8	548,0 $\pm$ 76,7
	GDOB	584,3 $\pm$ 32,3	586,1 $\pm$ 38,8	585,5 $\pm$ 35,5	595,4 $\pm$ 37,9	578,7 $\pm$ 43,9
Na (mmol/l)	GNOR	152 $\pm$ 3,2	151,9 $\pm$ 3,3	152,3 $\pm$ 4,0	151,5 $\pm$ 4,4	150,8 $\pm$ 3,2
	GDOP	151,7 $\pm$ 5,4	150,9 $\pm$ 3,2	150,8 $\pm$ 3,2	151,2 $\pm$ 3,8	151,1 $\pm$ 3,9
	GDOB	152 $\pm$ 4,5	152,4 $\pm$ 3,69	152,1 $\pm$ 3,3	151,2 $\pm$ 1,2	152,4 $\pm$ 1,6
Cl (mmol/l)	GNOR	112,9 $\pm$ 3,3	114,7 $\pm$ 3,4	113,7 $\pm$ 2,8	112,8 $\pm$ 4,1	112,3 $\pm$ 3,1
	GDOP	116,8 $\pm$ 7,7	116,1 $\pm$ 5,4	113,1 $\pm$ 2,0	113,8 $\pm$ 2,3	113,2 $\pm$ 2,9
	GDOB	116,7 $\pm$ 6,8	114,6 $\pm$ 3,5	113,3 $\pm$ 3,5	112,2 $\pm$ 2,1	112,9 $\pm$ 2,2
K (mmol/l)	GNOR	3,2 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,3
	GDOP	3,2 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,6
	GDOB	3,1 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,4

Letras maiúsculas: diferença significativa em relação ao momento BASAL após Two Way ANOVA seguido por Dunnet.

Letras minúsculas: diferença significativa em relação ao entre os grupos após Two Way ANOVA seguido por Tukey.

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2018.

da pressão arterial (TALLO et al., 2008; JENTZER et al., 2015). No presente estudo observou-se que o valor de PAM no momento dose alta continuou baixo, diferindo do basal. Apesar de algumas revisões, como as de Tallo et al. (2008) e de Jentzer et al. (2015), indicarem que doses acima ou iguais a 10 µg/kg/min de dopamina teriam um efeito maior no tônus vascular, no presente estudo verificamos que a dose de 10 µg/kg/min de dopamina ainda não tem um efeito significativo na resistência vascular e sim um efeito predominantemente de aumento da contratilidade através o estímulo de receptores β-1 adrenérgicos, fato este comprovado ao observarmos que o IC aumentou de forma linear com o aumento da dose. Estes achados vão de encontro ao descrito em revisões sobre vasoativos em unidades de terapia intensiva (OSTINI et al., 1998), onde os autores trazem que doses até 15 µg/kg/min teriam efeito em β-1 receptores e as doses acima deste valor é que seriam as responsáveis por aumentarem a resistência vascular e conseqüentemente o valor da PAM. Rosati et al. (2007) em cães observaram de que nas doses de 7, 10 e 15 µg/kg/min o IRVS foi em torno de 1300, 1500 e 2200 dynes/seg/cm<sup>-5</sup>, não alterando muito quando aumentou-se a dose de 7 para 10, mesmo fato visto no presente estudo, onde a diferença entre o IRVS das doses de 5 para 10 µg/kg/min é cerca de 60.

No grupo dobutamina os achados durante a infusão da dose baixa (2,5 µg/kg/min), média (5 µg/kg/min) e alta (10 µg/kg/min) foram similares, sendo as diferenças apontadas a seguir. A FC aumentou em todos os momentos (Tabela 2), assim como o IC (Tabela 3; Figura 5) e o IS (Tabela 3; Figura 6), em relação ao seu basal, de forma dose-dependente, onde o IC foi aumentado em 77%, 185,5% e 243,75% nas doses baixa, média e alta, respectivamente, a FC aumentou 25,7%, 68% e 89% nas doses baixa, média, e alta, respectivamente e o IS aumentou 38%, 62,4% e 74,75% nas doses baixa, média e alta, respectivamente. O aumento destas variáveis se deu devido ao efeito β-1 adrenérgico da dobutamina, atuando principalmente no que tange a contratilidade cardíaca (JENTZER et al., 2015). Corroborando com estes dados, Rosati et al. (2007) utilizando a infusão de dobutamina para o tratamento da hipotensão causada pelo isoflurano em cães obtiveram como resultados que nas doses de 1, 4, 6 e 8 µg/kg/min, este fármaco foi capaz de aumentar o IC, assim como a FC. Romson et al. (1999) utilizaram a dobutamina em doses crescentes, de 5, 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min, em humanos após serem submetidos a revascularização do miocárdio (ponte de safena), concluindo que nesta classe de pacientes, ocorre aumento no DC atrelado ao aumento da FC, visto que o IS não aumentou. No entanto, estes pacientes já teriam um certo grau decromprometimento do miocárdio, sendo o efeito da dobutamina sob as células do miocárdio comprometido, não aumentando então a contratilidade cardíaca. No presente estudo relacionamos os aumentos no IC ao efeito aditivo de aumento da FC e do IS, visto que o IC depende destes dois parâmetros. Os animais que

receberam dobutamina apresentaram taquicardia de origem sinusal, evidenciada pelo eletrocardiograma, além de 50% (3/6) dos animais apresentaram infradesnivelamento do segmento ST, contra 17% (1/6) animais no GNOR e 34% (2/6) animais no GDOP, sendo a mensuração do segmento ST calculado pelo próprio monitor multiparamétrico, além disso, foi observada arritmia sinusal respiratória em 17% (1/6) dos animais no GNOR e GDOP. No estudo de Rosati et al. (2007) foi observado taquicardia ventricular, extra-sístoles e arritmia sinusal nas doses altas de dobutamina (6 e 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano. Creditamos que esta diferença nas arritmias apresentadas no presente estudo ao de Rosati et al. (2007) ocorreu devido ao efeito anti-arrítmico da acepromazina (REZENDE et al., 2002) somada ao efeito anti-arrítmico do isoflurano (FERREIRA et al., 2006), entretanto no estudo de Rosati et al. (2007) também utilizou-se isoflurano, sendo então a diferença entre este estudo e o de Rosati et al. (2007) a utilização da MPA com a acepromazina, frisando a vantagem de utilização da mesma.

A  $\text{DO}_2$  (Tabela 3; Figura 7), assim como a  $\text{SvO}_2$  (Tabela 5), foram maiores no momento da dose baixa dos pacientes que receberam dobutamina em relação ao seu basal. Nos momentos das doses média e alta do mesmo fármaco, além destes parâmetros também apresentarem-se maiores, o  $\text{CvO}_2$  (Tabela 4) comportou-se da mesma forma e a  $\text{TEO}_2$  (Tabela 4; Figura 8) foi menor, todos em relação ao basal. A  $\text{DO}_2$  é dependente do IC e do  $\text{CaO}_2$ , como o  $\text{CaO}_2$  não apresentou diferença, atribuímos que as alterações encontradas na  $\text{DO}_2$  sejam justificadas pelos mesmos motivos que as alterações encontradas no IC, ou seja, devido principalmente ao aumento da FC e do IS por meio dos receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos (JENTZER et al., 2015). Conforme cita Haskins et al. (2005), os tecidos mantem a  $\text{VO}_2$  independentemente do quanto de oxigênio está sendo ofertado, até um certo ponto crítico ( $\text{DO}_2$  crítica), acima deste limite não importa para os tecidos o quanto de oxigênio está sendo ofertado, ele irá consumir independentemente disto. Se ofertarmos uma quantidade de oxigênio maior que o necessário, o tecido consumirá o estabelecido para o seu metabolismo aeróbico e deixará sobrar o restante do oxigênio na circulação. Consequentemente, o quanto ele extrai de oxigênio é menor, tendo em vista que a oferta está exacerbada, como consequência do aumento do IC, repercutindo nos valores baixos de  $\text{TEO}_2$  em relação ao basal, e o quanto de oxigênio retorna ao coração é maior, tendo em vista que o tecido extraiu o suficiente para o seu metabolismo somente, repercutindo nos valores de  $\text{SvO}_2$  e  $\text{CvO}_2$  maiores que o basal.

Durante todo o estudo, os animais do grupo dobutamina, independentemente da dose, apresentaram uma PAM (Tabela 2; Figura 4) e um IRVS (Tabela 5) menor que os seus valores basais. Este achado vai de encontro ao apresentado por Rosati et al. (2007), que demonstraram

os efeitos da dobutamina, em doses crescentes de 1, 2, 4, 6 e 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano, não observando em nenhum momento o aumento da PAM. Atribuímos este achado a ação da dobutamina em receptores  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2 adrenérgicos, promovendo um aumento da contratilidade e uma vasodilatação do leito muscular (JENTZER et al., 2015). Jentzer et al. (2015) relatam que os efeitos da dobutamina na PAM dependem principalmente dos seus efeitos nas variáveis de IC e IRVS, onde a dobutamina irá aumentar a PAM nos casos que o IC aumenta significativamente e o IRVS reduz modestamente ou irá reduzir a PAM nos casos que o IC aumenta de forma modesta porém o IRVS diminui drasticamente. Conforme já citado anteriormente, no caso de hipotensão experimental do presente estudo, por meio do aumento da vaporização do isoflurano, é esperado uma vasodilatação, então a dobutamina não foi capaz de reverter a hipotensão causada. Vale ressaltar que as variáveis de IC e IRVS são inversamente proporcionais, como os pacientes do grupo GDOB apresentaram IC com valores elevados, é esperado que o IRVS destes pacientes estivesse muito baixo, desta forma a PAM não pode ser reestaurada.

Como consequência deste aumento nas variáveis supracitadas, o  $\text{VCO}_2$  (Tabela 4) aumentou nos momentos da dose média e alta. Apesar do ITCE não ter diferido nos momentos em relação ao basal, ele é o produto entre o IC a PAM, podendo uma destas variáveis estar diminuída e a outra elevada, gerando valores normais. Com isto em mente, é notório deduzirmos que os valores dentro da normalidade de ITCE no GDOB são devido ao IC elevado, tendo em vista que a PAM foi menor em todos os momentos em relação ao basal. Porém este aumento no IC se deu às custas de um aumento na FC e na contratilidade cardíaca, evidenciada por um aumento no IS, com isto, o miocárdio consumirá mais oxigênio para contrair mais rapidamente e com uma força maior, produzindo mais  $\text{CO}_2$  ao final do metabolismo. A dobutamina já foi associada ao aumento do consumo de oxigênio do miocárdio, requerimento de fluxo coronariano e diminuição da eficiência do miocárdio em cães com Cardiomiopatia dilatada com disfunção ventricular esquerda moderada e severa (NIKOLAIDS et al., 2004).

Após discutido os efeitos de cada fármaco e em cada dose em relação aos seus valores basais, será comparado agora as diferenças significativas observadas entre os tratamentos propostos. Em relação a FC, ela apresentou-se maior no GDOB quando comparada ao GDOP nas doses médias (80%) e altas (85%), assim como foi maior quando comparada o GDOB ao GNOR nas doses médias (81%) e altas (114%) (Tabela 2). Jentzer et al. (2015) relatam em sua revisão que a dobutamina pode causar um aumento dose-dependente da FC, com quadros de taquicardia em doses acima de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Estes achados vão de encontro aos apresentados por Rosati et al. (2007) que compararam a dopamina, nas doses de 3, 7, 10, 15 e 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,

com a dobutamina, nas doses de 1, 2, 4, 6 e 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano, onde a dobutamina aumentou também a FC. Além destes modelos de hipotensão, Dyson et al. (2006) avaliando também a dopamina, nas doses de 7 e 14  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , e a dobutamina, nas doses de 3 e 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , em cães submetidos a hipovolemia, com retirada de 10 e 25 ml/kg de sangue, encontraram que a dobutamina na dose de 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  aumentou também a FC.

Com relação ao IS, o mesmo foi maior no GDOB quando comparado ao GDOP, sem apresentar diferenças ao comparar o GNOR aos grupos citados anteriormente, nas doses baixas (123%) e médias (77%) (Tabela 4; Figura 6). Na dose baixa de dopamina (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) a sua farmacodinâmica é conhecida por atuar principalmente nos receptores DA-1 e DA-1, vasodilatando o leito mesentérico e renal, enquanto nesta mesma dose os efeitos da dobutamina já são característicos de um  $\beta$ -1 agonismo (JENTZER et al., 2015). Isto fez com que nos pacientes tratados com dobutamina a contratilidade cardíaca em doses baixas fosse maior quando comparada aos pacientes tratados com dopamina, fato este evidenciado pelo aumento no IS. Com relação as diferenças nas doses médias, neste patamar inicia-seo seu efeito  $\beta$ -1 agonista, enquanto a dobutamina já estava exercendo os seus efeitos na contratilidade cardíaca, sendo este efeito dose-dependente conforme discutido anteriormente. Segundo Tallo et al. (2008) é entre as doses de 5 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  que a dopamina exerce seus efeitos na contratilidade cardíaca. Com estas informações, a dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  seria o efeito teto da dopamina no aumento da contratilidade cardíaca, o que fica evidente ao observarmos os dados de VS do estudo de Rosati et al. (2007), onde em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano que receberam dopamina nas doses de 3, 7, 10, 15 e 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o VS foi de 1,19mL/bpm/kg, 2,1mL/bpm/kg, 2,0mL/bpm/kg, 1,96mL/bpm/kg, 1,75 mL/bpm/kg, ficando evidente uma estagnação dos seus valores entre as doses de 7 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , com uma subsequente queda nas doses de 15 e 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , devido então ao efeito  $\alpha$ -1 adrenérgico da dopamina.

O IC é dependente da FC e do IS, desta forma será abordado aliando estas duas variáveis já discutidas. O IC foi maior em todos os momentos do GDOB quando comparado ao GDOP e GNOR (Tabela 3; Figura 5), sem apresentar diferença entre estes últimos. Justificamos este fato pela ação quase que exclusiva da dobutamina nos receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos, enquanto a norepinefrina exerce sua ação em receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos e a dopamina exerce seus efeitos em receptores DA-1 e DA-2 nas doses baixas (até 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), em receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos em doses intermediárias (entre 5 – 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e em receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos em doses altas (acima de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) (TALLO et al., 2008; JENTZER et al., 2015). Vale atentar neste

ponto que o aumento da dobutamina no IC esta atrelado ao efeito aditivo do aumento do IS e do aumento da FC, tendo em vista que ambas aumentaram de maneira proporcional. Ransom et al. (1999) estudaram o uso da dobutamina, nas doses de 5, 10, 15, 20, 30 e 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em pacientes humanos após a revascularização do miocárdio, concluindo que o grande responsável pelo aumento do DC foi o aumento da FC, tendo em vista que nos seus pacientes o VS não aumentou.

Com estes dados em mãos, é lógico discutirmos o  $\text{DO}_2$  pois o mesmo sofre influência do IC e do  $\text{CaO}_2$ . Como o  $\text{CaO}_2$  não diferiu entre os grupos (Tabela 4), a  $\text{DO}_2$  acompanhou as alterações sofridas pelo IC, ou seja, a  $\text{DO}_2$  foi maior no GDOB quando comparado ao GDOP e GNOR (Tabela 3; Figura 7), sem diferenças entre estes dois últimos, em todas as doses utilizadas. Como a  $\text{DO}_2$  é inversamente proporcional a  $\text{TEO}_2$ , nas doses médias e altas o GDOB apresentou uma menor  $\text{TEO}_2$  quando comparada ao GDOP, sendo estes grupos iguais ao GNOR (Tabela 4; Figura 8). Como a  $\text{TEO}_2$  foi menor no GDOB, estas alterações também repercutiram na  $\text{SvO}_2$  (Tabela 5) e  $\text{CvO}_2$  (Tabela 4), sendo os seus valores maiores no GDOB quando comparado ao GDOP em todas as doses. Justifica-se tais achados pelo fato que os tecidos estavam consumindo a mesma quantidade de oxigênio, no entanto somente a  $\text{DO}_2$  estava aumentada, sobrando mais oxigênio na circulação, fazendo com que os valores de  $\text{SvO}_2$  e  $\text{CvO}_2$  estivessem elevados. Vale ressaltar que apesar dos valores maiores de  $\text{DO}_2$ , isto não significa uma melhor perfusão tecidual, pois apesar dos valores de  $\text{DO}_2$  normais ou supranormais, este oxigênio pode não chegar aos tecidos que necessitam do mesmo devido aos *shunts* que ocorrem em algumas situações. Hiltebrend et al. (2004), em um estudo retrospectivo, avaliaram o uso de agentes inotrópicos, como a dobutamina, quanto a seus efeitos de hemodinâmica globais e microcirculatórios durante a anestesia e durante os quadros e sepse, obtendo como resultados que apesar da dobutamina incrementarem o IC e a  $\text{DO}_2$ , estes aumentos não atingiram a microcirculação esplênica, pancreática ou renal, citando que é por isto que deve-se ter em mente que valores de IC e  $\text{DO}_2$  aumentados não são sinônimos de uma boa perfusão tecidual. Por fim, Wilkman et al. (2013) realizaram um estudo retrospectivo em pacientes humanos sépticos nas unidades de terapia intensiva com o uso ou não de agentes inotrópicos, como a dobutamina, e verificaram que nos pacientes que receberam suporte inotrópico com o uso da dobutamina a mortalidade com 90 dias foi maior.

A PAM foi 18% menor no GDOP em relação ao GNOR na dose baixa, sem diferença entre os demais grupos (Tabela 2; Figura 4), sendo tal fato creditado ao efeito de vasodilatação da dopamina em doses baixas, pela sua atuação nos receptores DA-1 e DA-2, frente ao início do efeito  $\alpha$ -1 adrenérgico da norepinefrina, caracterizada por vasoconstricção (TALLO et al.,

2008; JENTZER et al., 2015). Na dose média este fato acima evidenciado não ocorreu, sendo evidenciado no entanto, um aumento da PAM no GNOR em relação ao GDOB, sem diferir entre os demais grupos (Tabela 2; Figura 4), fato este creditado ao efeito  $\alpha$ -1 adrenérgico da norepinefrina, além dos efeitos  $\beta$  agonistas da dobutamina que promovem vasodilatação de leitos musculares. Este fato é comprovado ao observarmos o IRVS, que apresentou-se maior no GNOR em relação ao GDOB em todos os momentos e no GDOP em relação ao GDOB após o início da dose média (Tabela 3), onde começaríamos a ter um efeito de aumento na contratilidade cardíaca (JENTZER et al., 2015). Rosati et al., (2007) utilizando a dopamina em doses de 3, 7, 10, 15 e 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e a dobutamina nas doses de 1, 2, 4, 6 e 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em cães submetidos a hipotensão experimental com isoflurano e verificaram também um IRVS maior nos pacientes que receberam dopamina em relação a dobutamina, independentemente da dose. Atrémos esta redução no IRVS no GDOB, quando comparado a todos os outros grupos, a uma tentativa do organismo de reduzir a pós-carga frente a uma contratilidade aumentada causada pela dobutamina. Na dose alta, a PAM foi maior no GNOR e GDOP em relação ao GDOB, sem diferença entre os dois primeiros (Tabela 2; Figura 4), sendo este fato creditado ao possível início de ação dos efeitos  $\alpha$ -1 adrenérgicos descritos em doses elevadas de dopamina, tendo em vista que a ação predominantemente da norepinefrina é em  $\alpha$ -1 receptores (JENTZER et al., 2015). No entanto, no modelo experimental em questão esta dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dopamina não foi possível de reestabelecer a PAM em relação ao seu basal, onde vai de encontro a literatura de Ostini et al. (1999) que sugerem que o efeito  $\alpha$ -1 adrenérgico da dopamina se inicia com doses acima de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Outro ponto chave é a utilização da MPA com a acepromazina, o que pode ter comprometido o efeito de restabelecimento da PAM com o uso da dopamina.

O ITCE foi menor no GDOP quando comparado ao GDOB no momento da dose baixa, sem diferir entre os grupos restantes (Tabela 3), sendo este fato creditado a dois fatores, sendo um deles a ativação dos receptores DA-1 e DA-2 que promoveriam uma vasodilatação do leito renal, diminuindo a pós-carga cardíaca, facilitando o trabalho do coração, e outro ao efeito nos receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos causados pela dobutamina, que aumentariam o consumo de oxigênio do miocárdio pelo aumento do trabalho cardíaco (NIKOLAIDS et al., 2004; JENTZER et al., 2015). Além disto, o ITCE foi maior no GNOR em relação ao GDOP na dose média, sem diferir entre os demais grupos, devido ao fato que neste momento, o GNOR reestabeleceu tanto PAM e o IC, fatores utilizados para o cálculo do ITCE, enquanto no GDOP somente o IC foi reestabelecido. A não diferença entre o GNOR e o GDOB neste momento é atrelada ao fato do GDOB ter aumentado de forma demasiada o IC, fazendo com que os valores

ficassem próximos ao GNOR, grupo que reestabeleceu integralmente a PAM e o IC.

Um fato importante observado no presente estudo, que vai contra o que já temos descrito na literatura é que em nenhum momento, tanto do GNOR, quanto do GDOP ou GDOB houve diferença em relação ao basal com relação aos valores de  $VO_2$  indexado pela área de superfície corpórea. Neste ponto, é importante comparar os dados de  $VO_2$  com os dados já apresentados em algumas literaturas utilizando agentes adrenérgicos. Hansen et al. (1994) estudaram a utilização de norepinefrina, epinefrina, dobutamina e dopamina em cães obtendo como resultados que todos os agentes adrenérgicos causam um aumento do  $VO_2$ . No entanto, durante o seu estudo os pacientes não foram submetidos a nenhum desafio hemodinâmico, como no presente estudo. Anos mais tarde, Scheeren & Arndt (2000) estudaram os mesmos agentes em cães e concluíram que as catecolaminas são caracterizadas por uma relação linear entre DC e  $VO_2$ , onde todos os agentes aumentaram a  $DO_2$ , porém a norepinefrina aumentou mais a  $VO_2$  do que a  $DO_2$ , contraindicando a mesma. Entretanto, Scheeren & Arndt (2000) obtiveram as amostras por meio de uma máscara facial adaptada, comprometendo então os valores de  $VO_2$ . Tendo em vista isto, creditamos esta diferença ao fato que nos estudos não houve um desafio hemodinâmico além de a forma como coletar as amostras para a mensuração não ter sido fidedigna, sendo coletada por meio de uma máscara adaptada, não representando o valor real de  $VO_2$ . Neste sentido os dados aqui apresentados referem-se a pacientes que sofreram um desafio hemodinâmico sob anestesia com isofluorano e as coletas foram realizadas dentro dos preceitos indicados pelo fabricante, justificando as diferenças observadas em relação aos escassos estudos existentes.

Com relação as demais variáveis como a  $f$ ,  $EtCO_2$ , PPICO, PVC, pH,  $SaO_2$ ,  $HCO_3$ , Na, K e Cl não houve diferença estatística entre grupos ou dentro do mesmo grupo em relação ao momento basal.

Com relação as limitações do estudo, primeiramente devemos citar que o método para o cálculo do DC, e conseqüentemente do IC, não foi o padrão ouro (termodiluição), entretanto apesar disto vale ressaltar que Gehrcke et al. (2016) compararam o método de Fick com a termodiluição e encontraram que apesar dos valores numéricos se distanciarem bastante, o método de Fick foi eficaz em acompanhar as fases hemodinâmicas. Além disto, esses mesmos autores citam que uma possível fonte de erro durante o cálculo pelo método de Fick foi a utilização do valor de hemoglobina obtida por meio do hemogasômetro, o que diferiu no presente estudo, sendo a hemoglobina mensurada no laboratório em contador automático. Vale ressaltar que no presente estudo utilizou-se um fator de correção para o valor numérico, baseando-se em estudo prévio realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, Comassetto et. al

(2017), dados ainda não publicados, cujo valor recomendado é de 0,57, fazendo com que os valores numéricos do DC calculado pela calorimetria fiquem próximos ao real. Neste estudo prévio as mensurações dos parâmetros foram realizadas corrigindo-se os erros e limitações de estudos anteriores realizados ao longo dos anos pelos próprios autores, para isso foram utilizados 8 cães, machos, comprovadamente hígidos, induzidos com propofol, dose efeito, e paramentados com cateter de artéria pulmonar e cateter arterial na artéria femoral. Com isto obtiveram os valores de DC pela calorimetria utilizando o método de Fick, mesmo utilizado no presente estudo, e os valores de DC utilizando a termodiluição em diferentes fases hemodinâmicas, sendo estas fases: normodinâmica; ventilação mecânica; hipodinâmica (vaporização do isoflurano ajustada até atingir uma PAM  $\leq 50$  mmHg); e hiperdinâmica (infusão de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dobutamina). Com os resultados de DC de ambos os métodos utilizou-se a análise de Bland-Atman para comparação entre métodos verificando um erro e um viés alto, sendo em seguida verificado o quanto a calorimetria superestimou o DC e visto um fator de correção para cada um das fases testadas. Com a utilização deste fator de correção, o viés médio e o desvio do viés reduziram-se para quase 0 além do erro padrão reduzir para menos de 30%. Na tabela 6 estão os valores médios de IC antes e após a aplicação do fator de correção. Um outro ponto importante, que talvez possa ser visto como uma possível limitação do estudo, foi a utilização da MPA, composta de acepromazina, na dose de 0,03 mg/kg, e morfina, na dose de 0,4 mg/kg. Em diversos estudos hemodinâmicos não utiliza-se MPA afim de evitar ao máximo a interferência dos fármacos na avaliação hemodinâmica. Rosati et al. (2007) que realizaram um estudo similar a este não utilizaram MPA, assim como Dyson et al. (2007) que compararam a dobutamina com a dopamina em cães submetidos a hemorragia experimental. Entretanto vale ressaltar que no âmbito da rotina clínica hospitalar são raros os casos onde não se utiliza a MPA, sendo um dos intuitos do presente estudo avaliar o protocolo de reestabilização da PAM em cães submetidos a planos de anestesia profunda de forma mais similar a rotina anestésica, sendo o uso de tranquilizantes algo muito praticado nas rotinas hospitalares, desta forma o uso da MPA descrita foi intencional

Um erro metodológico que ocorreu no presente estudo foi que nos dois primeiros animais, por erro na regulagem da  $\text{FiO}_2$ , estes animais receberam uma  $\text{FiO}_2$  maior, e consequentemente tiveram uma  $\text{EtO}_2$  maior, que reflete diretamente na  $\text{PaO}_2$ , sendo devido a isto, os valores de  $\text{PaO}_2$  maiores no GNOR em relação ao GDOP e GDOB em todos os momentos (Tabela 5), assim como os valores de  $\text{EtO}_2$  (Tabela 2). A fim de contornar este erro

Tabela 6 – Valores de IC (L/min/m<sup>2</sup>) obtidos por meio da fórmula de Fick (normal = N) e após multiplicação pelo fator de correção (corrigido = C) em cães submetidos a hipotensão com isoflurano e tratados com norepinefrina (GNOR), dopamina (GDOP) ou dobutamina (GDOB), em dose BAIXA (0,05 µg/kg/min, 2,5 µg/kg/min e 2,5 µg/kg/min, respectivamente), MÉDIA (0,1 µg/kg/min, 5 µg/kg/min e 5 µg/kg/min, respectivamente) e ALTA (0,2 µg/kg/min, 10 µg/kg/min e 10 µg/kg/min), respectivamente.

		BASAL	HIPO	BAIXA	MÉDIA	ALTA
GNOR	N	11,1 ± 6,9	7,1 ± 2,8	6,3 ± 2,0	9,7 ± 3,8	10,9 ± 5,9
	C	4,9 ± 1,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 2,1	6,1 ± 2,7	5,7 ± 2,1
GDOP	N	12,6 ± 10,9	5,7 ± 2,7	5,9 ± 3,7	6,5 ± 2,9	4,3 ± 24,4
	C	4,9 ± 1,4	2,9 ± 0,6	3,4 ± 1,5	4,4 ± 2,0	5,9 ± 2,4
GDOB	N	9,8 ± 3,2	7,0 ± 3,2	21,3 ± 11,5	20,6 ± 25,9	28,6 ± 15
	C	4,8 ± 0,9	3,2 ± 1,3	8,5 ± 1,8	13,7 ± 3,6	16,5 ± 4,7

metodológico, utilizou-se o índice de oxigenação (IO) que é a razão entre a PaO<sub>2</sub> e a FiO<sub>2</sub>, substituindo então a FiO<sub>2</sub> pela EtO<sub>2</sub> apresentada no monitor, tendo em vista de que esta EtO<sub>2</sub> é o quanto de oxigênio o paciente está realmente aproveitando. Com isto, não observamos diferença estatística entre os grupos, trazendo disto a conclusão de que apesar da PaO<sub>2</sub> ter diferido entre os grupos esta diferença se deu somente pela diferença entre a EtO<sub>2</sub> entre os mesmos e não por uma melhora na função pulmonar entre os tratamentos estudados.

Por fim, o quociente respiratório é uma variável fornecida pela calorimetria, onde é a razão entre o VCO<sub>2</sub> e o VO<sub>2</sub>, dando uma ideia do substrato nutricional que o paciente está utilizando, porém além disto, ele pode aumentar em casos de acidemia (MCCLAVE et al., 2003; O'TOOLE et al., 2004), sendo por esta razão utilizada até mesmo como um marcador de metabolismo anaeróbico precoce (MALLAT et al., 2016). Nesta variável tivemos 2 animais do GNOR que foram qualificados pelo programa estatístico como *outliers* no momento dose alta, onde estes mesmos 2 animais apresentaram os maiores valores de PaCO<sub>2</sub> do grupo (52 e 55 mmHg), sendo este aumento do RQ em comparação aos outros grupos devido a estes animais estarem em acidemia de origem respiratória. Ao retirar os mesmos da análise estatística, não observou-se mais diferença entre os grupos no momento em questão.

## 5. CONCLUSÕES

A norepinefrina foi o único fármaco capaz de restaurar os valores de PAM, nas doses de 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$  e 0,2  $\mu\text{g/kg/min}$ , sem levar a alterações deletérias nas variáveis metabólicas hemodinâmicas e hemogasométricas no modelo de hipotensão empregado.

A dopamina aumentou o índice cardíaco de forma dose-dependente, entretanto, mesmo na dose alta de 10  $\mu\text{g/kg/min}$  não foi capaz de restabelecer a PAM, sugerindo que para o reestabelecimento desta variável deve-se empregar doses maiores no modelo de hipotensão empregado.

A dobutamina nas doses propostas não restaurou a PAM, entretanto foi o fármaco que aumentou de forma dose-dependente os valores de índice cardíaco, índice sistólico, oferta de oxigênio e frequência cardíaca para valores supranormais no modelo de hipotensão empregado. Além disto, foi o único fármaco que aumentou os valores de  $\text{VCO}_2$  em relação ao basal ao utilizar-se doses médias e altas e causou em todos os animais taquicardia de origem sinusal.

## 6. REFERÊNCIAS

AMBROS, B., et al. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl- $\beta$ - cyclodextrin and propofol in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 11, p. 1391 – 1398, 2008.

SELISKAR, A. et al. Haemodynamic and renal effects of resuscitation of dogs from haemorrhagic shock with hypertonic saline or Lactated Ringer's solution combined with whole blood. **Veterinarni Medicina**, v. 56, n. 4, p. 187 – 201, 2011.

REZENDE, M.L., et al. Levomepromazina e acepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano. **Ciência Rural**, v. 32, n. 3, p. 433 – 438, 2002.

FERREIRA, W.L., et al. Ação antiarrítmica do isofluorano em cães submetidos à arritmias ventriculares induzidas por cloreto de bário. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1064 – 1069, 2006.

GEHRCKE, M.I., et al. Calorimetria indireta na monitoração hemodinâmica e metabólica em cães sob diferentes situações hemodinâmicas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 5, p. 1263 – 1271, 2015.

MALLAT, J., et al. Ratios of central venous- to- arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. **Annals of Intensive Care**, v. 6, 2016.

MCCLAVE, S.A., et al. Clinical Use of the Respiratory Quotient Obtained From Indirect Calorimetry. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 1 – 6, 2003.

ABELHA, F.J., et al. Determinants of postoperative acute kidney injury. **Critical Care**. v. 13, p. R79, 2009.

ALBANÈSE, J., et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. **Critical Care Medicine**. v. 33, n. 9, p. 1897–1902, 2005.

ANGUS, D.C.; POLL, T.V. D. Severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**. v. 369, n. 9, p. 840 – 851, 2013.

ANTONELLI, M.; SANDRONI, C. Hydroxyethyl Starch for Intravenous Volume Replacement More Harm Than Benefit. **Journal of American Medical Association**. v. 309, 723 – 724, 2013

AVNI, T., et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. **Plus One**. v. 10, n. 8, p. 1-17, 2015.

BACKER, D. D., et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. **Critical Care Medicine**. v. 34, n. 2, p. 403–408, 2006.

BALBINO, M. et al. Fluid Resuscitation With Isotonic or Hypertonic Saline Solution Avoids Intraneural Calcium Influx After Traumatic Brain Injury Associated With Hemorrhagic Shock. **The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care**, v. 68, n. 4, p. 859-864, 2010.

BARROS, J.M.P. et al. The Effects of 6% Hydroxyethyl Starch–Hypertonic Saline in Resuscitation of Dogs with Hemorrhagic Shock. **American Society of Critical Care Anesthesiologists**, v. 112, p. 395 – 404, 2011.

BAYLISS, W.M. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. **Journal of Physiology**. v. 28, p. 220 – 231, 1902.

BIJKER JB., et al Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. **Anesthesiology**. v. 111, p. 1217 – 1226, 2009.

BIJKER JB., et al Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. **Anesthesiology**. v. 107, p. 213 – 220, 2007.

BRODBELT, D.C. et al. Results of the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities regarding risk factors for anesthetic-related death in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 233, p. 1096–1104, 2008.

CARDOSO, H.M. et al. Electrocardiographic, echocardiographic, and indirect blood pressure evaluation in dogs subjected to different sedation protocols. **Ciência rural**, v. 46, n. 11, p. 2043 – 2048, 2016

CARRIERE, S. et al. Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension. **Circulation Research**, v. 19, p.167 – 179, 1966.

CHEN, H.C. et al. Ephedrine and dopamina in anesthetized hypotensive dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 34, p. 301 – 311, 2007

CHITTOCK, K.G.; RUSSEL, J.A. Oxygen delivery and consumption during sepsis. **Clinics in Chest Medicine**. v. 17, p. 263 – 278, 1996.

COCA, S.G. et al. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 50, p. 712 – 720, 2007.

DELLINGER, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Intensive Care Medicine**, v. 39, p. 165-228, 2013.

DYSON, D.H. et al. Impact of dopamine or dobutamine infusions on cardiovascular variables after rapid blood loss and volume replacement during isoflurane-induced anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 67, n. 7, p. 1121 – 1130, 2006.

FRANCHINI, K.G. Circulação arterial e hemodinâmica: física dos vasos sanguíneos e da circulação.. In: AIRES, M.D.M. Fisiologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008. cap. 31, p. 487 – 490.

GAYNOR, J.S. et al. Complications and mortality associated with anesthesia in dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 35, p. 13–17, 1999.

GEORGER, J.-F. et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. **Intensive Care Medicine**. v. 36, p. 1882–1889, 2010.

GERKKEN, K.K., et al. Comparison of bolus administration of hypertonic saline, colloid, and hypertonic saline-colloid combination in dogs with isoflurane-induced hypotension. In: Abstracts from the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium. **Anais...** Nashville, USA, 2017. S2 – S15.

GRIMES, J.A. et al. Identification of risk factors for septic peritonitis and failure to survive following gastrointestinal surgery in dogs. **Journal of veterinary american veterinary Association**. v. 238, n. 4, p. 486 – 494, 2011.

HANSEN, P.D., et al. The effects of adrenergic agents on oxygen delivery and oxygen consumption in normal dogs. **The Journal of Trauma**. v. 37, n. 2, p. 283 – 293, 1994.

HASKINS, S., et al. Values in Normal Dogs. **Comparative Medicine**. v. 55, n. 2, p. 156–161, 2005.

HERNANDEZ, G., et al. Effects of dobutamine on systemic , regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock : a randomized , placebo- controlled , double-blind , crossover study. **Intensive Care Medicine**. v. 39, p. 1435–1443, 2013.

HILTEBRAND, L. B., et al. Microcirculatory Blood Flow in the Gastrointestinal Tract during Sepsis and Anesthesia. **Anesthesiology**. v. 100, n. 5, p. 1188–1197, 2004.

HOSGOOD, G. Pharmacologic features and physiologic effects of dopamine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 197, p. 1209–1211, 1990.

JENTZER, J.C. et al. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**. v. 20, n. 3, 249 – 260, 2015.

MANNARINO, R. et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 39, p. 160 – 173, 2012.

MAZZAFERRO, E.; WAGNER, A.E. Hypotension during anesthesia in dogs and cats: recognition, causes and treatment. **Compendium on Continuing Education for Practising Veterinarian**. v. 23, p. 728–736, 2001.

MEHLER, S.J. et al. Variables Associated with Outcome in Dogs Undergoing Extrahepatic Biliary Surgery: 60 Cases (1988–2002). **Veterinary Surgery**. v. 33, p. 644-649, 2004.

MONK, T.G. et al. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. **Aesthesia & Analgesia**. v. 100, p. 4 – 10, 2005.

MONTEIRO, E.R. et al. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 519 – 527, 2008.

MONTEIRO, E.R., et al. Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 312 – 321, 2007

NIKOLAIDIS, L.A., et al. Catecholamines restore myocardial contractility in dilated cardiomyopathy at the expense of increased coronary blood flow and myocardial oxygen consumption (MVO<sub>2</sub> cost of catecholamines in heart failure). **The European Journal of Heart Failure**, v. 06, p. 409 – 419, 2004.

O'TOOLE, E., et al. Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.225, n.1, p.58-64, 2004.

OSTINI, F.M. et al. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. **Medicina, Ribeirão Preto**. v. 31, p. 400 – 411, 1998.

RHEE, C.J. et al. Renovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. **Journal of Applied Physiology**, v. 113, p. 307-314, 2012.

ROMSON, J.L. et al. Effects of Dobutamine on Hemodynamics and Left Ventricular Performance after Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgical Patients **Anesthesiology**. v. 91, p. 1318 – 1328, 1999.

ROSATI, M., et al. Response of hypotensive dogs to dopamine hydrochloride and dobutamine hydrochloride during deep isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 5, p. 483- 494, 2007

SCHEEREN, T. W., et al. Metabolic regulation of cardiac output during inhalation anaesthesia in dogs. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. v. 43, n 4, p. 421–30, 1999.

SCHEEREN, T.W.L.; ARNDT, J.O. Different response of oxygen consumption and cardiac output to various endogenous and synthetic catecholamines in awake dogs. **Critical Care Medicine**. v. 28, n. 12, p. 3861 – 3868, 2000.

SMITH, M.D. et al. Retrospective study of intra-anesthetic predictors of prolonged hospitalization, increased cost of care and mortality for canine patients at a veterinary teaching hospital. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. XXX, p. 1- 11, 2017.

SUM, L.Y. et al Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. **Anesthesiology**. v. 123, p. 515-523, 2015

TALLO, F.S. et al. Drogas vasopressoras nos estados de choque: Qual é a melhor opção?. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.6, p. 237 – 242, 2008.

VALVERDE, A. et al. Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**. v. 76, p. 99 – 108, 2012.

WALSH, M. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension.

**Anesthesiology**. v. 119, p. 507 – 515, 2013.

WILKMAN, E., et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. v. 57, p. 431–442, 2015.

ZHOU, S.X., et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 23, n. 7, p. 654-658, 2002.