DOUGLAS DO CARMO ALONSO

Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação
com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole

São Paulo

2016

DOUGLAS DO CARMO ALONSO

Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole

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

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi

São Paulo

2016

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T.3335
FMVZ

Alonso, Douglas do Carmo

Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole / Douglas do Carmo Alonso. -- 2016.

130 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2016.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Xilazina. 2. Dexmedetomidina. 3. Hemodinâmica. 4. Ovino. I. Título.

São Paulo, 25 de novembro de 2014

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E RESPIRATÓRIA EM OVINOS SUBMETIDOS À SEDAÇÃO COM XILAZINA OU DEXMEDETOMIDINA ANTAGONIZADA COM ATIPAMEZOLE", protocolado sob o CEUA nº 5830180814, utilizando 40 Ovinos (40 machos), sob a responsabilidade de Silvia Renata Gaido Cortopassi, foi aprovado na reunião de 12/11/2014, e está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

We certify that the Research "HEMODYNAMIC AND RESPIRATORY EVALUATION IN SHEEP SUBMITTED TO SEDATION WITH XYLAZINE OR DEXMEDETOMIDINE ANTAGONIZED WITH ATIPAMEZOLE", protocol number CEUA 5830180814, utilizing 40 Ovines (40 males), under the responsibility Silvia Renata Gaido Cortopassi, was approved in the meeting of day 11/12/2014, and agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: ALONSO, Douglas do Carmo

Título: Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Armando Alonso e
Marlene do Carmo Alonso pelo carinho,
apoio, incentivo e dedicação,
demonstrando que com perseverança
alcançamos nossos objetivos*

*Ao meu amado sobrinho Leonardo
Alonso, que foi um presente dos céus
que chegou para irradiar novas
energias à toda família...*

AGRADECIMENTOS

É um tanto quanto complicado saber como e em que ordem fazer os agradecimentos. Pensei se deveria começar por ordem cronológica, alfabética, por importância ou por afinidades, mas optei pela ordem que foram simplesmente surgindo em minha memória...

Não há como não começar agradecendo ao nosso Criador! Obrigado Deus, nosso Grande Arquiteto do Universo, pelo dom da existência, por ter-me dado o privilégio de ter em meu caminho tantas pessoas incríveis, por ter me concedido a oportunidade de trabalhar com pessoas tão valorosas e com os animais, esses seres que são capazes de fazer muita diferença na vida de pessoas.

Aos carneiros utilizados durante este projeto. Muito obrigado pela colaboração, mesmo que involuntária.

Agradeço do fundo do meu coração a alguém que confiou e apostou em mim. Em alguém que no primeiro contato me disse que seria preciso saber se haveria empatia entre nós para podermos trabalhar juntos. E houve! É difícil retratar minha gratidão em poucas palavras, mas posso afirmar que você, com certeza não foi uma pessoa que simplesmente passou pela minha vida. Você, com toda sua paciência, dedicação, apoio, broncas nas horas certas, ideias e incentivo, foi muito mais que apenas uma orientadora. Muito obrigado Prof^a Silvia Cortopassi por fazer parte dessa etapa da minha vida.

À Flávia Giannico, minha companheira, minha parceira, minha cara-metade, pelo apoio, carinho e incentivo para reerguer-me nos momentos de incerteza.

Fazendo por um momento das palavras do amigo prof^o Dr. Ewaldo de Mattos Junior, as minhas, posso dizer que também já havia percebido que fazer pesquisa sozinho é muito difícil, mas sem a ajuda do prof^o Ewaldo e do Bruno G. Pedron, teria

sido impossível. Muito obrigado meus amigos, pela inspiração deste projeto, pelas ideias, ensinamentos, dedicação e imensurável ajuda com os animais.

À prof^a Denise Fantoni pela contribuição e apoio.

À Dra. Denise Aya Otsuki pela ajuda com o equipamento de hemodinâmica.

Ao Agnaildo, o Guina do galpão, pela ajuda e cuidado com os animais.

À médica veterinária pesquisadora Geni Fonseca Patricio, que ajudou muito no andamento do experimento, e que sempre esteve disponível quando foi necessário.

Aos colegas de pós graduação Eutálio Pimenta, pelas ideias e materiais emprestados; Sabrina Zbóril pela ajuda e conversas sempre agradáveis; Mário Ferraro, pelos esclarecimentos relativos à análise estatística; Fernanda De Vito e Paula Finkensieper pela ajuda com os carneiros; Ludmilla, pelo auxílio com a hemogasometria; e à Aline Morgado pelo empenho e pelo cuidado com os animais.

Nadia Crosignani pelas ideias, entusiasmo e indicação da colega Adriana Quintana (Uruguay), que talvez não saiba, mas teve influência direta na execução deste projeto de pesquisa.

Aos enfermeiros Miron, Jesus e Otavio pela ajuda com o material.

Ao departamento de cirurgia e à FMVZ-USP por me acolherem.

À FAPESP pela bolsa de doutorado, a qual viabilizou a execução deste projeto de pesquisa.

À todos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a execução deste trabalho, o meu MUITO OBRIGADO!!

*“Cada pessoa é aquilo que crê; fala do
que gosta, retém o que procura,
ensina o que aprende; tem o que dá e
vale o que faz”*

Chico Xavier

RESUMO

ALONSO, D. C. **Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole.** [Hemodynamic and respiratory evaluation in sheep submitted to sedation with xylazine or dexmedetomidine antagonized with atipamezol]. 2016. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Os agonistas alfa 2 adrenérgicos são sedativos empregados na rotina clínica de ruminantes, e têm, entre outras, a vantagem de possuir antagonistas específicos, que aumentam a segurança no uso destes medicamentos. Tendo em vista a escassez de estudos acerca dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios em ovinos em posição quadrupedal e submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina com posterior reversão pelo atipamezole, realizou-se o presente estudo. Para tanto, foram utilizados 12 ovinos, machos, com idade entre um e dois anos, peso médio de 37,7kg, distribuídos em dois grupos de seis animais que foram submetidos a dois tratamentos distintos com média de três semanas de intervalo, em estudo do tipo prospectivo, encoberto e aleatório, sendo designados como Grupo XILA (cloridrato de xilazina 0,2 mg/kg IM) e Grupo DEX (cloridrato de dexmedetomidina 15 µg/kg IM). Para a instalação do cateter de artéria pulmonar os animais foram anestesiados com auxílio de máscara facial com isofluorano em oxigênio, e na sequência foram intubados e mantidos sob anestesia com o mesmo agente até o fim da instrumentação. Após a recuperação anestésica foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos, hemogasométricos e respiratórios durante os primeiros 60 minutos com os animais em posição quadrupedal, para obtenção dos parâmetros basais. Finalizada esta avaliação, os animais foram submetidos aos protocolos de sedação segundo o seu grupo. Os parâmetros foram verificados e registrados aos cinco (S5), 15 (S15) e 30 minutos (S30) após sedação, e, após a aplicação de 30 µg/kg IM de atipamezole aos cinco (R5) e 15 minutos (R15). Foram avaliados frequência e ritmo cardíaco, pressão arterial sistêmica, parâmetros hemodinâmicos, frequência respiratória, hemogasometria arterial e venosa mista, temperatura central, glicemia e grau de sedação. Os índices ventilatórios e hemodinâmicos foram calculados. O período de latência em XILA e DEX foram 3,9 e 5,2 minutos. A xilazina promoveu sedação mais intensa, com diferença significativa entre os grupos aos 5 e 15min após sedação

(momentos S5 e S15). Após a sedação, observou-se redução significativa da frequência cardíaca nos dois grupos, que refletiu no débito cardíaco, índice cardíaco e pressão arterial média. Houve elevação não significativa da resistência vascular sistêmica em ambos os grupos, mas que após o atipamezole ficou significativamente mais baixa no grupo XILA. A xilazina causou taquipneia, que foi inibida após o atipamezole. Não houve alterações clinicamente importantes nos valores de PaCO_2 , PaO_2 , SaO_2 e nem nos índices de ventilação, indicando que não ocorreu hipoxemia, hipercapnia ou hipoventilação durante a sedação. A glicemia elevou-se de maneira significativa nos dois grupos mantendo-se elevada mesmo após o antagonista. Após administração do atipamezole os animais levaram 10,0 e 11,7 minutos para ficarem em posição quadrupedal e 19,3 e 30 minutos para reversão dos efeitos da xilazina e da dexmedetomidina, respectivamente. Tanto a xilazina como a dexmedetomidina promoveram sedação segura, com poucos efeitos hemodinâmicos e cardiorrespiratórios, sugerindo que a administração pela via intramuscular seja adequada para sedação de ovinos com xilazina ou dexmedetomidina.

Palavras-chave: Xilazina. Dexmedetomidina. Hemodinâmica. Ovino.

ABSTRACT

ALONSO, D. C. **Hemodynamic and respiratory evaluation in sheep submitted to sedation with xylazine or dexmedetomidine antagonized with atipamezol.** [Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole]. 2016. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Adrenergic alpha 2 agonists are sedatives used in ruminants clinical routine and have, among others, the advantage of specific antagonists which increase the safety of these drugs. Given the scarcity of studies on the hemodynamic and respiratory parameters in sheep in standing position and undergoing sedation with xylazine or dexmedetomidine with subsequent reversal by atipamezol, this study was performed. For this purpose were used 12 male sheep, aged between one and two years, average weight 37,7kg. Sheep were divided into two groups of six animals that were submitted to two different treatments with a mean interval of three weeks, in a study of prospective hidden and random type, being designated as XILA Group (xylazine hydrochloride 0.2 mg/kg) and DEX Group (dexmedetomidine hydrochloride 15 µg/kg) given by intramuscular route. For the installation of pulmonary artery catheter, the animals were anesthetized with facial mask with isoflurane in oxygen, and were intubated and maintained under anesthesia with the same agent until the end of instrumentation. After recovery of anesthesia, we evaluated the hemodynamic, blood gas and respiratory parameters during the first 60 minutes with animals in standing position, to obtain the baseline parameters. Completed this evaluation, the animals were submitted to sedation protocols according to their group. The parameters were checked and registered to 5 (S5), 15 (S15) and 30 minutes (S30) after sedation, and after application of 30 µg/kg atipamezole by intramuscular route to 5 (R5) and 15 minutes (R15). Frequency and heart rate, systemic blood pressure, hemodynamic parameters, respiratory rate, arterial and mixed venous blood gas analysis, core temperature, blood glucose and degree of sedation were evaluated. Ventilatory and hemodynamic indices were calculated. The onset period in XILA and DEX were 3.9 and 5.2 minutes. Xylazine promoted more intense sedation, with a significant difference between the groups at 5 and 15 minutes after alpha 2 administration (S5 and S15). After sedation, significant decrease in heart rate was observed in both

groups, which reflected in cardiac output, cardiac index and mean arterial pressure. There was no significant increase in systemic vascular resistance in both groups, but after atipamezol was significantly lower in the XILA group. Xylazine caused tachypnea, which was inhibited after atipamezol. There were no clinically significant changes in PaCO_2 , PaO_2 , SaO_2 nor in the ventilation indices, indicating that there was no hypoxemia, hypercapnia or hypoventilation during sedation period. Blood glucose rose significantly in both groups, remained higher even after antagonist. After administration of atipamezol sheep needed 10.0 and 11.7 minutes to remain in standing position and 19.3 and 30 minutes to reverse the effects of dexmedetomidine and xylazine, respectively. Xylazine and dexmedetomidine promoted safe sedation with few hemodynamic and cardiorespiratory effects, suggesting that the intramuscularly route is suitable for sedation of sheep with xylazine or dexmedetomidine.

Keywords: Xylazine. Dexmedetomidine. Hemodynamic. Ovine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios do período de latência, tempo entre aplicação do antagonista e posição quadrupedal e total reversão dos efeitos sedativos dos agonistas alfa 2 adrenérgicos (min) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	51
Tabela 2 - Valores das médias dos escores de sedação de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	52
Tabela 3 - Valores médios da frequência cardíaca – FC (bat/min), do débito cardíaco - DC (L/min), pressão arterial média - PAM (mmHg), pressão venosa central – PVC (mmHg), pressão de artéria pulmonar - PAP (mmHg), da pressão de oclusão da artéria pulmonar - PoAP (mmHg), índice cardíaco - IC (L/min/m ²), volume sistólico - VS (mL/bat), índice sistólico – IS (mL/bat/m ²), resistência vascular sistêmica – RVS (dina.seg.cm ⁻⁵), índice de resistência vascular sistêmica – IRVS (dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²), resistência vascular pulmonar - RVP (dina.seg.cm ⁻⁵), índice de resistência vascular pulmonar – IRVP (dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²), trabalho sistólico do ventrículo esquerdo – TSVE (g.m) e índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo – ITSVE (g.m/m ²) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	59
Tabela 4 - Valores médios da frequência respiratória - FR (rpm), conteúdo de oxigênio no sangue arterial – CaO ₂ e no sangue venoso misto – CvO ₂ (mL/dL), pressão alveolar de oxigênio – PAO ₂ (mmHg), diferença alvéolo-arterial de oxigênio – D(A-a)O ₂ (mmHg), oferta de oxigênio - DO ₂ (mL/min), índice da oferta de oxigênio - IDO ₂ (mL/min/m ²), consumo de oxigênio – VO ₂ (mL/min), índice de consumo de oxigênio – IVO ₂ (mL/min/m ²) e índice de extração de oxigênio – IEO ₂ (%) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	69
Tabela 5 - Valores médios do potencial hidrogeniônico no sangue arterial e sangue venoso misto – pH art e pH ven; pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue arterial e sangue venoso misto – PaO ₂ e PvO ₂ , pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) no sangue arterial e sangue venoso misto PaCO ₂ e PvCO ₂ ; saturação de oxigênio (%) no sangue arterial e sangue venoso	

misto – SaO ₂ e SvO ₂ ; íon bicarbonato (mmol/L) no sangue arterial e sangue venoso misto – HCO ₃ ⁻ art e HCO ₃ ⁻ ven; e excesso de base (mmol/L) no sangue arterial e sangue venoso misto – EB art e EB ven, de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	78
Tabela 6 - Valores médios da temperatura corporal central (°C) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	83
Tabela 7 - Valores médios da glicemia (mg/dL) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	84
Tabela 8 - Número de animais e frequência (%) de ocorrências durante o período experimental de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	85

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação gráfica dos valores médios do período de latência, tempo entre aplicação do antagonista e posição quadrupedal e total reversão dos efeitos sedativos dos agonistas alfa 2 adrenérgicos (min) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015 51
- Figura 2 - Representação gráfica das médias dos escores de sedação de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015..... 52
- Figura 3 – Representação gráfica dos valores médios da frequência (bat/min) e débito cardíaco (L/min) e pressão arterial média (mmHg) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015..... 60
- Figura 4 - Representação gráfica dos valores médios da pressão venosa central, pressão de artéria pulmonar e pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015..... 61
- Figura 5 - Representação gráfica dos valores médios do índice cardíaco (L/min/m²), volume e índice sistólico (mL/bat e mL/bat/m²) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015..... 62
- Figura 6 - Representação gráfica dos valores médios da resistência vascular sistêmica (dina.seg.cm⁻⁵), índice de resistência vascular sistêmica (dina.seg.cm⁻⁵/m²) e resistência vascular pulmonar (dina.seg.cm⁻⁵) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015..... 63

Figura 7 -	Representação gráfica dos valores médios do índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$), trabalho e índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m e $\text{g.m}/\text{m}^2$) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	64
Figura 8 -	Representação gráfica dos valores médios de frequência respiratória (rpm), conteúdo de oxigênio no sangue arterial e no sangue venoso misto (mL/dL) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	70
Figura 9 -	Representação gráfica dos valores médios de pressão alveolar de oxigênio (mmHg), diferença alvéolo-arterial de oxigênio (mmHg) e da oferta de oxigênio (mL/min) em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	71
Figura 10 -	Representação gráfica dos valores médios do índice da oferta de oxigênio ($\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$), consumo de oxigênio (mL/min) e índice de consumo de oxigênio ($\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$) em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	72
Figura 11 -	Representação gráfica dos valores médios do índice de extração de oxigênio (%) em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	73
Figura 12 -	Representação gráfica dos valores médios do potencial hidrogeniônico no sangue arterial e sangue venoso misto e pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue arterial de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	79
Figura 13 -	Representação gráfica dos valores médios da pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue venoso misto, pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) no sangue arterial e no sangue	

venoso misto de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	80
Figura 14 - Representação gráfica dos valores médios do íon bicarbonato (mmol/L) no sangue arterial e no sangue venoso misto e saturação de oxigênio (%) no sangue arterial de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	81
Figura 15 - Representação gráfica dos valores médios da saturação de oxigênio (%) no sangue venoso misto, excesso de base (mmol/L) no sangue arterial e sangue venoso misto de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015	82
Figura 16 - Representação gráfica dos valores médios da temperatura corporal central (°C) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	83
Figura 17 - Representação gráfica dos valores médios da glicemia (mg/dL) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo, 2014/2015.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	análise de variância
Art	arterial
bat/min	batimento por minuto
BE	excesso de base
bpm	batimentos cardíacos por minuto
CaO ₂	conteúdo arterial de oxigênio
cm	centímetro
cmH ₂ O	centímetros de água
CO ₂	dióxido de carbono
CvO ₂	conteúdo venoso misto de oxigênio
D(A-a)O ₂	diferença alvéolo-arterial de oxigênio
DC	débito cardíaco
DEX	dexmedetomidina
dina.seg.cm ⁻⁵	dina vezes segundo por centímetro elevado à quinta potência
dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²	dina vezes segundo por centímetro elevado à quinta potência por metro quadrado
DO ₂	oferta de oxigênio
ECG	eletrocardiograma
ETCO ₂	concentração de dióxido de carbono no final da expiração
F	french
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
G	gauge
g.m	grama vezes metro
g.m/m ²	grama vezes metro por metro quadrado
Hba	hemoglobina do sangue arterial
Hbv	hemoglobina do sangue venoso misto
HCO ₃ ⁻	íon bicarbonato
IC	índice cardíaco
IDO ₂	índice da oferta de oxigênio
IEO ₂	índice de extração de oxigênio
IM	intramuscular

IRVP	índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	índice de resistência vascular sistêmica
IS	índice sistólico
ITSVE	índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo
IV	intravenoso
IVO ₂	índice de consumo de oxigênio
L	litro
L/bat	litro por batimento cardíaco
L/min	litro por minuto
L/min/m ²	litro por minuto por metro quadrado
m ²	metro quadrado
μg	micrograma
μg/kg	micrograma por quilograma
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/kg	miligrama por quilograma
min	minuto
mL	mililitro
mL/bat	mililitro por batimento
mL/bat/m ²	mililitro por batimento por metro quadrado
mL/dL	mililitro por decilitro
mL/kg	mililitro por quilograma
mL/min	mililitro por minuto
mL/min/m ²	mililitro por minuto por metro quadrado
mmHg	milímetro de mercúrio
mmol/L	milimol por litro
O ₂	oxigênio
p	nível de significância
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAO ₂	pressão alveolar de oxigênio
PAP	pressão média da artéria pulmonar
PAS	pressão arterial sistólica

PoAP	pressão de oclusão da artéria pulmonar
pH	potencial hidrogeniônico
PVC	pressão venosa central
PvCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto
PvO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto
rpm	respiração por minuto
RVS	resistência vascular sistêmica
RVP	resistência vascular pulmonar
SaO ₂	saturação de oxigênio no sangue arterial
SC	superfície corpórea
SNC	sistema nervoso central
SvO ₂	saturação de oxigênio no sangue venoso misto
T °C	temperatura corpórea
TSVE	trabalho sistólico do ventrículo esquerdo
Ven	venoso
VO ₂	consumo de oxigênio
VS	volume sistólico
XILA	xilazina

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
°C	graus Celsius
/	por
±	mais ou menos
>	maior que
<	menor que
≤	menor ou igual a
=	igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	26
2.1	XILAZINA	28
2.2	DEXMEDETOMIDINA	32
2.3	ANTAGONISTAS ALFA 2 ADRENÉRGICOS EM OVINOS	34
3	OBJETIVOS	38
4	MATERIAL E MÉTODO	39
4.1	ANIMAIS	39
4.2	FÁRMACOS	39
4.3	AVALIAÇÃO DA ANESTESIA	40
4.3.1	Frequência cardíaca (FC)	40
4.3.2	Pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAD e PAM).....	40
4.3.3	Avaliação hemodinâmica	40
4.3.4	Variáveis calculadas.....	41
4.3.5	Frequência respiratória (FR).....	43
4.3.6	Avaliação dos gases inspirados e expirados.....	43
4.3.7	Temperatura corpórea (T°).....	44
4.3.8	Avaliação hemogasométrica	44
4.3.9	Avaliação da glicemia.....	44
4.3.10	Avaliação da sedação.....	45
4.3.11	Período de latência	46
4.3.12	Período de recuperação	46
4.3.13	Ocorrências	46
4.4	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	46
4.4.1	Primeira etapa – animal em posição quadrupedal – Instrumentação para determinação de parâmetros hemodinâmicos	47
4.4.2	Segunda etapa – animal submetido à sedação.....	48
4.4.3	Análise estatística	49

5	RESULTADOS.....	50
5.1	PESO, INDUÇÃO E INSTRUMENTAÇÃO DOS ANIMAIS	50
5.2	PERÍODO DE LATÊNCIA, TEMPO ENTRE APLICAÇÃO DO ANTAGONISTA E POSIÇÃO QUADRUPEDAL E TOTAL REVERSÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DO AGONISTA ALFA 2 ADRENÉRGICO	50
5.3	SEDAÇÃO	52
5.4	AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA	53
5.4.1	Frequência Cardíaca.....	53
5.4.2	Débito Cardíaco	53
5.4.3	Pressão Arterial Média	54
5.4.4	Pressão Venosa Central.....	54
5.4.5	Pressão de Artéria Pulmonar.....	54
5.4.6	Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar	55
5.4.7	Índice Cardíaco	55
5.4.8	Volume Sistólico.....	55
5.4.9	Índice Sistólico	56
5.4.10	Resistência Vascular Sistêmica	56
5.4.11	Índice de Resistência Vascular Sistêmica.....	56
5.4.12	Resistência Vascular Pulmonar	57
5.4.13	Índice de Resistência Vascular Pulmonar	57
5.4.14	Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo	57
5.4.15	Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo	58
5.5	ÍNDICES DE VENTILAÇÃO E OXIGENAÇÃO	65
5.5.1	Frequência Respiratória.....	65
5.5.2	Conteúdo Arterial de Oxigênio	65
5.5.3	Conteúdo Venoso Misto de Oxigênio	65
5.5.4	Pressão Alveolar de Oxigênio	66
5.5.5	Diferença Alvéolo–Arterial de Oxigênio.....	66
5.5.6	Oferta de Oxigênio.....	66
5.5.7	Índice da Oferta de Oxigênio	67
5.5.8	Consumo de Oxigênio.....	67
5.5.9	Índice de Consumo de Oxigênio	68

5.5.10	Índice de Extração de Oxigênio.....	68
5.6	AVALIAÇÃO HEMOGASOMÉTRICA	73
5.6.1	Potencial Hidrogeniônico no Sangue Arterial	73
5.6.2	Potencial Hidrogeniônico no Sangue Venoso Misto	74
5.6.3	Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial	74
5.6.4	Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Venoso Misto	74
5.6.5	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial	75
5.6.6	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Venoso Misto.....	75
5.6.7	Íon Bicarbonato no Sangue Arterial.....	75
5.6.8	Íon Bicarbonato no Sangue Venoso Misto	76
5.6.9	Saturação de Oxigênio no Sangue Arterial	76
5.6.10	Saturação de Oxigênio no Sangue Venoso Misto	76
5.6.11	Excesso de Base no Sangue Arterial.....	77
5.6.12	Excesso de Base no Sangue Venoso Misto	77
5.7	TEMPERATURA CORPORAL CENTRAL	83
5.8	GLICEMIA	84
5.9	OCORRÊNCIAS DURANTE PERÍODO EXPERIMENTAL	85
6	DISCUSSÃO	86
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	96
8	CONCLUSÕES	98
	REFERÊNCIAS.....	99
	APÊNDICES	111

1 INTRODUÇÃO

A espécie ovina, que tem sido um importante objeto de investigação para estudos das funções fisiológicas e para a produção animal nos últimos 40 anos, é considerada como uma das espécies não-humana e não-roedora mais estudadas na atualidade. Existem várias razões que fazem da espécie ovina um excelente modelo experimental. Seu tamanho e peso corporal aproximam-se do tamanho e peso de um ser humano, e são capazes de se adaptar rapidamente às situações laboratoriais. No geral, possuem uma natureza plácida e se relacionam de forma positiva com os manipuladores e experimentadores, o que viabiliza a investigação experimental em animais conscientes, sem estresse (ADAMS; MCKINLEY, 2009).

O rebanho de ovinos no Brasil é superior a 17,5 milhões de cabeças (IBGE, 2014), distribuídos em animais destinados à produção de leite, carne ou para experimentação. Diariamente muitos desses animais necessitam ser submetidos a procedimentos clínicos ou clínico-cirúrgicos nos quais se fazem necessário o emprego de analgésicos ou sedativos, associados, na maioria das vezes, à anestesia local ou regional. O sedativo mais utilizado em pequenos e grandes ruminantes é o cloridrato de xilazina, agonista alfa 2 adrenérgico de primeira geração, com moderada seletividade a receptores alfa 2, e que tem uso contínuo na medicina veterinária desde o fim da década de 1960. A xilazina já foi e ainda é muito estudada nas espécies domésticas, entretanto, não existem muitos dados sobre a influência deste alfa 2 adrenérgico no comportamento hemodinâmico em ovinos conscientes em posição quadrupedal.

Na década de 1990 foi desenvolvida o cloridrato de dexmedetomidina, que é um agonista alfa 2 adrenérgico de última geração, 10 vezes mais seletivo que a xilazina. A dexmedetomidina já tem seu uso consagrado na medicina e está, aos poucos, sendo introduzida na rotina clínica-cirúrgica de pequenos animais. Nas demais espécies domésticas têm sido empregada principalmente de forma experimental, o que justificaria uma análise clínica na espécie ovina.

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos sedativos, ventilatórios e hemodinâmicos entre dois agonistas alfa 2 adrenérgicos,

xilazina e dexmedetomidina em ovinos, seguido de reversão pelo antagonista alfa 2 adrenérgico, atipamezole.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O primeiro agonista alfa 2 adrenérgico foi sintetizado na década de 1960 para ser utilizado como um descongestionante nasal. O primeiro emprego da nova substância, conhecida como clonidina, mostrou efeitos colaterais inesperados, com sedação por 24 horas e sintomas de depressão cardiovascular intensa. Testes subsequentes levaram à introdução da clonidina como um fármaco anti-hipertensivo em 1966. Ao longo dos anos, a clonidina ganhou aceitação como um poderoso terapêutico, não só para a hipertensão, mas também para o controle de uso de álcool e drogas, como medicação adjuvante para isquemia do miocárdio, para a dor e anestesia intratecal (TAMSEN; GORDH, 1984).

A utilização de agonistas alfa 2 adrenérgicos na anestesia não é novidade, e são os sedativos mais empregados em medicina veterinária. Não são irritantes aos tecidos, possibilitando administração por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Facilitam a contenção dos animais para pequenos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos e reduzem a dose de agentes anestésicos injetáveis ou inalatórios (SHAH; DING; HU, 2014). Induzem sedação, analgesia e relaxamento muscular consistentes, dependentes da dose utilizada. Os fármacos comumente empregados incluem xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina. Esses fármacos podem ter seus efeitos revertidos de forma confiável, na maioria das espécies, com a administração de antagonistas específicos (LEMKE, 2013; RANKIN, 2015).

Quando há estimulação dos receptores alfa 2 adrenérgicos, a liberação de noradrenalina (NA) é inibida, tanto central como periféricamente, diminuindo a excitação do sistema nervoso central (SNC) e com isso induzindo a antinocicepção, sedação e inibição do tônus simpático, podendo levar à hipotensão e bradicardia (CHUI et al., 1995; PADDLEFORD; HARVEY, 1999).

A bradicardia após administração de agonistas alfa 2 adrenérgicos pode ocorrer por meio de dois mecanismos: aumento do tônus vagal por reflexo de barorreceptores após um aumento inicial da pressão arterial em consequência da ativação pós sináptica de receptores alfa 2 na musculatura lisa vascular (ANTONACCIO; ROBSON; KERWIN, 1973; SCHEININ; MacDONALD, 1989;

MORAIS; MUIR, 1995; ALIBHAI et al., 1996), e outro por ação simpatolítica central, que reduz a ação cronotrópica positiva do coração (UNNERSTALL; KOPAJTIC; KUHAR, 1984; SAVOLA et al., 1986).

Os receptores alfa 2 adrenérgicos estão distribuídos por todo o corpo, no tecido neural, na maioria dos órgãos, e extra-sinapticamente no tecido vascular e plaquetas. Esta ampla distribuição resulta em uma variedade de efeitos indesejáveis quando se emprega um agonista alfa 2 adrenérgico para sedação e/ou analgesia. Uma variedade de subtipos de receptores alfa 2 adrenérgicos foram identificados usando-se técnicas moleculares. Atualmente quatro subtipos são descritos: os receptores alfa 2A, que estão localizados no córtex e tronco cerebral, medeiam a sedação e analgesia supra-espinhal, além de bradicardia e hipotensão mediada centralmente; os receptores alfa 2B, que estão localizados na medula espinhal e endotélio vascular, cuja estimulação resulta em analgesia medular, vasoconstrição com aumento da resistência vascular inicial e bradicardia reflexa; os receptores alfa 2C estão localizados na medula espinhal, modulando a analgesia medular e possivelmente a termorregulação (KATZUNG, 2004). O receptor alfa 2 subtipo 2D, (LANIER et al., 1988) identificado na glândula pineal de bovinos e glândulas submaxilares de ratos, é considerado como um homólogo do receptor alfa 2A adrenérgico humano nas demais espécies animais (BLAXALL; HECK; BYLUND, 1993).

Os agonistas alfa 2 adrenérgicos, que atualmente são utilizados clinicamente, também causam algum impacto nos receptores alfa 1 adrenérgicos. A estimulação dos receptores alfa 1 adrenérgicos resultam tipicamente em excitação e aumento da atividade motora nos animais. Quanto menos seletivo para receptores alfa 2 adrenérgicos o fármaco for, teoricamente maior rigidez e excitação paradoxal poderão ser notadas. Esses comportamentos também podem ser verificados após a administração de doses excessivamente altas de agonistas alfa 2 adrenérgicos menos seletivos, e após injeção arterial accidental. A xilazina é, entre os fármacos usados atualmente, a menos específica, com relação receptores adrenérgicos alfa 2:alfa 1 de 160:1, enquanto a clonidina tem 220:1, a detomidina 260:1, romifidina 340:1; medetomidina e dexmedetomidina 1620:1 (RANKIN, 2015).

2.1 XILAZINA

A xilazina foi desenvolvida em 1962 pela Bayer AG, Leverkusen - Alemanha, para uso como agente anti-hipertensivo. Durante estudos clínicos em pessoas, constatou-se que a mesma causava efeito depressor do SNC, sendo subsequentemente introduzido para uso veterinário como sedativo, analgésico e relaxante muscular (GREENE; THURMON, 1988). Foi o primeiro agonista alfa 2 adrenérgico a ser utilizado como sedativo e analgésico em veterinária (CLARKE; HALL, 1969), tendo os primeiros registros de suas ações e usos em animais relatados no final dos anos 1960 e início dos anos 1970 (CLARKE; HALL, 1969; ANTONACCIO; ROBSON; KERWIN, 1973). A xilazina vem sendo empregada tanto em pequenos como em grandes animais desde então; a detomidina há quase três décadas é utilizada em equinos (CLARKE; TAYLOR, 1986; WAGNER; MUIR, 1991); a medetomidina há duas décadas tem sido utilizada em pequenos animais e em ovinos (CAULKETT; DUKE; CRIBB, 1996; CULLEN, 1996; AMBRISKO; HIKASA, 2002) enquanto a dexmedetomidina começou a ser inserida na prática da medicina veterinária desde o fim da década de 1990 (KASTNER et al., 2000; KASTNER et al., 2001a).

A xilazina é 10 a 20 vezes mais potente em ruminantes que em outras espécies (GARCIA-VILLAR et al., 1981) e é, ainda hoje, amplamente utilizada para promover sedação e, em doses mais elevadas, promover contenção de ruminantes (sedação intensa e decúbito). Nota-se alguma variação na resposta dos agonistas alfa 2 adrenérgicos entre espécies e dentro de uma mesma espécie (GREENE; THURMON, 1988). Os caprinos parecem ser mais sensíveis à xilazina que ovinos enquanto bovinos parecem ter sensibilidade intermediária quando comparado com essas duas espécies (GRAY; McDONELL, 1986; TAYLOR, 1991; CARROLL; HARTSFIELD, 1996).

Em ovinos, a administração de xilazina na dose de 1,0 mg/kg pela via intramuscular leva 14,68 minutos para atingir a concentração plasmática máxima e tem uma meia-vida terminal curta, de 22,36 minutos, sendo rapidamente eliminada do plasma após administração (GARCIA-VILLAR et al., 1981). Induz sedação e depressão do SNC dose-dependente em ovinos. Em ovelhas adultas e cordeiros, a administração de 0,05 mg/kg de xilazina pela via intramuscular promoveu sinais

mínimos de redução do estado de alerta (MITCHELL; WILLIAMS, 1976; LUDBROOK et al., 1995; GRANT; UPTON, 2001). Empregando dose de 0,1 mg/kg por via intravenosa, De Carvalho et al. (2016) observaram sedação leve, com o carneiro em posição quadrupedal e cabeça moderadamente abaixada. Da mesma forma, sedação sem decúbito foi perceptível 10 minutos após a administração de xilazina 0,1 mg/kg pela via intramuscular (SHOKRY; MORAD; KHALIL, 1976). Quando empregada na dose de 0,3 mg/kg pela via intramuscular, o decúbito ocorreu em 15 minutos (SHOKRY; MORAD; KHALIL, 1976), enquanto a administração intravenosa de 0,3 mg/kg em ovelhas adultas promoveu decúbito em 3 minutos, com duração de 54 minutos (HSU et al., 1989). Entretanto, após a administração intravenosa de xilazina na dose de 0,4 mg/kg, ovelhas adultas ficaram em decúbito durante 41 minutos, seguido por 34 minutos com a cabeça abaixada (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987).

Grant, Upton e Kuchel (1996) testaram os efeitos analgésicos da xilazina em carneiros nas doses de 0,05, 0,1 e 0,2 mg/kg pela via intramuscular, e observaram menor período de latência e maior magnitude de efeitos com as doses mais altas, confirmando a dose-dependência. A depressão cardiovascular também é dose-dependente; entretanto esses efeitos se apresentam em menor magnitude após aplicação intramuscular, com relação à via intravenosa (DOHERTY et al., 1986).

A administração intravenosa induz período breve de hipertensão e bradicardia reflexa, seguido por diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial um pouco mais prolongada. Na maioria das espécies, o débito cardíaco é reduzido ao redor de 30 a 50% e a pressão arterial de 20 a 30 % (CLARKE; HALL, 1969; AZIZ; CARLYLE, 1978; LEMKE, 2013; MOOLCHAND et al., 2015). Em contraste com os efeitos cardiovasculares observados após a injeção intravenosa, o incremento da pressão arterial e da resistência vascular não são tão intensos após a administração intramuscular da xilazina (DOHERTY et al., 1986; KASTNER et al., 2000, 2001a; GRANT; UPTON, 2001; KASTNER; KUTTER; BETTSCHART-WOLFENBERGER, 2005).

A resposta hiperglicêmica aos agonistas alfa 2 adrenérgicos em várias espécies está bem documentada. É causada pela estimulação dos receptores alfa 2 adrenérgicos nas células-beta no pâncreas, resultando na inibição da liberação de insulina (HSU; HUMMEL, 1981; ABDEL el MOTAL; SHARP, 1985; OSMAN; NICHOLSON, 1991). Como efeito resultante dessa estimulação há, após o uso de xilazina, hipoinsulinemia e hiperglicemia em bovinos e ovelhas (SYMONDS, 1976;

SYMONDS; MALLISON, 1978; EICHNER; PRIOR; KVASNICKA, 1979; BROCKMAN, 1981; MUGGABERG; BROCKMAN, 1982).

A hipoxemia e a hipercapnia são efeitos colaterais comuns da xilazina em animais domésticos (HOPKINS, 1972; RAPTOPOULOS; WEAVER, 1984; TAYLOR, 1991), sendo que os ovinos ainda possuem o risco de desenvolvimento de edema pulmonar (UGGLA; LINDQVIST, 1983).

Os efeitos cardiopulmonares da xilazina foram inicialmente estudados em ovinos durante a década de 1980 (DOHERTY et al., 1986). Houve depressão respiratória após aplicação de 0,15 mg/kg de xilazina por via intravenosa, com mudanças significativas na frequência e ritmo respiratórios. Os animais inicialmente ficaram em apneia e, em seguida, desenvolveram um padrão de respiração rápida e superficial, e tornaram-se cianóticos e hipoxêmicos (valores da PaO_2 entre 30-50 mm Hg), apesar dos valores da PaCO_2 não aumentarem significativamente. Em contrapartida, De Carvalho et al. (2016), empregando 0,1 mg/kg de xilazina por via intravenosa, não observaram mudanças significativas nos valores de PaO_2 e PaCO_2 em carneiros.

Em contrapartida, carneiros tratados com 0,05 mg/kg de xilazina por via intravenosa, dose mais baixa do que aquelas que causam sedação clínica, apresentaram diminuição significativa dos valores da PaO_2 e aumento das pressões das vias aéreas por até 60 minutos (NOLAN; LIVINGSTON; WATERMAN, 1986). Estes efeitos hipoxêmicos foram mediados pelos receptores alfa 2 e não pelos receptores alfa 1 adrenérgicos. O pré-tratamento com idazoxan (antagonista alfa 2 adrenérgico específico) aboliu o efeito hipoxêmico, ao passo que o pré-tratamento com prazosin (antagonista alfa 1 adrenérgico específico) não o fez. Não foram observadas alterações na pressão das vias aéreas quando os agonistas foram administrados diretamente no fluido cerebrospinal. Este estudo concluiu que os efeitos hipoxêmicos dos agonistas alfa 2 adrenérgicos em ovelhas foram mediados por receptores alfa 2 adrenérgicos periféricos e não centrais, e o agravamento da relação ventilação-perfusão pulmonar provavelmente causou hipoxemia a partir da constrição das vias aéreas ou de mudanças na circulação pulmonar. Os autores também concluíram que o aumento na pressão de insuflação pulmonar após a administração de xilazina (enquanto os ovinos estavam em ventilação com pressão positiva intermitente) sugeriam uma mudança do parênquima pulmonar, tal como edema pulmonar.

O decúbito em animais de grande porte pode causar hipoxemia por meio da diminuição do volume pulmonar, da ventilação e da relação ventilação-perfusão (STEFFEY, 1986). Para minimizar esses efeitos, Celly et al. (1997a) testaram quatro agonistas alfa 2 adrenérgicos (xilazina, romifidina, detomidina e medetomidina) em ovinos que foram mantidos em posição esternal em uma caixa especial de contenção para impedir que se posicionassem em decúbito lateral. As frequências respiratórias e pressões pulmonares aumentaram, e os valores da PaO_2 diminuíram significativamente (para 30-40 mmHg) dentro de 2 min após a administração intravenosa dos fármacos, e os efeitos duraram mais de 60 min. Os valores de $PaCO_2$ não alteraram. O pré-tratamento com antagonistas alfa 2 adrenérgicos preveniram a hipoxemia, enquanto a administração desses antagonistas vinte minutos após a administração do agonista reverteu a sedação, mas não a hipoxemia. A hipoxemia em carneiros, portanto, não foi causada por hipoventilação ou mudanças na posição corporal. O aumento da pressão pulmonar foi provavelmente originário do parênquima pulmonar, e coincidiu com o aumento da fração de *shunt*, que suspeita-se resultar do desenvolvimento de edema pulmonar (CELLY et al., 1997a).

Outro estudo demonstrou o mecanismo que deflagra a hipoxemia após emprego de agonistas alfa 2 adrenérgicos em ovinos (CELLY et al., 1999). Este estudo afirma que as espécies que manifestam uma resposta hipoxêmica aos agonistas alfa 2 adrenérgicos (ruminantes, mas não equinos ou cães) têm uma população única de macrófagos chamados macrófagos pulmonares intravasculares (PIMs, do inglês *Pulmonary Intravascular Macrophages*). Estes PIMs podem estar envolvidos na cadeia de eventos que levam às alterações na relação ventilação-perfusão e à angústia respiratória em ovinos (CELLY et al., 1999).

Vários graus de hipoxemia têm sido descritos em associação com todos os agonistas alfa 2 adrenérgicos em ovinos conscientes ou anestesiados, mas parece ser menos marcante em animais jovens (KO; McGRATH, 1995). Os agonistas alfa 2 adrenérgicos em ovinos levam a mudanças significativas no mecanismo respiratório dentro de dois a três minutos após a administração do fármaco por via intravenosa (CELLY et al., 1997a,b; KASTNER et al., 2001b; KASTNER; KUTTER; BETTSCHART-WOLFENBERGER, 2005; KASTNER et al., 2007a), e se instalado por mais de 10 minutos, não é possível a reversão por meio de administração de antagonistas (KO; McGRATH, 1995; TALKE et al., 2000) sugerindo que o responsável pela permanência da hipoxemia são as mudanças morfológicas irreversíveis, tais

como edema intersticial e alveolar e ruptura de capilares (BACON et al., 1998; CELLY et al., 1999).

Estes estudos sugerem que os agonistas alfa 2 adrenérgicos afetam profundamente a fisiologia e mecânica pulmonar em ovinos. Estes efeitos transitórios dose-dependentes, parecem ser bem tolerados por animais saudáveis. No entanto, em pacientes comprometidos estas alterações podem não ser bem toleradas, e o grau de hemorragia pulmonar, edema e hipoxemia pode ser fatal (KASTNER, 2006).

2.2 DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina foi aprovada pela FDA no final de 1999 para utilização em seres humanos como uma medicação de curta duração para analgesia e sedação na unidade de terapia intensiva (UTI). Suas propriedades únicas a tornam apta para sedação e analgesia durante todo o período perioperatório. As suas aplicações como medicação pré-anestésica bem como adjuvante anestésico para anestesia geral e regional e como sedativo e analgésico pós-operatório são semelhantes aos dos benzodiazepínicos, mas um olhar mais acurado revela que o agonista alfa 2 adrenérgico tem efeitos secundários mais benéficos (GERTLER et al., 2001).

O agonista alfa 2 adrenérgico dexmedetomidina é o enantiômero óptico ativo isolado a partir do composto racêmico medetomidina. Embora os agonistas alfa 2 adrenérgicos estejam sendo utilizados em anestesia veterinária desde o final dos anos 1960, o desenvolvimento de dexmedetomidina na década de 1990 levou a um interesse renovado na utilização perioperatória de agonistas alfa 2 adrenérgicos também em seres humanos (PARIS; TONNER, 2005).

A dexmedetomidina promove sedação e potencializa a ação de agentes anestésicos e analgésicos (KASTNER et al., 2001b). Os efeitos sedativos deste agonista alfa 2 adrenérgico em ovinos parecem variar, uma vez que Raekallio, Honkavaara e Vainio (2010) relataram que carneiros apresentaram sedação intensa com 5,0 µg/kg de dexmedetomidina por via intravenosa, enquanto que Borges et al.

(2016 no prelo)¹ descrevem que carneiros que receberam a mesma dose tiveram, em média, grau de sedação moderado.

Kastner et al. (2001b), comparando a medetomidina e a dexmedetomidina como medicação pré-anestésica para anestesia com isoflurano em cirurgias ortopédicas em ovelhas, concluíram que a dexmedetomidina na dose de 5,0 µg/kg e a medetomidina na dose de 10,0 µg/kg por via intravenosa têm o mesmo efeito na exigência de isoflurano, indicando existir uma relação de equipotência.

Em outro estudo realizado por Kastner, Kutter e Bettschart-Wolfensberger (2005) em carneiros anestesiados com sevoflurano, a dexmedetomidina administrada na dose de 2,0 µg/kg pela via intravenosa induziu redução transitória dos valores da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC) e aumento de curta duração seguido por diminuição significativa durante 90 minutos dos valores da pressão arterial média (PAM) e da resistência vascular sistêmica (RVS). Os valores da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) tiveram redução significativa, acompanhada de prolongada diminuição na complacência pulmonar e aumento significativo na resistência das vias aéreas, do *shunt* pulmonar e espaço morto alveolar.

Seis carneiros sedados com 5,0 µg/kg de dexmedetomidina pela via intravenosa apresentaram diminuição da FC e manutenção dos valores basais da PAM. Apesar da frequência respiratória (FR) ter se mantido estável, houve diminuição da PaO₂ e aumento dos valores da PaCO₂. Observou-se também alcalemia e aumento da concentração do íon bicarbonato (HCO₃⁻) no sangue arterial (BORGES et al., 2016 no prelo)².

Kastner et al. (2007a) aplicaram 2,0 µg/kg de dexmedetomidina pela via intravenosa em ovinos anestesiados com sevoflurano, e avaliaram a densidade pulmonar por meio de tomografia computadorizada aos dois, 10 e 30 minutos após aplicação, e duas semanas depois, esses mesmos animais foram eutanasiados após três e 10 minutos da aplicação da mesma dose de dexmedetomidina da fase anterior. Evidências histológicas de congestão capilar difusa e edema alveolar surgiram

^{1,2} BORGES, L. P. B.; NISHIMURA, L. T.; DE CARVALHO, L. L.; CEREJO, S. A.; AUCKBURALLY, A.; MATTOS-JUNIOR, E. Behavioral and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine alone and in combination with butorphanol, methadone, morphine or tramadol in conscious sheep. **Vet Anaesth Analg**, v. 43, 2016. No prelo.

imediatamente após a aplicação da dexmedetomidina. Por meio da tomografia computadorizada foi observado aumento na densidade pulmonar consistente com congestão e formação de edema. A densidade máxima ocorreu entre 9 e 12 minutos após aplicação da dexmedetomidina, sendo que após 30 minutos já era possível observar a regressão do quadro; entretanto, histologicamente, edema alveolar eosinofílico e hemorragia alveolar ainda estavam presentes. Extravasamento de fluido rico em proteínas e eritrócitos para os alvéolos, que indica perda de integridade capilar e alveolar, estava presente em 10 e 30 min após a dexmedetomidina (KASTNER et al., 2007a).

Estes achados apoiam a tese do estresse hidrostático como causa básica do edema pulmonar induzido por agonista alfa 2 adrenérgico em ovinos (KASTNER et al., 2007a). A aplicação intramuscular parece diminuir os efeitos hipoxêmicos causados quando da aplicação de agonistas alfa 2 adrenérgicos por via intravenosa (DOHERTY et al., 1986; KASTNER et al., 2000; GRANT; UPTON, 2001).

2.3 ANTAGONISTAS ALFA 2 ADRENÉRGICOS EM OVINOS

Os antagonistas alfa 2 adrenérgicos ioimbina, atipamezole e tolazolina são utilizados na veterinária como agentes reversores dos efeitos sedativos e hipnóticos dos agonistas alfa 2 adrenérgicos. A tolazolina é um antagonista do receptor alfa relativamente não seletivo. A taxa de ligação do receptor (alfa 2:alfa 1) para ioimbina e atipamezole são 40:1 e 8526:1, respectivamente. O atipamezole é 200 a 300 vezes mais seletivo para o receptor alfa 2 que a ioimbina e não tem nenhum efeito em receptores beta-adrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, histaminérgicos, muscarínicos, opiáceos, ácido gama-aminobutírico (GABA), ou benzodiazepínicos (VIRTANEN; SAVOLA; SAANO, 1989). A tolazolina e a ioimbina são usadas para reverter os efeitos da xilazina em cães, gatos, ruminantes, incluindo ovinos e várias espécies exóticas (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987; GREENE; THURMON, 1988; GROSS; TRANQUILLI, 1989); entretanto, comparada com a tolazolina, a ioimbina, em carneiros, foi menos eficiente para reverter a taquipneia e foi ineficaz para reverter a redução dos valores da PaO_2 causada pela xilazina (HSU et al., 1989), além de ser

menos efetiva para reverter o decúbito causado pela xilazina (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987).

Doherty et al. (1986) testaram a ioimbina para antagonizar os efeitos da xilazina em ovelhas posicionadas em decúbito lateral, e Hsu, Schaffer e Hanson (1987) compararam os efeitos da ioimbina e da tolazolina como reversores da depressão do SNC, bradicardia e taquipneia causadas pela xilazina em ovinos, e em ambos estudos não obtiveram reversão significativa desses parâmetros nos animais tratados.

Em outro estudo, desta vez em bezerros, foram testadas três doses de atipamezole (3, 10 e 30µg/kg) por via intravenosa para reverter os efeitos de 0,3 mg/kg de xilazina administradas também por via intravenosa. A dose de 30µg/kg de atipamezole foi a única capaz de reverter a bradicardia induzida pela xilazina (THOMPSON; KERSTING; HSU, 1991).

Foram testados o atipamezole (30 ou 60µg/kg, IV) e a ioimbina (1,0mg/kg, IV) em cordeiros sedados com 30µg/kg de medetomidina por via intravenosa, e ambos antagonistas foram capazes de reverter a taquipneia induzida por este agonista alfa 2 adrenérgico, promovendo melhoras significativas nos valores de PaCO₂, mas não tanto nos índices de PaO₂ (KO; McGRATH, 1995). Ainda neste estudo, os cordeiros que receberam atipamezole conseguiram andar sem auxílio em menos de três minutos após a aplicação, enquanto os que receberam ioimbina não foram capazes de andar sem ajuda antes dos 15 minutos.

Houve aumento da concentração plasmática de medetomidina (40µg/kg via IV) em carneiros cinco minutos após aplicação intravenosa de atipamezole (200µg/kg), voltando aos valores da concentração pré-atipamezole em 25 a 45 minutos. A medetomidina, quando seguida de aplicação de solução salina, foi detectada até 105 minutos depois, enquanto que a medetomidina seguida do atipamezole teve concentrações detectáveis até 135 minutos após administração do antagonista. Isto pode ser explicado pela eficácia do atipamezole em deslocar a medetomidina dos tecidos para o plasma, tornando-a disponível para os órgãos de eliminação. Na ausência do atipamezole, a eliminação da medetomidina dos tecidos periféricos profundos seria bem mais lenta (RANHEIM et al., 2000a).

Embora aumente a concentração plasmática da medetomidina, o atipamezole reduziu significativamente sua meia-vida em ovinos (RANHEIM et al., 2000a). Efeitos semelhantes do atipamezole nos parâmetros farmacocinéticos da medetomidina também foram descritos em cães (SALONEN et al., 1995), quando o atipamezole foi

aplicado por via intramuscular 30 minutos após a medetomidina, resultando num aumento da depuração da medetomidina. Isto foi explicado pela restauração do fluxo sanguíneo hepático após aumento do débito cardíaco, aumentando desse modo a biotransformação da medetomidina que é controlada pelo fluxo de sangue hepático.

Ranheim et al. (2000b) estudaram os efeitos de 40µg/kg de medetomidina seguida de 200µg/kg de atipamezole ou solução salina após 60 minutos, na concentração plasmática de glicose, cortisol e catecolaminas em vacas lactantes, bezerros e ovelhas. Em ambos, bovinos e ovinos, a medetomidina induziu uma marcada hiperglicemia estatisticamente significativa. Nos bezerros e nas vacas leiteiras, os valores máximos foram atingidos aos 120 e 105 minutos após a aplicação da medetomidina, respectivamente. Nas ovelhas, após elevação inicial, a glicose plasmática se estabilizou aos 105 minutos, havendo um segundo aumento depois desse período, atingindo os níveis mais altos aos 240 min. O atipamezole claramente antagonizou o efeito hiperglicemiante da medetomidina em bezerros e vacas, contudo, nos ovinos o antagonista não reduziu a hiperglicemia na mesma proporção, mas impediu o segundo aumento da glicose plasmática que foi observado com a administração de solução salina após a medetomidina.

Granholm et al. (2007) reverteram as doses intravenosas e intramusculares de dexmedetomidina e medetomidina em cães com atipamezole por via intramuscular, nas doses de 150µg/kg e 200µg/kg para as aplicações intravenosas e intramusculares, respectivamente. O antagonista alfa 2 adrenérgico demorou até cinco minutos para reverter os efeitos sedativos e analgésicos e 15 minutos para a reversão completa, independente da via de administração. Os cães tratados com atipamezole tiveram os valores de FR e FC de volta aos patamares basais em cinco minutos, com a resposta da FC tendendo a ser maior nos animais tratados com dexmedetomidina intravenosa.

A reversão dos efeitos de agonistas alfa 2 adrenérgicos com antagonistas alfa 2 adrenérgicos seletivos, tais como atipamezole, pode dar origem a efeitos colaterais como resultado de elevados níveis de catecolaminas. O antagonismo pode, portanto, resultar em arritmias cardíacas e hipertensão (CARROLL et al., 1997), e clinicamente, excitação e tremor muscular podem ser observados, particularmente se o antagonista for injetado por via intravenosa (JALANKA; ROKEN, 1990; RANHEIM et al., 1999; RANHEIM et al., 2000a). Todos antagonistas alfa 2 adrenérgicos causam excitação do SNC, vasodilatação e taquicardia (SHAH; DING; HU, 2014).

Um novo antagonista alfa 2 adrenérgico de ação periférica conhecido como MK-467 (anteriormente L-659'066) está sendo investigado na anestesiologia veterinária em um esforço para que se consiga antagonizar os efeitos indesejáveis dos agonistas alfa 2 adrenérgicos sem comprometer o nível de sedação. Esse antagonista foi estudado em cavalos sedados com detomidina e reverteu a bradicardia e a hipomotilidade gastrintestinal induzida pela detomidina sem afetar a qualidade da sedação (VAINIONPAA et al., 2013). Em cães, o MK-467 demonstrou reverter as alterações nos níveis de glicose, insulina, ácidos graxos livres e lactato induzidos pela dexmedetomidina em cães, assim como os efeitos cardiovasculares indesejáveis, sem comprometer o nível de sedação ou da anestesia geral (HONKAVAARA et al., 2011; RESTITUTTI et al., 2012; ROLFE; KERR; McDONELL, 2012; SALLA et al., 2014; ZEILER, 2015).

3 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- Avaliar e comparar os efeitos hemodinâmicos, respiratórios, hemogasométricos e sedativos da xilazina e da dexmedetomidina por via intramuscular em ovinos;
- Investigar os efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos do antagonista alfa 2 adrenérgico atipamezole, durante a reversão dos efeitos sedativos da xilazina e da dexmedetomidina;
- Comparar os parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos dos animais em posição quadrupedal com os parâmetros obtidos sob sedação e durante o período de reversão com o antagonista alfa 2 adrenérgico.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 ANIMAIS

Este experimento foi aprovado pela Comissão de Bioética e Bem Estar Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo sob protocolo n. 5830180814.

Foram utilizados 12 ovinos, da raça Santa Inês, machos, com idade entre 10 e 18 meses, escolhidos da forma mais homogênea possível a fim de diminuir as flutuações dos dados em função das variações fisiológicas individuais. Os animais foram alocados em baias por um período prévio de pelo menos três semanas, suficiente para a adaptação ao ambiente e familiarização do contato com pessoas antes da realização dos procedimentos. Todos os animais foram submetidos à avaliação pré-anestésica que foi constituída de: hemograma completo, contagem de plaquetas, perfil hepático, renal e exame coproparasitológico.

4.2 FÁRMACOS

Os fármacos utilizados neste estudo foram:

- Isoflorano³;
- Cloridrato de xilazina 20 mg/mL⁴;
- Cloridrato de dexmedetomidina 0,5 mg/mL⁵;
- Cloridrato de atipamezole 5 mg/mL⁶.

³ Isoforine, Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Xilazin – Syntec do Brasil Ltda, Cotia, SP, Brasil.

⁵ Dexdomitor - Pfizer Saúde Animal Ltda, Finlândia.

⁶ Antisedan, Zoetis, USA

4.3 AVALIAÇÃO DA ANESTESIA

4.3.1 Frequência cardíaca (FC)

A frequência cardíaca (batimentos por minuto) foi avaliada por meio de eletrocardiógrafo⁷ com a colocação dos eletrodos na pele dos membros dos animais.

4.3.2 Pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAD e PAM)

As pressões arteriais sistólica, média e diastólica (mmHg) foram avaliadas por meio de cateter (20 G) introduzido na artéria auricular média direita, conectado ao sistema de transdução de pressão do monitor hemodinâmico⁵ preenchido com solução heparinizada e nivelado na altura do coração (processo xifóide).

4.3.3 Avaliação hemodinâmica

Foi introduzido assepticamente um cateter introdutor⁸ 8,5 F na veia jugular direita, segundo a técnica de Seldinger (1953), que serviu de guia para introdução de um cateter de Swan-Ganz⁹ 7 F, previamente heparinizado e conectado a transdutores de pressão, tendo sua extremidade distal posicionada na artéria pulmonar. A confirmação do seu posicionamento correto foi feita pela observação das ondas e valores de pressão características com auxílio do monitor multiparamétrico. O cateter foi utilizado para mensuração do débito cardíaco (DC), pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) e pressão venosa central (PVC). A PoAP foi mensurada a partir da oclusão temporária do lúmen da

⁷ DASH 4000, General Eletrics, Lisboa, Portugal.

⁸ Edwards Lifesciences LLC – Irvine, CA, EUA

⁹ Edwards Lifesciences LLC – Irvine, CA, EUA

artéria pulmonar por meio da insuflação de um balonete presente na extremidade distal do cateter.

O DC foi mensurado pelo método de termodiluição. Esse método consiste na administração de 10 mL de solução de NaCl 0,9% ou solução de Ringer com Lactato resfriada (temperatura entre 18 a 22°C), pela via proximal (PVC) do cateter de Swan-Ganz. Em cada momento foi realizada três mensurações para o débito cardíaco, sendo a média entre as três mensurações o valor considerado.

4.3.4 Variáveis calculadas

Foi calculada a superfície corpórea (SC) de cada animal de acordo com a seguinte fórmula: $SC = 0,09 \times \text{peso(kg)}^{0,67}$ (MITCHELL, 1928). A partir dos valores hemodinâmicos foram calculados os seguintes parâmetros de acordo com as propostas de Shoemaker (1995) e Lake (2004):

- Índice cardíaco (IC) = DC/SC (L/min/m²);
- Índice sistólico (IS) = $(IC \times 1000)/FC$ (mL/bat/m²);
- Volume sistólico (VS) = $(DC \times 1000)/FC$ (mL/bat);
- Resistência vascular sistêmica (RVS) = $(PAM-PVC) \times 79,9/DC$ (dina.seg.cm⁻⁵);
- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) = $(PAM-PVC) \times 79,9/IC$ ou $RVS \times SC$ (dina.seg.cm⁻⁵/m²);
- Resistência vascular pulmonar (RVP) = $(PAP-PoAP) \times 79,9/DC$ (dina.seg.cm⁻⁵);
- Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) = $(PAP-PoAP) \times 79,9/IC$ ou $RVP \times SC$ (dina.seg.cm⁻⁵/m²)

Onde: 79,9 é o fator de correção (de mmHg x L/min para dina x seg.cm⁻⁵)

Com base nos valores hemodinâmicos e hemogasométricos foram calculados os seguintes parâmetros de ventilação e oxigenação (SHOEMAKER, 1995; CAULKETT; DUKE; CRIBB, 1996):

- Conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) = $(1,36 \times Hba \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$ mL/dL
- Conteúdo venoso misto de oxigênio (CvO_2) = $(1,36 \times Hbv \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$ mL/dL

Onde:

Hb: hemoglobina no sangue arterial (Hba) ou venoso misto (Hbv) g/100mL(dL)

1,36: Capacidade máxima (mL) de oxigênio por g de Hb

SO₂: Saturação de oxigênio no sangue arterial (SaO₂) ou no sangue venoso misto (SvO₂) (%). Na equação utilizar o formato: SaO₂/100

PO₂: Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) ou no sangue venoso misto (PvO₂) (mmHg)

0,0031: coeficiente de solubilidade de Bunsen – solubilidade do O₂ no plasma, que é 0,0031 mL de O₂/100mL de plasma/mmHg

- Pressão alveolar de oxigênio (PAO_2) = $(Pb - PH_2O) \times FiO_2 - PaCO_2/0,8$ (mmHg)

Onde:

Pb = Pressão barométrica = 690 mmHg São Paulo

PH₂O = Pressão parcial de vapor de água no alvéolo = 47 mmHg;

FiO₂ = Fração de oxigênio no ar inspirado = 21% ou 0,21;

PaCO₂ = Pressão parcial de CO₂ no sangue arterial, em mmHg;

0,8 = taxa de trocas respiratórias, ou coeficiente respiratório, que é a relação de CO₂ produzido dividido pelo O₂ consumido, e o seu valor é tipicamente 0,8.

- Diferença Alvéolo-Arterial de Oxigênio ($D(A-a)O_2$) = $PAO_2 - PaO_2$ (mmHg)
- Oferta de O₂ (DO_2) = $DC \times CaO_2 \times 10$ (mL/min)
- Índice da oferta de O₂ (IDO_2) = $IC \times CaO_2 \times 10$ (mL/min/m²)
- Consumo de oxigênio (VO_2) = $(DC \times (CaO_2 - CvO_2)) \times 10$ (mL/min)

- Índice do consumo de oxigênio (IVO_2) = $(IC \times (CaO_2 - CvO_2)) \times 10$ (mL/min/m²)

Onde: "10"= fator de correção de L pra mL

- Índice de extração de oxigênio (IEO_2) = $((CaO_2 - CvO_2) / CaO_2) \times 100$ (%)
- Trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TSVE)= $VS \times (PAM - PoAP) \times 0,0136$ (g.m)
- Índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE)= $IS \times (PAM - PoAP) \times 0,0136$ (g.m/m²)

Onde: 0,0136 = fator de conversão de pressão e volume para unidades de trabalho

4.3.5 Frequência respiratória (FR)

A frequência e padrão respiratórios foram avaliados por meio dos movimentos torácicos e pela auscultação com estetoscópio.

4.3.6 Avaliação dos gases inspirados e expirados

Durante a instrumentação, as concentrações inspiradas e expiradas de anestésico (%), tensão de dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO_2$ - mmHg), bem como da fração inspirada de oxigênio (%) foram obtidas por meio de analisador gases¹⁰, do tipo *sidestream*, sendo o sensor conectado entre a sonda traqueal e a peça T do circuito circular valvular do aparelho de anestesia.

¹⁰ Poet IQ2 – Criticare Inc.- Wisconsin, USA.

4.3.7 Temperatura corpórea (T°)

A temperatura corpórea (graus Celsius) foi mensurada com auxílio do termistor do cateter de Swan-Ganz inserido na artéria pulmonar.

4.3.8 Avaliação hemogasométrica

Foram colhidas amostras de sangue arterial e de sangue venoso misto para obtenção dos valores de potencial hidrogeniônico (pH) do sangue arterial e sangue venoso misto (pH art e pH ven), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) e pressão parcial de oxigênio (PO_2) no sangue arterial e sangue venoso misto ($PaCO_2$, $PvCO_2$ e PaO_2 , PvO_2), íon bicarbonato (HCO_3^-), excesso de base (EB) e saturação de oxigênio (SO_2) no sangue arterial e sangue venoso misto (HCO_3^- art, HCO_3^- ven e SaO_2 , SvO_2). A colheita de sangue arterial foi realizada pelo próprio cateter de mensuração da pressão arterial direta, introduzido na artéria auricular. A colheita do sangue venoso misto, foi realizada pela via distal do cateter de Swan-Ganz, posicionada no lúmen da artéria pulmonar. O volume de sangue de cada amostra foi de 0,5 mL em seringa descartável contendo heparina, sendo a agulha vedada com tampa de borracha, evitando assim o contato do sangue com o ar ambiente, este por sua vez realizado imediatamente após a colheita em analisador de pH e gases sanguíneos¹¹.

4.3.9 Avaliação da glicemia

A determinação da glicose sérica foi feita a partir de amostras de sangue venoso misto com tiras reagentes para glicose¹² aferidas em monitor¹³ de glicemia.

¹¹ Analisador de gases sanguíneos Cobas B 121, Roche Diagnóstica Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

¹² FreeStyle Optium, Abbott, Illinois, USA

¹³ Optium Xceed, Abbott, Illinois, USA

4.3.10 Avaliação da sedação

A sedação foi avaliada por meio da observação dos animais, sem estimulá-los. Os comportamentos foram observados por três avaliadores que atribuíram a eles uma pontuação variando de 0 a 10, conforme descrito por Kastner et al. (2003):

- 0 - em pé, comportamento normal, alerta;
- 1 - em pé, alerta, movimentos de cabeça e orelhas reduzidos;
- 2 - em pé, cabeça ligeiramente abaixada;
- 3 - em pé, cabeça moderadamente abaixada;
- 4 - em pé, cabeça caída e ataxia;
- 5 - em pé, cabeça caída e ataxia grave;
- 6 - decúbito esternal, cabeça erguida;
- 7 - decúbito esternal, incapaz de suportar a cabeça;
- 8 - decúbito lateral, tentativas ocasionais de decúbito esternal;
- 9 - decúbito lateral, movimentos descoordenados de cabeça e membros;
- 10 - decúbito lateral, sem movimentos.

A sedação foi avaliada imediatamente antes da colheita das amostras de sangue arterial e venoso misto para evitar influências na estimulação.

4.3.11 Período de latência

O período de latência foi considerado o intervalo entre o fim da aplicação do sedativo e os primeiros sinais de sedação, como redução dos movimentos de cabeça e orelhas, abaixamento da cabeça, ataxia ou perda de postura.

4.3.12 Período de recuperação

Considerado entre o fim da aplicação do antagonista alfa 2 adrenérgico até o animal apresentar escore 0.

4.3.13 Ocorrências

Os animais foram observados durante todo o período de avaliação com relação a ocorrências como micção, defecação, sialorreia, vocalização e excitação.

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O experimento foi executado em duas etapas (4.4.1 e 4.4.2) de forma que cada animal foi o controle dele mesmo. Para isso, nos primeiros 60 minutos cada ovino foi submetido à avaliação da hemodinâmica em posição quadrupedal, sem nenhum tratamento, período em que foi possível obter os parâmetros hemodinâmicos basais.

Decorridos os 60 minutos iniciais, em ato contínuo, foi realizada a sedação, com um dos dois protocolos propostos no item 4.4.2.

Todos animais foram submetidos aos dois tratamentos, respeitando um intervalo médio de três semanas entre as avaliações.

4.4.1 Primeira etapa – animal em posição quadrupedal – Instrumentação para determinação de parâmetros hemodinâmicos

Todos os 12 animais foram submetidos a esta primeira etapa. Antes de serem sedados, foram determinados os parâmetros hemodinâmicos dos animais em estado normal de consciência, em posição quadrupedal. Para a adequada instrumentação e realização da avaliação hemodinâmica, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 36 horas e hídrico de 12 horas. Os carneiros foram contidos e submetidos à indução anestésica por meio de máscara facial com isoflurano em oxigênio a 100% a um fluxo médio de 3,0L/min e 6% em média de fração expirada de isoflurano (ETIso). Assim que um plano anestésico adequado era obtido, com a perda dos reflexos laringotraqueais, foi realizada a intubação orotraqueal com sonda apropriada e os animais foram mantidos sob anestesia com o respectivo agente de indução. Os animais permaneceram em respiração espontânea durante a anestesia, com a $ETCO_2$ sendo mantida entre 35 e 45mmHg e ETIso entre 1,5 e 1,8%, até o final do processo de instrumentação.

Terminada a instrumentação, a administração do agente inalatório era cessada. Quando o animal apresentava reflexo laringotraqueal era extubado e assistido durante sua recuperação até que apresentasse nível de consciência considerado normal e fosse capaz de manter-se em posição quadrupedal sem necessidade de ajuda.

Decorridos 60 minutos após a extubação, quando o animal já podia manter-se em posição quadrupedal e sem déficit de equilíbrio, iniciava-se a aferição e registro dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos, que foram efetuados durante 60 minutos continuamente, sendo a média dos valores aferidos considerado como momento BASAL.

Concluído esse primeiro período de avaliação, o animal foi submetido a um dos dois protocolos de sedação, descritos a seguir.

4.4.2 Segunda etapa – animal submetido à sedação

Imediatamente após a aferição do momento BASAL os animais foram submetidos a um dos dois tratamentos a seguir:

- Grupo XILA: cloridrato de xilazina (0,2 mg/kg via IM)
- Grupo DEX: cloridrato de dexmedetomidina (15 µg/kg via IM)

As medicações foram preparadas por um técnico que não participou da avaliação. As doses eram adicionadas de água de injeção até completar 3,0 mL, para que o avaliador não soubesse de qual medicação tratava-se.

Em ato contínuo, iniciava-se a aferição e registro dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios, hemogasométricos e os escores de sedação, que foram efetuados até 30 minutos pós aplicação do agente alfa 2 agonista adrenérgico, nos seguintes intervalos:

S5 – 5 minutos após a aplicação;

S15 – 15 minutos após a aplicação;

S30 – 30 minutos após a aplicação e imediatamente antes da aplicação do cloridrato de atipamezole (30 µg/kg, via IM).

Após a aplicação do antagonista alfa 2 adrenérgico, seguiram as aferições nos mesmos intervalos, até que a reversão da sedação estivesse completa:

R5 – 5 minutos após aplicação do antagonista;

R15 – 15 minutos após aplicação do antagonista;

Para análise estatística, foram consideradas as avaliações até R15, momento no qual a maioria dos animais se apresentava com escore de sedação 1 ou 0.

O estudo foi do tipo prospectivo, encoberto e aleatório, sendo que, após sorteio prévio, as medicações foram preparadas por um técnico que não participou das avaliações.

Concluído o período de avaliação, foram removidos todos os instrumentos e sensores de avaliação, e o animal foi devolvido à baia de ambientalização pré-experimental.

4.4.3 Análise estatística

Os resultados foram analisados por meio de programa computacional de análise estatística GraphPad Prism 7¹⁴. Para a análise entre os momentos de avaliação de um mesmo grupo (BASAL, S5, S15, S30, R5 e R15), os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de D'Agostino & Pearson e havendo distribuição normal, seguiu-se análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e quando o valor de F foi significativo, o teste de Tukey foi utilizado como análise complementar. Quando a distribuição dos valores nos momentos de cada grupo não assumiam distribuição normal, foi realizado o teste não paramétrico de Friedman seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn. Para a análise entre os grupos XILA e DEX, quando os valores assumiam distribuição normal foi empregado o teste t-Student, e quando não, foi feito o teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes. Para análise dos escores de analgesia entre os momentos de cada grupo foi empregada a prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, para amostras independentes seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn, e para a análise entre os grupos XILA e DEX, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, para amostras independentes. Para as variáveis período de latência, tempo para assumir posição quadrupedal e período de reversão foi feito o teste de Mann-Whitney. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

¹⁴ GraphPad Prism versão 7.00 para Windows 7, GraphPad Software, Inc., San Diego California USA, www.graphpad.com

5 RESULTADOS

5.1 PESO, INDUÇÃO E INSTRUMENTAÇÃO DOS ANIMAIS

O peso médio dos animais do grupo XILA foi $38,3 \pm 8,5$ kg e do grupo DEX $37,2 \pm 10,2$ kg.

Para a indução da anestesia foram necessários, em média, $8,1 \pm 5,8$ min para que um plano anestésico adequado fosse obtido de forma permitir a intubação. A fração expirada de isoflurano ao final da expiração (ETiso) necessária para a indução via máscara facial foi de $5,5 \pm 1,35\%$.

O tempo para a instrumentação, considerado entre o fim da intubação até o fim da instalação do cateter pulmonar, foi de $52,4 \pm 24,5$ min, o tempo para extubação foi de $6,5 \pm 2,2$ min e após 60 minutos em média, os carneiros não apresentavam mais efeitos do anestésico.

Para que a análise estatística pudesse ser executada adequadamente, foram descartados das análises os animais que ficaram agitados após a reversão da sedação, que não tiveram registros dos parâmetros no momento R15 em função da dificuldade em manter os sensores e fazer a mensuração adequada. Os dados de todos animais encontram-se nos Apêndices.

5.2 PERÍODO DE LATÊNCIA, TEMPO ENTRE APLICAÇÃO DO ANTAGONISTA E POSIÇÃO QUADRUPEDAL E TOTAL REVERSÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DO AGONISTA ALFA 2 ADRENÉRGICO

Período de Latência: o período de latência da xilazina aplicada por via intramuscular foi de 3,9 minutos contra 5,2 minutos da dexmedetomidina, sem diferença significativa. Não houve diferença significativa entre os períodos de latência dos grupos XILA e DEX ($p > 0,05$) (Tabela 1 e Figura 1).

Posição Quadrupedal: não houve diferença significativa do momento da aplicação do atipamezole até o animal conseguir assumir a posição quadrupedal entre os grupos XILA e DEX ($p>0,05$) (Tabela 1 e Figura 1).

Período de Reversão: o período de latência do atipamezole por via intramuscular, do momento da aplicação até que o animal conseguisse levantar-se sozinho foi de 10,0 e 11,7 minutos para a xilazina e dexmedetomidina respectivamente, e o tempo para a reversão completa foi de 19,3 e 30,3 minutos para xilazina e dexmedetomidina, ambos sem diferença significativa ($p>0,05$) (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1 - Valores médios do período de latência, tempo entre aplicação do antagonista e posição quadrupedal e reversão total dos efeitos sedativos dos agonistas alfa 2 adrenérgicos (min) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

Grupos	Período Latência	Posição Quadrupedal	Reversão
XILA	3,9±1,7 ^A	10,0±8,0 ^A	19,3±10,7 ^A
DEX	5,2±2,9 ^A	11,7±6,5 ^A	30,3±14,2 ^A

Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Mann-Whitney ($p\leq 0,05$).

Figura 1 - Representação gráfica dos valores médios do período de latência (PL), tempo entre aplicação do antagonista e posição quadrupedal (PQ) e reversão total dos efeitos sedativos dos agonistas alfa 2 adrenérgicos (min) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

5.3 SEDAÇÃO

Avaliação ao longo dos momentos: a sedação atingiu escores mais altos nos momentos S15 e S30 do grupo XILA sem diferença significativa ($p>0,05$), e nos momentos S30 e R5 do grupo DEX, com diferença significativa ($p\leq 0,05$) em relação ao momento S5 (Tabela 2).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p\leq 0,05$) entre os momentos S5 e S15 dos grupos XILA e DEX (Figura 2)

Tabela 2 - Valores das médias dos escores de sedação de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

Grupos	S5	S15	S30	R5	R15
XILA	5,1±3,2 ^{Aab}	7,9±2,9 ^{Ab}	8,1±2,8 ^{Ab}	4,3±4,5 ^{Aab}	1,0±2,1 ^{Aa}
DEX	1,5±1,2 ^{Ba}	3,4±1,4 ^{Babc}	6,5±2,6 ^{Ac}	5,2±3,2 ^{Abc}	2,2±1,9 ^{Aab}

Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo teste de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, respectivamente ($p\leq 0,05$). S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 μ g/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 μ g/kg de atipamezole

Figura 2 - Representação gráfica das médias dos escores de sedação de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 μ g/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 μ g/kg de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

+ Diferença estatística entre os dois grupos

5.4 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA

5.4.1 Frequência Cardíaca

Avaliação ao longo dos momentos: os animais dos dois grupos apresentaram alterações semelhante dos valores da FC, com redução constante até o momento S30 em XILA onde os valores foram significativamente menores ($p \leq 0,05$) com relação ao BASAL, enquanto em DEX os valores foram diminuindo até R15, entretanto, com redução significativa já a partir de S5, até R15 (Tabela 3). Após aplicação do atipamezole, os animais do grupo XILA voltaram a apresentar valores de FC similares ao momento BASAL a partir de R5 ($p > 0,05$).

Avaliação comparativa entre os grupos: após aplicação do atipamezole observou-se um aumento acentuado da FC no grupo XILA, sendo a diferença em relação ao grupo DEX significativa ($p \leq 0,05$) em R5 e R15 (Tabela 3 e Figura 3).

5.4.2 Débito Cardíaco

Avaliação ao longo dos momentos: houve redução não significativa ($p > 0,05$) do DC em ambos os grupos no período de sedação (S5 a S30). No grupo XILA houve aumento acentuado do DC logo após a aplicação do atipamezole (momento R5), retornando aos níveis basais em R15. No grupo DEX os valores mantiveram-se abaixo do BASAL, diferenciando estatisticamente ($p \leq 0,05$) no momento R5 com discreta recuperação no momento seguinte (R15) (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos estudados no momento R5 (Figura 3).

5.4.3 Pressão Arterial Média

Avaliação ao longo dos momentos: houve redução significativa ($p \leq 0,05$) da PAM no momento S30 nos animais do grupo XILA; no grupo DEX, a PAM manteve-se estável ao longo do período de avaliação, com aumento discreto em R15 (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 3).

5.4.4 Pressão Venosa Central

Avaliação ao longo dos momentos: a PVC apresentou elevação significativa ($p \leq 0,05$) em relação ao BASAL nos momentos S15 do grupo XILA e R5 do grupo DEX (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p \leq 0,05$) no momento R15, com valores mais elevados no grupo DEX (Figura 4).

5.4.5 Pressão de Artéria Pulmonar

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo XILA; entretanto, no grupo DEX os valores em R15 foram estatisticamente mais elevados ($p \leq 0,05$) que o BASAL (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 4).

5.4.6 Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar

Avaliação ao longo dos momentos: houve aumento significativo ($p \leq 0,05$) da PoAP dos animais do grupo DEX em R15. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo XILA (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 4).

5.4.7 Índice Cardíaco

Avaliação ao longo dos momentos: houve redução significativa ($p \leq 0,05$) do IC no grupo XILA durante o período de sedação (S5 a S30). Neste mesmo grupo houve aumento significativo ($p \leq 0,05$) do IC em R5 em relação aos momentos S5 a S30, retornando aos níveis basais no momento R15. No grupo DEX não houve diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: o valor médio do IC no grupo XILA foi significativamente mais alto ($p \leq 0,05$) que do grupo DEX no momento R5 (Figura 5).

5.4.8 Volume Sistólico

Avaliação ao longo dos momentos: no grupo XILA houve aumento acentuado, sem significância ($p > 0,05$), do VS logo após a aplicação do atipamezole (momento R5), retornando aos níveis basais no momento seguinte (momento R15). No grupo DEX não houve diferença significativa ($p > 0,05$) nos valores de VS durante o período de avaliação (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 5).

5.4.9 Índice Sistólico

Avaliação ao longo dos momentos: após a aplicação do atipamezole (momento R5), no grupo XILA, houve aumento acentuado, mas sem significância ($p>0,05$) do IS, retornando aos níveis basais em R15. No grupo DEX não houve diferença significativa ($p>0,05$) nos valores de VS durante o período de avaliação (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 5).

5.4.10 Resistência Vascular Sistêmica

Avaliação ao longo dos momentos: os animais do grupo XILA apresentaram aumento discreto da RVS até o momento S15, com redução discreta em S30, sendo sucedido de redução significativa ($p\leq 0,05$) no momento R5 em relação aos momentos S15 e S30. No grupo DEX houve aumento gradativo da RVS com diferença significativa ($p\leq 0,05$) em R5 com relação ao BASAL (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p\leq 0,05$) entre os grupos estudados no momento R5 (Figura 6).

5.4.11 Índice de Resistência Vascular Sistêmica

Avaliação ao longo dos momentos: houve aumento discreto do IRVS no grupo XILA até o momento S15, com redução discreta em S30, sendo sucedido de diminuição

significativa ($p \leq 0,05$) em relação a S15 e S30 após a aplicação do atipamezole no momento R5. No grupo DEX houve aumento gradativo da IRVS com diferença significativa ($p \leq 0,05$) em S30 e R5 com relação ao BASAL (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos estudados no momento R5 (Figura 6).

5.4.12 Resistência Vascular Pulmonar

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos dos grupos avaliados (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 6).

5.4.13 Índice de Resistência Vascular Pulmonar

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos dos grupos avaliados (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 7).

5.4.14 Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos dos grupos avaliados (Tabela 3). No grupo XILA houve aumento acentuado, sem significância ($p > 0,05$), do TSVE logo após a aplicação do atipamezole

(momento R5), retornando aos níveis basais no momento seguinte (momento R15). No grupo DEX também não houve diferença significativa ($p>0,05$) nos valores de TSVE durante o período de avaliação (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 7).

5.4.15 Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

Avaliação ao longo dos momentos: o comportamento do ITSVE em ambos os grupos foi semelhante ao do TSVE (Tabela 3).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 7).

Tabela 3 - Valores médios da frequência cardíaca – FC (bat/min), do débito cardíaco - DC (L/min), pressão arterial média - PAM (mmHg), pressão venosa central – PVC (mmHg), pressão de artéria pulmonar - PAP (mmHg), da pressão de oclusão da artéria pulmonar - PoAP (mmHg), índice cardíaco - IC (L/min/m²), volume sistólico - VS (mL/bat), índice sistólico – IS (mL/bat/m²), resistência vascular sistêmica – RVS (dina.seg.cm⁻⁵), índice de resistência vascular sistêmica – IRVS (dina.seg.cm⁻⁵/m²), resistência vascular pulmonar - RVP (dina.seg.cm⁻⁵), índice de resistência vascular pulmonar – IRVP (dina.seg.cm⁻⁵/m²), trabalho sistólico do ventrículo esquerdo – TSVE (g.m) e índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo – ITSVE (g.m/m²) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

	Grupos	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
FC (bat/min)	XILA	114±26 ^{Aa}	77±21 ^{Aab}	73±18 ^{Aab}	65±10 ^{Ab}	102±41 ^{Aab}	113±56 ^{Aa}
	DEX	107±21 ^{Aa}	75±16 ^{Ab}	67±11 ^{Ab}	64±15 ^{Ab}	60±9 ^{Bb}	74±24 ^{Bb}
DC (L/min)	XILA	4,5±0,5 ^{Aab}	3,5±0,9 ^{Ab}	3,2±1,0 ^{Ab}	3,0±0,8 ^{Ab}	5,7±2,8 ^{Aa}	4,4±1,5 ^{Aab}
	DEX	4,1 ± 0,7 ^{Aa}	3,6±1,2 ^{Aab}	3,0±1,0 ^{Aab}	3,0±1,3 ^{Aab}	2,9±0,8 ^{Bb}	3,6±1,4 ^{Aab}
PAM (mmHg)	XILA	106±7 ^{Aa}	101±8 ^{Aab}	98±10 ^{Aab}	94±8 ^{Ab}	99±7 ^{Aab}	104±12 ^{Aa}
	DEX	108±14 ^{Aab}	105±9 ^{Aab}	103±9 ^{Aa}	103±10 ^{Aa}	109±12 ^{Aab}	113±12 ^{Ab}
PVC (mmHg)	XILA	7 ± 2 ^{Aab}	8 ± 2 ^{Aab}	10 ± 2 ^{Ab}	9 ± 4 ^{Aab}	9 ± 2 ^{Aab}	6 ± 3 ^{Aa}
	DEX	6 ± 2 ^{Aa}	9 ± 3 ^{Aab}	9 ± 3 ^{Aab}	9 ± 3 ^{Aab}	10 ± 4 ^{Ab}	10 ± 2 ^{Bb}
PAP (mmHg)	XILA	21±3 ^{Aa}	21±2 ^{Aa}	19±2 ^{Aa}	19±3 ^{Aa}	23±6 ^{Aa}	22±3 ^{Aa}
	DEX	19±2 ^{Aa}	20±4 ^{Aab}	20±3 ^{Aab}	19±2 ^{Aa}	20±4 ^{Aab}	23±5 ^{Ab}
PoAP (mmHg)	XILA	11 ± 2 ^{Aa}	12 ± 2 ^{Aa}	12 ± 1 ^{Aa}	11 ± 2 ^{Aa}	13 ± 3 ^{Aa}	12 ± 4 ^{Aa}
	DEX	11 ± 2 ^{Aab}	11 ± 3 ^{Aa}	12 ± 3 ^{Aab}	12 ± 2 ^{Aab}	14 ± 3 ^{Abc}	16 ± 4 ^{Ac}
IC (L/min/m ²)	XILA	4,7±0,6 ^{Aab}	3,7±1,0 ^{Ab}	3,3±1,0 ^{Ab}	3,2±1,1 ^{Ab}	6,2±3,8 ^{Aa}	4,7±2,1 ^{Aab}
	DEX	4,1±0,9 ^{Aa}	3,7±1,7 ^{Aa}	3,0±1,2 ^{Aa}	3,0±1,5 ^{Aa}	3,0±1,2 ^{Ba}	3,7±1,9 ^{Aa}
VS (mL/bat)	XILA	41,2±11,6 ^{Aa}	47,5±14,0 ^{Aa}	44,0±14,0 ^{Aa}	46,1± 7,8 ^{Aa}	57,0±21,5 ^{Aa}	42,4±12,8 ^{Aa}
	DEX	38,9±7,8 ^{Aa}	48,0±11,2 ^{Aa}	44,6± 12,9 ^{Aa}	45,8 ±15,7 ^{Aa}	49,5 ±19,3 ^{Aa}	48,7 ±13,0 ^{Aa}
IS (mL/bat/m ²)	XILA	42,9± 10,3 ^{Aa}	51,1±19,0 ^{Aa}	46,2±12,9 ^{Aa}	48,9±12,5 ^{Aa}	61,7±29,6 ^{Aa}	44,3±11,6 ^{Aa}
	DEX	38,5±7,2 ^{Aa}	49±18,3 ^{Aa}	44,5±14,3 ^{Aa}	46,5±18,4 ^{Aa}	50,9±25,5 ^{Aa}	49,9±18,3 ^{Aa}
RVS (dina.seg.cm ⁻⁵)	XILA	1779,7 ±194,0 ^{Aab}	2265,5 ±733,8 ^{Aab}	2430,7 ±724,1 ^{Aa}	2384,9 ±629,4 ^{Aa}	1561,8 ±761,9 ^{Ab}	1945,8 ±617,1 ^{Aab}
	DEX	2018,4 ±348,1 ^{Aa}	2315,8 ±673,6 ^{Aab}	2709,1 ±688,8 ^{Aab}	2872,9 ±853,3 ^{Aab}	2889,8 ±696,2 ^{Bb}	2654,2 ±1062,8 ^{Aab}
IRVS (dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²)	XILA	1706,9 ±272,4 ^{Aab}	2160,8 ±661,3 ^{Aab}	2306,4 ±630,5 ^{Aa}	2291,3 ±618,4 ^{Aa}	1542,5 ±819,3 ^{Ab}	1872,8 ±587,0 ^{Aab}
	DEX	2040,5 ±354,9 ^{Aa}	2389,6 ±797,8 ^{Aab}	2786,7 ±859,0 ^{Aab}	3011,5 ±1222,8 ^{Ab}	3008,7 ±1028,3 ^{Bb}	2779,3 ±1293,3 ^{Aab}
RVP (dina.seg.cm ⁻⁵)	XILA	168,9 ±54,1 ^{Aa}	207,7 ±91,1 ^{Aa}	190,1 ±63,7 ^{Aa}	217,2 ±54,3 ^{Aa}	152,0 ±42,8 ^{Aa}	188,5 ±95,2 ^{Aa}
	DEX	154,9 ±25,6 ^{Aa}	219,8 ±80,0 ^{Aa}	232,9 ±76,4 ^{Aa}	204,2 ±103,2 ^{Aa}	176,4 ±64,3 ^{Aa}	193,6 ±90,0 ^{Aa}
IRVP (dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²)	XILA	159,9 ±45,1 ^{Aa}	198,9 ±95,2 ^{Aa}	179,0 ±51,5 ^{Aa}	207,2 ±58,1 ^{Aa}	148,1 ± 49,0 ^{Aa}	179,4 ±80,4 ^{Aa}
	DEX	158,5 ±34,8 ^{Aa}	226,3 ±82,1 ^{Aa}	230,4 ±56,1 ^{Aa}	215,9 ±135,6 ^{Aa}	178,3 ±62,2 ^{Aa}	197,1 ±96,4 ^{Aa}
TSVE (g.m)	XILA	53,2±16,6 ^{Aa}	56,9±16,3 ^{Aa}	52,2±19,2 ^{Aa}	51,8±9,4 ^{Aa}	66,5±24,8 ^{Aa}	53,9±19,2 ^{Aa}
	DEX	51,0±12,5 ^{Aa}	62,3±17,6 ^{Aa}	58,2±19,7 ^{Aa}	57,0±20,7 ^{Aa}	63,5±24,1 ^{Aa}	64,9±18,9 ^{Aa}
ITSVE (g.m/m ²)	XILA	55,2±15,7 ^{Aa}	61,0±21,1 ^{Aa}	54,5±17,1 ^{Aa}	54,9±13,8 ^{Aa}	72,0±34,4 ^{Aa}	56,3±18,7 ^{Aa}
	DEX	50,9±14,2 ^{Aa}	63,6±26,0 ^{Aa}	57,3±19,2 ^{Aa}	57,8±24,0 ^{Aa}	65,4±32,8 ^{Aa}	66,6±26,4 ^{Aa}

Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo teste t de Student e teste de Tukey, respectivamente (p≤0,05). S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

Figura 3 – Representação gráfica dos valores médios da frequência cardíaca (bat/min), débito cardíaco (L/min) e pressão arterial média (mmHg) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

★ Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

★ Diferença estatística entre os dois grupos

Figura 4 - Representação gráfica dos valores médios da pressão venosa central, pressão de artéria pulmonar e pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

+ Diferença estatística entre os dois grupos

Figura 5 - Representação gráfica dos valores médios do índice cardíaco ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$), volume e índice sistólico (mL/bat e $\text{mL}/\text{bat}/\text{m}^2$) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de atipamezole

★ Diferença estatística entre os dois grupos

Figura 6 - Representação gráfica dos valores médios da resistência vascular sistêmica (dina.seg.cm^{-5}), índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$) e resistência vascular pulmonar (dina.seg.cm^{-5}) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 $\mu\text{g/kg}$ de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

✦ Diferença estatística entre os dois grupos

Figura 7 - Representação gráfica dos valores médios do índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$), trabalho e índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m e $\text{g.m}/\text{m}^2$) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de atipamezole

5.5 ÍNDICES DE VENTILAÇÃO E OXIGENAÇÃO

5.5.1 Frequência Respiratória

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos dos grupos estudados (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p\leq 0,05$) entre os grupos estudados no momento S5 (Figura 8).

5.5.2 Conteúdo Arterial de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos dos grupos avaliados (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p\leq 0,05$) entre os grupos estudados nos momentos S5 e R5 (Figura 8).

5.5.3 Conteúdo Venoso Misto de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos dos grupos avaliados (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p\leq 0,05$) no momento S30 dos grupos estudados (Figura 8).

5.5.4 Pressão Alveolar de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos dos grupos avaliados (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 9).

5.5.5 Diferença Alvéolo–Arterial de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos do grupo XILA com relação ao BASAL; no grupo DEX, os valores obtidos em S30 foram significativamente ($p\leq 0,05$) mais elevados em relação ao BASAL (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 9).

5.5.6 Oferta de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: observou-se diminuição progressiva do DO_2 após a sedação em ambos os grupos. No grupo XILA houve redução não significativa ($p>0,05$) até o momento S30, seguido de aumento significativo ($p\leq 0,05$) nos valores de DO_2 em R5 em comparação ao S30. No grupo DEX a redução foi significativa ($p\leq 0,05$) no momento S30, seguido de aumento discreto nos momentos R5 e R15, mas mantendo-se inferiores aos valores do momento BASAL (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 9).

5.5.7 Índice da Oferta de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: observou-se em ambos os grupos diminuição progressiva do IDO_2 após a sedação. No grupo XILA houve redução importante nos momentos S5 e S30, mas não significativa ($p > 0,05$) em relação ao BASAL, seguido de aumento significativo ($p \leq 0,05$) nos valores de IDO_2 em R5 em comparação ao S30. No grupo DEX houve redução importante, mas não significativa ($p > 0,05$) até o momento S30, seguido de aumento discreto nos momentos R5 e R15, mas mantendo-se inferiores aos valores do momento BASAL (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 10).

5.5.8 Consumo de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: observou-se em ambos os grupos redução progressiva do VO_2 até o momento S30. No grupo XILA, a partir de R5 houve aumento importante, mas não significativo ($p > 0,05$) nos valores de VO_2 . Não houve diferença significativa entre os momentos de avaliação do grupo DEX ($p > 0,05$), contudo, pôde-se observar diminuição importante dos valores após sedação com discreta elevação após R5, mas mantendo-se os valores inferiores aos do momento BASAL (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: a diferença foi significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos no momento R5 (Figura 10).

5.5.9 Índice de Consumo de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: o comportamento dos grupos foi semelhante ao descrito para VO_2 , também sem alterações significativas ($p > 0,05$) (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os grupos: a diferença foi significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos no momento R5 (Figura 10).

5.5.10 Índice de Extração de Oxigênio

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos dos grupos estudados (Tabela 4).

Avaliação comparativa entre os Grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 11).

Tabela 4 - Valores médios da frequência respiratória - FR (rpm), conteúdo de oxigênio no sangue arterial – CaO₂ e no sangue venoso misto – CvO₂ (mL/dL), pressão alveolar de oxigênio – PAO₂ (mmHg), diferença alvéolo-arterial de oxigênio – D(A-a)O₂ (mmHg), oferta de oxigênio - DO₂ (mL/min), índice da oferta de oxigênio - IDO₂ (mL/min/m²), consumo de oxigênio – VO₂ (mL/min), índice de consumo de oxigênio – IVO₂ (mL/min/m²) e índice de extração de oxigênio – IEO₂ (%) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

	Grupos	BASAL	S5	S30	R5	R15
FR (rpm)	XILA	27 ± 5 ^{Aa}	45 ± 19 ^{Aa}	50 ± 36 ^{Aa}	32 ± 8 ^{Aa}	28 ± 10 ^{Aa}
	DEX	24 ± 4 ^{Aa}	23 ± 7 ^{Ba}	31 ± 32 ^{Aa}	31 ± 18 ^{Aa}	27 ± 11 ^{Aa}
CaO₂ (mL/dL)	XILA	12,4 ± 4,6 ^{Aa}	11,3 ± 3,1 ^{Aa}	11,2 ± 3,5 ^{Aa}	11,5 ± 3,3 ^{Aa}	12,7 ± 3,8 ^{Aa}
	DEX	14,7 ± 3,4 ^{Aa}	14,9 ± 3,5 ^{Ba}	14,2 ± 3,6 ^{Aa}	15,2 ± 3,9 ^{Ba}	15,2 ± 3,7 ^{Aa}
CvO₂ (mL/dL)	XILA	9,2 ± 4,3 ^{Aa}	9,1 ± 3,5 ^{Aa}	8,4 ± 2,3 ^{Aa}	8,7 ± 3,4 ^{Aa}	9,5 ± 3,7 ^{Aa}
	DEX	11,8 ± 2,9 ^{Aa}	12,2 ± 3,4 ^{Aa}	11,7 ± 2,8 ^{Ba}	12,2 ± 3,6 ^{Aa}	12,7 ± 4,3 ^{Aa}
PAO₂ (mmHg)	XILA	87,4 ± 4,4 ^{Aa}	85,8 ± 2,9 ^{Aa}	85,0 ± 3,9 ^{Aa}	89,3 ± 6,4 ^{Aa}	86,5 ± 5,6 ^{Aa}
	DEX	88,0 ± 4,4 ^{Aa}	87,9 ± 4,8 ^{Aa}	86,6 ± 5,6 ^{Aa}	86,3 ± 3,2 ^{Aa}	85,1 ± 5,4 ^{Aa}
D(A-a) (mmHg)	XILA	-1,0 ± 11,1 ^{Aab}	4,8 ± 17,0 ^{Aab}	6,3 ± 18,6 ^{Aab}	9,1 ± 18,3 ^{Ab}	-3,9 ± 11,4 ^{Aa}
	DEX	-4,0 ± 16,3 ^{Aa}	2,6 ± 13,9 ^{Aab}	6,7 ± 16,0 ^{Ab}	2,0 ± 13,9 ^{Aab}	-1,0 ± 15,6 ^{Aab}
DO₂ (mL/min)	XILA	547,1±194,5 ^{Aab}	407,0±185,0 ^{Aab}	338,5±124,9 ^{Ab}	609,7±256,5 ^{Aa}	574,2±243,4 ^{Aab}
	DEX	611,2±203,4 ^{Aa}	537,0±201,9 ^{Aab}	411,8±204,9 ^{Ab}	427,8±134,9 ^{Aab}	535,9±232,4 ^{Aab}
IDO₂ (mL/min/m ²)	XILA	561,4±163,8 ^{Aab}	417,3±153,7 ^{Aab}	348,5±107,2 ^{Aa}	657,6±341,1 ^{Ab}	607,4±285,3 ^{Aab}
	DEX	596,5±170,8 ^{Aa}	530,8±202,3 ^{Aa}	411,6±214,6 ^{Aa}	425,7±153,4 ^{Aa}	541,1±267,9 ^{Aa}
VO₂ (mL/min)	XILA	141,7±42,6 ^{Aa}	75,0±36,8 ^{Aa}	86,0±60,6 ^{Aa}	149,3±68,5 ^{Aa}	134,9±68,0 ^{Aa}
	DEX	118,8±41,1 ^{Aa}	93,6±39,4 ^{Aa}	73,7±61,3 ^{Aa}	82,9±61,6 ^{Ba}	94,1±80,8 ^{Aa}
IVO₂ (mL/min/m ²)	XILA	149,0±48,1 ^{Aa}	79,1±44,5 ^{Aa}	85,8±48,2 ^{Aa}	162,4±89,8 ^{Aa}	143,8±84,8 ^{Aa}
	DEX	116,3±36,2 ^{Aa}	94,6±45,1 ^{Aa}	73,0±61,9 ^{Aa}	78,0±50,9 ^{Ba}	98,5±85,6 ^{Aa}
IEO₂ (%)	XILA	27,9 ± 9,9 ^{Aa}	21,6 ± 12,4 ^{Aa}	23,9 ± 7,7 ^{Aa}	26,3 ± 16,9 ^{Aa}	25,9 ± 11,2 ^{Aa}
	DEX	19,8 ± 3,9 ^{Aa}	18,6 ± 6,8 ^{Aa}	15,9 ± 12,6 ^{Aa}	19,7 ± 12,0 ^{Aa}	16,5 ± 15,4 ^{Aa}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo teste t de Student e teste de Tukey, respectivamente (p≤0,05). S5 e S30 – 5 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

Figura 8 - Representação gráfica dos valores médios de frequência respiratória (rpm), conteúdo de oxigênio no sangue arterial e no sangue venoso misto (mL/dL) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

★ Diferença estatística entre os dois grupos

Figura 9 - Representação gráfica dos valores médios de pressão alveolar de oxigênio (mmHg), diferença alvéolo-arterial de oxigênio (mmHg) e da oferta de oxigênio (mL/min) em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

Figura 10 - Representação gráfica dos valores médios do índice de oferta de oxigênio (mL/min/m²), consumo de oxigênio (mL/min) e índice de consumo de oxigênio (mL/min/m²) em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

★ Diferença estatística entre os dois grupos

Figura 11 - Representação gráfica dos valores médios do índice de extração de oxigênio (%) em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

5.6 AVALIAÇÃO HEMOGASOMÉTRICA

5.6.1 Potencial Hidrogeniônico no Sangue Arterial

Avaliação ao longo dos momentos: Houve elevação do valor do pH no grupo XILA com diferença significativa ($p \leq 0,05$) em relação ao BASAL no momento R5. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo DEX (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: Não houve diferença significativa ($p \geq 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 12).

5.6.2 Potencial Hidrogeniônico no Sangue Venoso Misto

Avaliação ao longo dos momentos: houve elevação do valor do pH com diferença significativa ($p \leq 0,05$) em relação ao BASAL no momento S30 do grupo XILA e R5 do grupo DEX (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 12).

5.6.3 Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo XILA. O momento S30 do grupo DEX apresentou diferença estatística ($p \leq 0,05$) em relação ao momento BASAL (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 12).

5.6.4 Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Venoso Misto

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos dos grupos estudados (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 13).

5.6.5 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos dos grupos estudados (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 13).

5.6.6 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Venoso Misto

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os momentos dos grupos estudados em relação ao momento BASAL, contudo, no grupo XILA o momento R15 teve valores superiores ($p\leq 0,05$) aos dos momentos S5 e S30 (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 13).

5.6.7 Íon Bicarbonato no Sangue Arterial

Avaliação ao longo dos momentos: o momento R5 do grupo XILA apresentou valor mais elevado, com diferença significativa ($p\leq 0,05$) com relação ao BASAL. No grupo DEX, houve diminuição significativa ($p\leq 0,05$) dos valores do íon bicarbonato no momento S5, seguido de elevação significativa ($p\leq 0,05$) nos momentos S30 e R5, em comparação ao BASAL (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos estudados (Figura 14).

5.6.8 Íon Bicarbonato no Sangue Venoso Misto

Avaliação ao longo dos momentos: no grupo XILA, o momento R5 apresentou valor significativamente mais elevado ($p \leq 0,05$) que o BASAL. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo DEX (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 14).

5.6.9 Saturação de Oxigênio no Sangue Arterial

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo XILA. O momento S30 do grupo DEX apresentou valor inferior significativamente ($p \leq 0,05$) em relação ao BASAL (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 14).

5.6.10 Saturação de Oxigênio no Sangue Venoso Misto

Avaliação ao longo dos momentos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos dos grupos estudados (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 15).

5.6.11 Excesso de Base no Sangue Arterial

Avaliação ao longo dos momentos: observou-se elevação significativa ($p \leq 0,05$) dos valores deste parâmetro no momento R5 de ambos os grupos em relação ao BASAL (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 15).

5.6.12 Excesso de Base no Sangue Venoso Misto

Avaliação ao longo dos momentos: observou-se elevação significativa ($p \leq 0,05$) dos valores deste parâmetro no momento R5 em relação ao BASAL no grupo XILA. No grupo DEX houve elevação significativa ($p \leq 0,05$) dos valores deste parâmetro de S30 a R15, em comparação ao momento S5 (Tabela 5).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 15).

Tabela 5 - Valores médios do potencial hidrogeniônico no sangue arterial e sangue venoso misto – pH art e pH ven; pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue arterial e sangue venoso misto – PaO₂ e PvO₂, pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) no sangue arterial e sangue venoso misto PaCO₂ e PvCO₂; saturação de oxigênio (%) no sangue arterial e sangue venoso misto – SaO₂ e SvO₂; íon bicarbonato (mmol/L) no sangue arterial e sangue venoso misto – HCO₃⁻ art e HCO₃⁻ ven; e excesso de base (mmol/L) no sangue arterial e sangue venoso misto – EB art e EB ven, de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

	Grupos	BASAL	S5	S30	R5	R15
pH art	XILA	7,49±0,05 ^{Aa}	7,49±0,04 ^{Aa}	7,51±0,03 ^{Aab}	7,56±0,06 ^{Ab}	7,50±0,06 ^{Aa}
	DEX	7,50±0,05 ^{Aa}	7,50±0,07 ^{Aa}	7,52±0,05 ^{Aa}	7,52±0,05 ^{Aa}	7,52±0,08 ^{Aa}
pH ven	XILA	7,44±0,05 ^{Aa}	7,48±0,06 ^{Aab}	7,50±0,06 ^{Ab}	7,49±0,03 ^{Aab}	7,47±0,04 ^{Aab}
	DEX	7,45±0,04 ^{Aa}	7,46±0,06 ^{Aab}	7,48±0,06 ^{Aab}	7,52±0,07 ^{Ab}	7,48±0,07 ^{Aab}
PaO₂ (mmHg)	XILA	88,4±10,1 ^{Aa}	81,0±17,3 ^{Aa}	78,7±18,0 ^{Aa}	80,2±20,1 ^{Aa}	90,4±11,9 ^{Aa}
	DEX	92,0±16,2 ^{Aa}	85,3±11,6 ^{Aab}	79,9±14,2 ^{Ab}	84,3±14,4 ^{Aab}	86,1±16,7 ^{Aab}
PvO₂ (mmHg)	XILA	38,7±6,0 ^{Aa}	39,5±5,2 ^{Aa}	39,4±5,8 ^{Aa}	38,4±5,7 ^{Aa}	38,3±5,3 ^{Aa}
	DEX	42,2±5,0 ^{Aa}	43,8±10,5 ^{Aa}	39,7±7,3 ^{Aa}	38,9±5,8 ^{Aa}	42,3±14,1 ^{Aa}
PaCO₂ (mmHg)	XILA	37,4±3,8 ^{Aa}	38,8±2,5 ^{Aa}	39,4±3,5 ^{Aa}	35,9±5,2 ^{Aa}	38,2±4,5 ^{Aa}
	DEX	36,8±3,4 ^{Aa}	36,9±4,0 ^{Aa}	38,0±4,7 ^{Aa}	38,2±2,5 ^{Aa}	39,2±4,2 ^{Aa}
PvCO₂ (mmHg)	XILA	43,5±4,5 ^{Aab}	41,9±2,9 ^{Aa}	41,7±4,0 ^{Aa}	42,9±3,7 ^{Aab}	45,1±3,5 ^{Ab}
	DEX	43,9±3,6 ^{Aa}	40,6±4,4 ^{Aa}	42,1±4,2 ^{Aa}	40,8±5,9 ^{Aa}	43,9±7,7 ^{Aa}
HCO₃⁻ art (mmol/L)	XILA	28,3±5,1 ^{Aab}	28,2±3,8 ^{Aa}	30,7±3,7 ^{Abc}	31,7±3,2 ^{Ac}	28,8±3,9 ^{Ab}
	DEX	28,2±3,1 ^{Ab}	27,3±4,6 ^{Aa}	30,1±4,4 ^{Ac}	31,0±4,3 ^{Ac}	30,1±4,3 ^{Abc}
HCO₃⁻ ven (mmol/L)	XILA	29,0±4,1 ^{Aa}	28,4±3,5 ^{Aa}	30,8±3,7 ^{Aab}	32,0±2,7 ^{Ab}	30,3±3,7 ^{Aab}
	DEX	29,9±3,2 ^{Aab}	28,6±4,5 ^{Aa}	30,8±3,7 ^{Aab}	31,4±4,4 ^{Ab}	31,4±3,9 ^{Ab}
SaO₂ (%)	XILA	96,8±1,0 ^{Aa}	95,0±3,3 ^{Aa}	94,7±5,9 ^{Aa}	95,7±5,1 ^{Aa}	97,1±1,3 ^{Aa}
	DEX	97,5±0,9 ^{Aa}	97,2±1,0 ^{Aab}	96,3±1,4 ^{Ab}	96,9±1,5 ^{Aab}	96,9±1,6 ^{Aab}
SvO₂ (%)	XILA	70,9±9,2 ^{Aa}	71,3±8,5 ^{Aa}	76,4±11,2 ^{Aa}	76,9±13,0 ^{Aa}	73,4±13,9 ^{Aa}
	DEX	78,7±3,3 ^{Aa}	79,2±7,3 ^{Aa}	78,3±6,4 ^{Aa}	77,8±11,3 ^{Aa}	78,9±12,1 ^{Aa}
BE art (mmol/L)	XILA	5,1±5,5 ^{Aa}	5,4±4,2 ^{Aa}	7,4±4,0 ^{Aab}	8,9±3,2 ^{Ab}	5,8±4,4 ^{Aa}
	DEX	5,1±3,3 ^{Aab}	4,2±4,0 ^{Aa}	6,8±4,1 ^{Abc}	7,8±4,5 ^{Ac}	6,7±3,9 ^{Abc}
BE ven (mmol/L)	XILA	4,8±4,6 ^{Aa}	4,8±3,5 ^{Aa}	7,3±4,0 ^{Aab}	8,1±2,8 ^{Ab}	6,4±3,5 ^{Aab}
	DEX	5,5±3,3 ^{Aab}	4,6±4,5 ^{Aa}	6,8±4,2 ^{Ab}	7,4±4,6 ^{Ab}	7,3±3,5 ^{Ab}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo teste t de Student e teste de Tukey, respectivamente (p≤0,05). S5 e S30 – 5 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

Figura 12 - Representação gráfica dos valores médios do potencial hidrogeniônico no sangue arterial e sangue venoso misto e pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue arterial de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

Figura 13 - Representação gráfica dos valores médios da pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue venoso misto, pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) no sangue arterial e no sangue venoso misto de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

Figura 14 - Representação gráfica dos valores médios do íon bicarbonato (mmol/L) no sangue arterial e no sangue venoso misto e saturação de oxigênio (%) no sangue arterial de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

Figura 15 - Representação gráfica dos valores médios da saturação de oxigênio (%) no sangue venoso misto, excesso de base (mmol/L) no sangue arterial e sangue venoso misto de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

* Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

5.7 TEMPERATURA CORPORAL CENTRAL

Avaliação ao longo dos momentos: no grupo XILA houve diminuição significativa ($p \leq 0,05$) dos valores da temperatura no momento R5 em relação ao BASAL. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os momentos do grupo DEX com relação ao BASAL (Tabela 6).

Avaliação comparativa entre os grupos: não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos estudados (Figura 16).

Tabela 6 - Valores médios da temperatura corporal central ($^{\circ}\text{C}$) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo- 2014/2015

GRUPO	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
XILA	39,18 $\pm$ 0,3 ^{Aab}	39,24 $\pm$ 0,5 ^{Aa}	38,95 $\pm$ 0,5 ^{Aabc}	38,65 $\pm$ 0,6 ^{Abc}	38,56 $\pm$ 0,7 ^{Ac}	39,11 $\pm$ 0,7 ^{Aab}
DEX	38,81 $\pm$ 0,4 ^{Aab}	38,91 $\pm$ 0,6 ^{Aa}	38,83 $\pm$ 0,6 ^{Aa}	38,73 $\pm$ 0,8 ^{Aab}	38,30 $\pm$ 0,9 ^{Ab}	38,52 $\pm$ 0,7 ^{Aab}

Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo teste t de Student e teste de Tukey, respectivamente ($p \leq 0,05$). S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de atipamezole

Figura 16 - Representação gráfica dos valores médios da temperatura corporal central ($^{\circ}\text{C}$) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de atipamezole

★ Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

5.8 GLICEMIA

Avaliação ao longo dos momentos: em ambos grupos, observou-se aumento gradativo da glicemia a partir da sedação em S5, com aumento significativo ($p \leq 0,05$) em relação ao BASAL a partir do momento S15 em ambos os grupos (Tabela 7).

Avaliação comparativa entre os grupos: houve diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos estudados no momento S15 (Figura 17).

Tabela 7 - Valores médios da glicemia (mg/dL) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

GRUPO	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
XILA	100 ± 20 ^{Aa}	138 ± 45 ^{Aab}	183 ± 61 ^{Abc}	199 ± 50 ^{Ac}	218 ± 44 ^{Ac}	208 ± 30 ^{Ac}
DEX	91 ± 37 ^{Aa}	105 ± 58 ^{Aab}	126 ± 53 ^{Bb}	163 ± 46 ^{Ac}	178 ± 47 ^{Ac}	187 ± 61 ^{Ac}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo teste t de Student e teste de Tukey, respectivamente ($p \leq 0,05$). S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

Figura 17 - Representação gráfica dos valores médios da glicemia (mg/dL) de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

S5, S15 e S30 – 5, 15 e 30 min após aplicação de 0,2 mg/kg de xilazina ou 15 µg/kg de dexmedetomidina; R5 e R15 – 5 e 15 min após aplicação de 30 µg/kg de atipamezole

★ Diferença estatística com relação aos valores basais no mesmo grupo

★ Diferença estatística entre os dois grupos

5.9 OCORRÊNCIAS DURANTE PERÍODO EXPERIMENTAL

As ocorrências referem-se a eventos que ocorreram em função do estresse gerado pela manipulação e situação experimental, e como consequência dos efeitos dos fármacos (Tabela 8).

Tabela 8 - Número de animais e frequência (%) de ocorrências durante o período experimental de ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina posteriormente antagonizada com atipamezole – São Paulo - 2014/2015

Momento	Grupos	Diurese	Sialorreia	Vocaliz.	Fezes	Agitação	Tremor
Basal	XILA	6 (50%)	0	0	6 (50%)	3 (25%)	1 (8%)
	DEX	5 (42%)	0	3 (25%)	5 (42%)	0	3 (25%)
Sedação	XILA	6 (50%)	9 (75%)	3 (25%)	0	0	0
S5 A S30	DEX	8 (67%)	1 (8%)	3 (25%)	2 (17%)	1 (8,3%)	0
Reversão	XILA	11 (92%)	3 (25%)	5 (42%)	4 (33%)	8 (67%)	7 (58%)
R5 A R15	DEX	12 (100%)	3 (25%)	3 (25%)	0	3 (25%)	2 (17%)

6 DISCUSSÃO

As doses dos agonistas alfa 2 adrenérgicos utilizadas no presente estudo não tiveram como objetivo a equipotência entre os dois sedativos, e foram baseadas nas doses clínicas médias de xilazina (SHOKRY; MORAD; KHALIL, 1976; PAPAOGLOU; RAPTOPOULOS; KOKOLIS, 1994; GRANT; UPTON; KUCHEL, 1996; CELLY et al., 1997a; KASTNER, 2006) e de dexmedetomidina (KASTNER et al., 2000; KASTNER et al., 2001a) disponíveis na literatura, capazes de causar sedação moderada em ovinos, e foram ajustadas conforme resultados obtidos em teste piloto prévio. A dose de atipamezole foi estipulada conforme dados da literatura (THOMPSON; KERSTING; HSU, 1991; KO; McGRATH, 1995) e resultados obtidos em teste piloto prévio.

Tanto a xilazina como a dexmedetomidina promoveram sedação segura, com alguns efeitos hemodinâmicos e cardiorrespiratórios significativos. O período de latência da xilazina ficou próximo do tempo de 4 minutos, por volta de um minuto a mais que o observado por Hsu, Schaffer e Hanson (1987) e Hsu et al. (1989) após doses de 0,4 e 0,3 mg/kg IV de xilazina. O período de latência da dexmedetomidina em ovinos não foi encontrado na literatura consultada.

Observou-se no presente estudo que a xilazina promoveu sedação notadamente mais intensa, mas não significativa ($p>0,05$), que a dexmedetomidina (escore máximo de 8,1 contra escore 6,5), indo de encontro aos relatos de Borges et al. (2016 no prelo)¹⁵ e De Carvalho et al. (2016) que observaram sedação mais intensa nos carneiros que receberam 5 µg/kg de dexmedetomidina em relação aos que receberam 0,1 mg/kg de xilazina, ambos por via intravenosa (escore 5 contra escore 1,5), seguindo a mesma escala de sedação utilizada nesta pesquisa, proposta por Kastner et al (2003). Celly et al. (1997a) utilizaram doses sedativas “*quasi-equipotent*” entre quatro alfa 2 agonistas (xilazina 0,15 mg/kg, romifidina 50 µg/kg, detomidina 30 µg/kg e medetomidina 10 µg/kg) em carneiros. Se for considerado que a dose de xilazina utilizada por Celly et al. (1997a) tem efeito sedativo equipotente à 10 µg/kg de medetomidina, e que 10 µg/kg de medetomidina equivale a 5 µg/kg de

¹⁵ BORGES, L. P. B.; NISHIMURA, L. T.; DE CARVALHO, L. L.; CEREJO, S. A.; AUCKBURALLY, A.; MATTOS-JUNIOR, E. Behavioral and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine alone and in combination with butorphanol, methadone, morphine or tramadol in conscious sheep. **Vet Anaesth Analg**, v. 43, 2016. No prelo.

dexmedetomidina (KASTNER et al., 2001b), pode-se extrapolar que as doses de 5 µg/kg de dexmedetomidina e 0,15 mg/kg de xilazina sejam equipotentes, fazendo uma proporção de relação 1:30 de dexmedetomidina para xilazina. Caso se respeite essa proporção para as doses empregadas no presente estudo, teríamos para 15 µg/kg de dexmedetomidina, a dose de 0,45 mg/kg de xilazina para que se esperasse um efeito sedativo equipotente, ou seja, relativamente mais que o dobro da dose utilizada nos carneiros aqui relatados.

Esse menor efeito sedativo obtido pela dexmedetomidina em relação à xilazina pode ter sido em decorrência da via de aplicação intramuscular. Dyck et al. (1993) testaram os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da dexmedetomidina aplicada em homens voluntários, pela via intramuscular e intravenosa, e concluiu que a biodisponibilidade da dexmedetomidina aplicada por via intramuscular em comparação com a mesma dose aplicada via intravenosa, foi de 73%, ou seja, a dose da dexmedetomidina por via intramuscular, em humanos, deve ser 37% superior ou 1,37 vezes a dose intravenosa.

Granholm et al. (2007), avaliando a segurança e eficácia clínica de doses intravenosas e intramusculares de dexmedetomidina e medetomidina em cães, não obtiveram diferença significativa da sedação e analgesia proporcionadas pelas doses equipotentes de 30 e 15µg/kg de medetomidina de dexmedetomidina, respectivamente, por via intravenosa; entretanto, após aplicação por via intramuscular de 40µg/kg de medetomidina e 20µg/kg de dexmedetomidina, houve diferença significativa nos escores de sedação e analgesia, quando os efeitos da medetomidina foram superiores à dexmedetomidina nos primeiros 30 minutos. Os autores suspeitam que as diferenças observadas entre os dois agonistas alfa 2 adrenérgicos durante 30 minutos podem ter sido por diferenças na absorção ou eliminação dos fármacos. Considerando os diferentes resultados nos efeitos sedativos da dexmedetomidina por diferentes vias de aplicação em diferentes espécies, pode-se considerar que os resultados obtidos na presente pesquisa podem ter sido em decorrência de diferenças na farmacocinética dos dois fármacos após administração por via intramuscular, uma vez que a via de administração possui impacto na biodisponibilidade desse agonista alfa 2 adrenérgico (DYCK et al., 1993). Assim, o efeito sedativo inferior da dexmedetomidina em relação à xilazina, observado no presente estudo, pode ter sido em decorrência da menor biodisponibilidade deste fármaco por via intramuscular na espécie ovina.

Neste estudo, os valores médios de frequência cardíaca (FC) e de frequência respiratória (FR) no momento BASAL foram 111 bpm e 26 rpm. Os valores da FC foram um pouco superiores aos valores fisiológicos de 70-80 bpm descrito por Detweiler (1996). Esses valores relativamente mais elevados são devido a excitação decorrente da manipulação e contenção dos animais. Os valores basais da FR ficaram dentro da variação fisiológica de 20-34 rpm (REECE, 1996).

Cinco minutos após sedação, os valores de FC, pressão arterial média (PAM) e débito cardíaco (DC) começaram a reduzir. Muitos autores relatam a elevação transitória seguida de diminuição da PAM e do DC, fato que no presente estudo não foi observado (AZIZ; CARLYLE, 1978; KASTNER; KUTTER; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, 2005; RAEKALLIO; HONKAVAARA; VAINIO, 2010). A via de administração intramuscular pode ter contribuído para que não ocorresse a vasoconstrição transitória imediatamente após a aplicação dos agonistas alfa 2 adrenérgicos, corroborando com as observações de Kastner et al. (2000) e Grant e Upton (2001).

A bradicardia fez com que o DC, produto do VS e FC, sofresse diminuição não significativa ($p > 0,05$) durante o período de sedação em ambos os grupos. Em consequência da bradicardia em S30 do grupo XILA, observou-se a redução também significativa da PAM no mesmo momento. Considerando-se que não havia vasodilatação em S30, já que os valores da RVS estavam superiores ao BASAL, conclui-se que a redução da PAM foi consequência da bradicardia, conforme indica a fórmula $PAM = (VS \times FC) \times RVS$ (TRANQUILLI; MAZE, 1993). Entretanto, sendo a PAM o produto do DC com a resistência vascular sistêmica (RVS), os valores superiores da RVS no grupo DEX contrabalancearam o DC baixo em favor da PAM, justificando a redução mais sutil da PAM no grupo DEX comparado ao grupo XILA (4,6% versus 11,3%), que teve valores mais baixos da RVS.

É importante considerar que o aumento ou sustentação da PAM em decorrência da elevação do DC garante melhor perfusão tecidual, enquanto que, o aumento ou sustentação da PAM em decorrência da elevação da RVS não garante que a perfusão tecidual será adequada (WAGNER; BRODBELT, 1997).

Os animais mantiveram, durante o período experimental, ritmo cardíaco sinusal, não sendo observada a ocorrência de sinais e eventos cardiovasculares comumente associados aos agonistas alfa 2 adrenérgicos. Isso deve-se, possivelmente, ao uso da via intramuscular, conforme variados relatos da literatura

(DOHERTY et al., 1986; KASTNER et al., 2000, 2001a; GRANT; UPTON, 2001; KASTNER; KUTTER; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, 2005).

O fato da FC dos carneiros do grupo DEX não retornarem aos valores pré-sedação pode ter sido pela atenuação da ativação do sistema nervoso simpático e baixas concentrações de hormônios relacionados ao estresse, por efeito da dexmedetomidina (VAISANEN et al., 2002).

Os valores da FR elevaram-se de maneira importante no grupo XILA, mas sem diferença significativa ($p>0,05$), no decorrer do período de sedação, indo de encontro à acentuada depressão respiratória relatada na literatura (AZIZ; CARLYLE, 1978; KASTNER; KUTTER; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, 2005; RAEKALLIO; HONKAVAARA; VAINIO, 2010). Celly et al. (1997a) observaram aumento significativo dos valores de FR em carneiros sedados com xilazina, romifidina, detomidina ou medetomidina, por via intravenosa, e Aziz e Carlyle (1978) relatam que, após a administração intravenosa de 0,5 mg/kg de xilazina em carneiros, houve apneia seguida de taquipneia. Hsu, Schaffer e Hanson (1987) e Hsu et al. (1989) observaram taquipneia após sedação de carneiros com 0,4 mg/kg e 0,3 mg/kg de xilazina pela via intravenosa, enquanto Ko e McGrath (1995) observaram o mesmo efeito em cordeiros sedados com 30 µg/kg de medetomidina.

Hedrick et al. (1994) observaram dois padrões respiratórios, taquipneia e bradipneia, em caprinos que receberam clonidina. A respiração arritmica induzida pela clonidina é caracterizada por episódios alternados de taquipneia e respiração lenta e irregular, incluindo prolongado e variado tempo de expiração e apneia central (HEDRICK et al., 1994; O'HALLORAN; HERMAN; BISGARD, 1999a,, 2001). Esses efeitos não dependem do corpo carotídeo (HEDRICK et al., 1994) ou de *feedback* vagal aferente (O'HALLORAN; HERMAN; BISGARD, 1999b), sugerindo um efeito em receptores alfa 2 adrenérgicos centrais. Os resultados obtidos por O'Halloran, Herman e Bisgard (2001) sugerem que a taquipneia induzida por agonistas alfa 2 adrenérgicos necessita da ativação dos receptores alfa 2 adrenérgicos subtipo A (alfa 2A), enquanto a depressão respiratória requer a ativação de receptores alfa 2 de um subtipo alternativo, provavelmente o subtipo alfa 2C.

O índice cardíaco (IC) é o resultado do produto entre a FC e o volume sistólico (VS) dividido pela área de superfície corporal (SC) (SHOEMAKER, 1995; SOUZA; ELIAS, 2006). Segundo Souza e Elias (2006) o IC é o indicador mais importante da função do sistema cardiovascular, porque expressa a quantidade de sangue que o

coração impulsiona a cada minuto para o transporte dos elementos essenciais à função celular em todos os tecidos do organismo. Houve redução importante, mas não significativa ($p>0,05$) do IC de até 31,9% e 26,8%, entre os momentos S5 e S30 em relação ao BASAL, nos animais dos grupos XILA e DEX respectivamente, que pode ser explicado pela diminuição significativa ($p\leq 0,05$) da FC e aumento não significativo ($p>0,05$) da RVS durante esse período. O IC acarretou redução não significativa ($p>0,05$), nos índices de oferta de oxigênio (IDO_2) e de consumo de oxigênio (IVO_2) de até 37,9% e 31,0 %, e 42,4% e 37,2% para animais do grupo XILA e DEX respectivamente, mas sem efeitos clinicamente significativos, uma vez que o IDO_2 diminuiu na mesma proporção do IVO_2 , mantendo o equilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio pelos tecidos.

A RVS é um dos fatores que interferem diretamente na pós-carga, que representa a tensão que a parede ventricular precisa desenvolver para ejetar o sangue para o sistema arterial. Assim, a elevação da RVS indica aumento da pós-carga, o que está relacionado à diminuição do volume sistólico (VS) e consequente redução do DC e aumento do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TSVE) (BONAGURA; MUIR, 1991; SHOEMAKER, 1995). Houve aumento não significativo da RVS em ambos os grupos durante o período de sedação, o que não implicou em elevação do TSVE, indicando que não houve aumento do esforço cardíaco. Contudo, houve elevação discreta do TSVE após o atipamezole, que foi em decorrência da vasodilatação causada pelo antagonista alfa 2 adrenérgico, com consequente diminuição da RVS e aumento da pré-carga, promovendo elevação do VS, do DC e da PAM, implicando em discreto aumento do esforço cardíaco (SHAH; DING; HU, 2014).

A pressão venosa central (PVC) é uma estimativa da pressão luminal da veia cava intratorácica, o que reflete a pressão atrial direita. A PVC depende da interação da função cardíaca, do volume de sangue intravascular, complacência venosa e pressão intratorácica (HASKINS, 1999). A pressão de artéria pulmonar (PAP) reflete a pressão gerada pelo ventrículo direito, e quando a artéria pulmonar é ocluída com auxílio de um cateter pulmonar de Swan-Ganz, elimina-se a influência das pressões do lado direito do coração, e a pressão de átrio esquerdo (PoAP) será refletida (GUYTON; HALL, 2006). A PVC e a pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) são índices de pré-carga nos ventrículos direito e esquerdo, respectivamente. A PVC manteve-se constante, mesmo após a aplicação do atipamezole com seu efeito

vasodilatador (SHAH; DING; HU, 2014). A PoAP também variou pouco; entretanto, apresentou discreta, porém significativa elevação ($p \leq 0,05$) em R15 do grupo DEX, em decorrência do aumento significativo da PAM no mesmo momento. Essa discreta variação dos valores destes parâmetros demonstram que a pré-carga foi mantida, e dessa forma também o VS, evitando um efeito depressor mais expressivo nos valores do DC em função da redução da FC e relativa elevação da RVS.

A PAP representa a pressão que deve ser desenvolvida na artéria pulmonar para bombear o sangue ao pulmão, assim, depende não só da resistência arteriolar pulmonar como da resistência capilar pulmonar, as quais são influenciadas pela função pulmonar (GUYTON; HALL, 2006). Um aumento acentuado da PAP pode estar relacionado à acidose respiratória, ventilação com pressão positiva, doenças pulmonares que afetem a resistência capilar pulmonar ou à hipóxia alveolar, considerando que a hipóxia causa vasoconstrição arterial pulmonar (BONAGURA; MUIR, 1991; McDONELL; KERR, 2013). Apesar da circulação pulmonar receber todo o volume sanguíneo do ventrículo direito, possui valores inferiores a da pressão sistêmica, o que demonstra que a circulação pulmonar possui uma menor resistência vascular quando comparada à circulação sistêmica (ROBINSON, 1991). Os valores da PAP mantiveram-se estáveis, e demonstraram alterações significativas ($p \leq 0,05$) somente em R15 do grupo DEX.

Na avaliação da PAP e da PoAP, Talke et al. (2000) relataram que os valores basais de PAP e PoAP em ovinos conscientes foram de 18 mmHg e 9 mmHg, respectivamente, resultados semelhantes aos observados no presente estudo, onde valores basais de PAP e PoAP foram de 20,0 mmHg e 11,0 mmHg, respectivamente. Ao observar os resultados, verifica-se que o emprego dos fármacos utilizados neste estudo não resultou em alterações importantes na PAP e nem na PoAP.

Na análise das variáveis hemogasométricas, sabendo-se que a faixa de normalidade de pH do sangue arterial (pH art) para a espécie ovina varia de 7,32-7,54 (KANEKO; HARVEY; BRUSS, 1997; RADOSTITS et al., 2007), e de 7,32-7,50 para o pH do sangue venoso (pH ven) (RADOSTITS et al., 2007), constata-se que os valores do pH sanguíneo não apresentaram grandes variações fisiológicas durante o tempo de avaliação, exceto no momento R5 do grupo XILA quando o valor do pH arterial foi 7,56, significativamente mais alto ($p \leq 0,05$) que nos demais momentos do grupo XILA.

No momento S30 do grupo XILA a PaCO_2 estava um pouco mais elevada em relação ao momento BASAL, diminuindo no momento seguinte (R5) a um valor

discretamente inferior ao BASAL. O íon bicarbonato no sangue arterial (HCO_3^-) estava estatisticamente acima ($p \leq 0,05$) do valor em BASAL e dos valores fisiológicos citados por Radostits et al. (2007), entre 21-28 mmol/L, em R5. A elevação do íon bicarbonato associado à alcalemia indica alcalose metabólica, enquanto a elevação dos valores de excesso de base (BE) e FR sugerem uma alcalose respiratória concomitante.

Ao atravessar os tecidos, o sangue arterial cede seu oxigênio às células, para as atividades metabólicas. Ao deixar os capilares dos tecidos para juntar-se nas vênulas, a pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (PvO_2) é semelhante à PaCO_2 . Quando os valores da PvO_2 ou a saturação de oxigênio do sangue venoso (SvO_2) estão abaixo de 60%, significa que a extração de oxigênio pelos tecidos está aumentada. Isso pode ocorrer por uma exacerbação do metabolismo ou por uma redução do fluxo de sangue que perfunde os tecidos (GUYTON; HALL, 2006). No presente estudo, não houve alterações significativas nos valores da PvO_2 e nem da SvO_2 sugerindo que não houve redução importante da perfusão tecidual.

A pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2) é o melhor indicador de mudanças no equilíbrio ácido-base relacionadas à respiração. Sob condições de um fluxo normal do sangue através dos pulmões (perfusão), a PaCO_2 dependerá quase inteiramente da ventilação alveolar, aumentando quando a ventilação diminui e vice-versa. A PaO_2 é um parâmetro utilizado para a determinação da disponibilidade de oxigênio para os tecidos, sendo o gradiente de PaO_2 a "força motriz" para a sua captação, transporte e fornecimento aos tecidos (SOBIECH et al., 2005). A estabilidade nos índices de PaO_2 e PaCO_2 nos carneiros avaliado no presente estudo indicam que não houve hipoventilação nem hipoxemia, indo de encontro aos relatos de Doherty et al. (1986), Nolan, Livingston e Waterman (1986) e Hsu et al. (1989) que reportaram hipoxemia intensa após administração intravenosa de 0,15 mg/kg, 0,05 mg/kg e 0,3 mg/kg de xilazina, respectivamente.

Os índices de oxigenação, como o conteúdo de oxigênio arterial e venoso misto (CaO_2 e CvO_2), pressão alveolar de oxigênio (PAO_2), e índice de extração de oxigênio (IEO_2) apresentaram-se estáveis durante o período de avaliação, sem grandes diferenças com relação aos valores basais. Os índices de oferta de oxigênio (IDO_2) e de consumo de oxigênio (IVO_2) diminuíram durante a sedação, em decorrência da diminuição do metabolismo. A diferença alvéolo-arterial de oxigênio (D(A-a)O_2) teve aumento discreto e progressivo em XILA mas significativo ($p \leq 0,05$) em DEX, até 30 minutos pós sedação (S30). A D(A-a)O_2 permite avaliar se há algum

bloqueio à passagem de ar entre o alvéolo e o sangue arterial. Nas situações em que ela tem seu valor aumentado, torna-se um dado a mais para avaliar se a hipoxemia é decorrente de hipoventilação ou de alguma outra causa. Assim, quando há hipoxemia com $D(A-a)O_2$ normal, sua causa é hipoventilação; quando há hipoxemia com $D(A-a)O_2$ aumentada, a causa é por alteração na difusão ou na relação ventilação/perfusão (V/Q) (BLAND et al., 1985). No presente estudo, o componente pulmonar associado foi a resistência vascular pulmonar (RVP), que obteve valores com comportamento semelhante à $D(A-a)O_2$, influenciando diretamente no aumento deste índice, mesmo que sem significância estatística e sem ocorrência de hipoxemia ou hipoventilação.

Além de reverter os efeitos sedativos e cardiovasculares dos agonistas alfa 2 adrenérgicos, os antagonistas alfa 2 adrenérgicos podem produzir efeitos secundários significativos. Se uma sobredosagem relativa de um antagonista é administrada, efeitos neurológicos (excitação e tremores musculares), cardiovasculares (hipotensão e taquicardia) e gastrintestinais (salivação e diarreia) podem ocorrer (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987). Por conseguinte, a dose de antagonista deve ser cuidadosamente calculada, e estes cálculos devem ser baseados na quantidade de agonista administrada inicialmente e o tempo decorrido desde que o agonista foi administrado. Geralmente, os cálculos baseiam-se na proporção agonista/antagonista, e não no simples cálculo de miligramas por quilograma. Em caso de dúvidas, é geralmente melhor aplicar uma subdose do que sobredose do antagonista. A analgesia mediada pelo alfa 2 agonista também é revertida, por isso antagonistas devem ser usados com cautela no pós-operatório (LEMKE, 2013).

O uso do atipamezole como antagonista alfa 2 adrenérgico mostrou-se eficiente especialmente para a xilazina, que levou um tempo menor, mas não significativo ($p>0,05$), para começar a ter seus efeitos revertidos. Os animais sedados com xilazina tiveram recuperação muito rápida e tumultuada, com sinais claros de excitação, que conforme Ranheim et al. (2000b) deve-se aos altos índices de catecolaminas circulantes. Essas observações corroboram com os relatos de excitação em vacas e carneiros (RANHEIM et al., 1999, 2000a), e em felinos (UEOKA; HIKASA, 2008). O aumento das catecolaminas plasmáticas reflete o aumento na atividade simpática induzida pela ação do antagonista (RANHEIM et al., 2000b).

Esses episódios de excitação dos animais tratados com xilazina poderiam ser devido a uma dose inadequadamente alta de atipamezole nas condições do presente estudo. Lemke (2013) cita que a relação atipamezole/xilazina para a reversão dos

efeitos da xilazina na maioria dos mamíferos é de cerca de 0,1:1. Seguindo essa proporção, a dose de atipamezole suficiente para antagonizar 0,2 mg/kg de xilazina seria de 20 µg/kg, ou seja, 1/3 menor do que a dose empregada no presente trabalho. Entretanto, Arnemo e Soli (1993), testando diversas proporções de doses de atipamezole e xilazina em bezerros relata que houve excitação nas doses de proporções de 0,4:1 pela via intramuscular e de 0,3:1 e 0,25:1 pela via intravenosa; houve ressedação e retorno à posição de decúbito nas proporções de 0,2:1 pela via intramuscular e 0,1:1 pela via intravenosa, sendo então que as doses efetivas, sem efeitos indesejáveis e sem ressedação, as de proporções de 0,3:1 e 0,25:1 via intramuscular, e, 0,2:1 e 0,125:1 pela via intravenosa. Ao considerar essas proporções de doses e efeitos em bezerros, equivalentes em ovinos, a proporção utilizada no presente estudo, de 0,15:1, proporciona uma dose de atipamezole mais baixa que as doses consideradas ideais por Arnemo e Soli (1993) em bezerros.

Outra possibilidade da ocorrência desses episódios de excitação após aplicação do antagonista alfa 2 adrenérgico seria baixo escore de sedação imediatamente antes da administração do atipamezole; entretanto, parece não haver relação entre o grau de sedação pré e a excitação pós aplicação do antagonista, porque somente um carneiro (Carneiro 5) dos cinco do grupo XILA que excitaram, tinham escore abaixo de 5 (escore 3), enquanto os dois animais do grupo DEX (Carneiros 2 e 3) apresentavam escore 7 e 5 antes da administração do atipamezole. Assim sendo não é possível afirmar que a excitação tenha ocorrido porque os animais apresentavam grau de sedação mais leve ou mais intensa.

Mas o mais provável é o fato da xilazina ser um agonista alfa 2 adrenérgico pouco seletivo enquanto o atipamezole é um antagonista alfa 2 altamente seletivo (RANKIN, 2015). Essa diferença de seletividade entre esses dois fármacos pode explicar a rápida reversão e excitação que ocorreram nos carneiros que foram sedados com xilazina. Por ser altamente seletivo, pode-se supor que o atipamezole reverteu rapidamente a estimulação dos receptores alfa 2 adrenérgicos promovidos pela xilazina, permanecendo estimulados os receptores alfa 1 adrenérgicos, que tipicamente resultam em excitação e aumento da atividade motora (RANKIN, 2015). A excitação desses animais resultaram em aumento da FC e do DC, o que faz supor que o fluxo sanguíneo hepático também tenha se elevado, assim como a depuração da xilazina.

A recuperação dos animais que receberam dexmedetomidina foi mais suave e gradual que daqueles que receberam xilazina. Isso pode ter ocorrido em função dos efeitos da depressão cardíaca que permaneceu após a aplicação do atipamezole. A FC e o DC mantiveram-se nos mesmos índices do período de sedação cinco minutos após a aplicação do antagonista (R5), mantendo-se abaixo dos valores basais. A dexmedetomidina é extensivamente metabolizada pelo fígado (DE WOLF et al., 2001) e a diminuição do DC pode ter diminuído o fluxo sanguíneo hepático de maneira a reduzir a taxa de eliminação devido a disponibilidade reduzida do fármaco circulante às enzimas de metabolização. Além disso, é provável que a concentração plasmática da dexmedetomidina tenha se elevado após a aplicação do antagonista. Conforme Ranheim et al. (2000a) o atipamezole promove rápido aumento nas concentrações de medetomidina, provavelmente causado pelo deslocamento desta dos tecidos altamente perfundidos tais como fígado, rins e pulmões. Assim podemos supor de forma análoga, que o mesmo ocorra com a dexmedetomidina, o que explica a recuperação mais suave dos carneiros que receberam esse agonista alfa 2 adrenérgico.

Pôde-se observar imediatamente após a aplicação do antagonista, que os animais do grupo XILA apresentaram uma resposta abrupta aos seus efeitos, que fica evidente ao observar-se a acentuada diferença nos valores dos parâmetros avaliados após momento S30, como a FC, FR, o DC, a RVS e os parâmetros derivados destes.

O aumento da FC após o atipamezole no grupo XILA é decorrente da elevação dos níveis de catecolaminas circulantes, enquanto a redução nos valores da RVS ocorreu devido ao efeito vasodilatador do atipamezole (SHAH; DING; HU, 2014). Em consequência das elevações dos valores da FC e diminuição da RVS, houve o aumento do VS, IS, DC, IC e PAM que são produtos da relação da FC e RVS.

Após o atipamezole observou-se que a elevação dos parâmetros hemodinâmicos FC, DC, IC, VS, IS, TSVE e ITSVE no grupo XILA foi maior que no grupo DEX, sendo essa diferença significativa ($p \leq 0,05$) nos casos da FC, do DC e IC. A RVS e IRVS apresentaram diminuição de maior magnitude nos animais do grupo XILA, havendo diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos em R5.

Ao analisarmos as variáveis hemogasométricas e ventilatórias, nota-se que não houve diferença na extração de oxigênio entre os animais de ambos os grupos ao longo do tempo de sedação, que confirma-se pelos valores de PvO_2 , SvO_2 e pelo índice de extração de oxigênio (IEO_2). O consumo de oxigênio (VO_2) e o índice de

consumo de oxigênio (IVO_2) apresentaram elevação com diferença significativa ($p \leq 0,05$) em relação ao grupo DEX em R5, indicando aumento do metabolismo nos animais que receberam o atipamezole após sedação com xilazina (SHAH; DING; HU, 2014).

Os valores da $PaCO_2$ reduziram discretamente no momento R5 do grupo XILA, provavelmente em decorrência da taquipneia que os animais apresentaram no momento anterior (FR=50 rpm em S30), associada à diminuição na RVP após o atipamezole, favorecendo a circulação pulmonar e a troca gasosa alveolar, enquanto no grupo DEX os valores de $PaCO_2$ mantiveram-se discretamente mais elevados que no BASAL.

Os valores glicêmicos apresentaram aumento após a aplicação dos agonistas alfa 2 adrenérgicos em ambos grupos, ocorrência já relatada na literatura para diversas espécies (AMBRISKO; HIKASA, 2002; MOOLCHAND et al., 2015). Entretanto, após a administração do atipamezole não foi observada redução significativa dos níveis glicêmicos.

Ranheim et al. (2000b) ponderaram que o retorno lento dos valores plasmáticos de glicose aos níveis basais em carneiros tratados com atipamezole, possa ser atribuído ao aumento do cortisol associado com a injeção do antagonista. O cortisol aumenta os níveis plasmáticos de glicose por meio da inibição da utilização de glicose nos tecidos e aumento da gliconeogênese no fígado; além disso, o grande aumento de catecolaminas em função da ação do atipamezole pode, também, intensificar este efeito (BREAZILE, 1987; DICKSON, 1996).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O uso de doses empregadas clinicamente ao invés de doses equipotentes entre a xilazina e a dexmedetomidina, não permitiu afirmar que um agonista alfa 2 adrenérgico seja capaz de causar sedação mais intensa que o outro em carneiros quando administrados por via intramuscular;

A avaliação dos animais em posição quadrupedal dificultou bastante uma avaliação acurada do ECG, porque a movimentação dos carneiros interferiu diretamente na qualidade do sinal e na onda eletrocardiográfica;

O tempo de avaliação após a aplicação de atipamezole não pôde ser mais longo uma vez que muitos animais ficaram extremamente agitados, impossibilitando a colheita correta de dados. Um tempo maior de observação permitiria observar se houve ressedação após o fim do efeito do atipamezole;

Estudos da farmacocinética e farmacodinâmica da xilazina, da dexmedetomidina e do atipamezole, após aplicação intramuscular, poderá prover mais informações relativas ao comportamento desses fármacos e resposta dos animais.

8 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos após o emprego de xilazina 0,2 mg/kg ou dexmedetomidina 15 µg/kg via intramuscular, antagonizados por 30 µg/kg de atipamezole via intramuscular em ovinos, permite-nos relacionar as seguintes conclusões:

- A administração da xilazina ou da dexmedetomidina por via intramuscular proporcionam sedação sem produzir alterações clinicamente relevantes nas variáveis estudadas;
- A xilazina determinou sedação mais intensa que a dexmedetomidina;
- O atipamezole mostrou-se eficaz na reversão da sedação da xilazina e da dexmedetomidina e seus efeitos;
- A reversão dos efeitos da dexmedetomidina foi mais lenta e gradual, permitindo uma recuperação mais suave;
- O atipamezole não foi eficiente na reversão da hiperglicemia em 15 minutos após aplicação.

REFERÊNCIAS

ABDEL el MOTAL, S. M.; SHARP, G. W. G. Inhibition of glucose-induced insulin release by xylazine. **Endocrinology**, v. 116, n. 6, p. 2337-2340, 1985.

ADAMS, D.; MCKINLEY, M. The Sheep. **ANZCCART Humane Science**, v. 9, p. 1-13, 2009.

ALIBHAI, H. I. K.; CLARKE, K. W.; LEE, Y. H.; THOMPSON, J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. **Vet Rec**, v. 138, n. 1, p. 11-13, 1996.

AMBRISKO, T. D.; HIKASA, Y. The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. **Can J Vet Res**, v. 67, n. 1, p. 64-67, 2002.

ANTONACCIO, M. J.; ROBSON, R. D.; KERWIN, L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. **Eur J Pharmacol**, v. 23, n. 3, p. 311-316, 1973.

ARNEMO, J. M.; SOLI, N. E. Reversal of xylazine-induced sedation in dairy calves with atipamezole: a field trial. **Vet Res Commun**, v.17, n. 4, p. 305-312, 1993.

AZIZ, M. A.; CARLYLE, S. S. Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep. **J Vet Med A**, v. 25, n. 3, p. 173–180, 1978.

BACON, P. J.; JONES, J. G.; TAYLOR, P.; STEWART, S.; WILSON-NUNN, D.; KERR, M. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. **Res Vet Sci**, v. 65, n. 1, p. 71–75, 1998.

BLAND, R. D.; SHOEMAKER, W. C.; ABRAHAM, E.; COBO, J. C. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and non-surviving postoperative patients. **Crit Care Med**, v.13, n. 2, p. 85-90, 1985.

BLAXALL, H. S.; HECK, D. A.; BYLUND, D. B. Molecular determinants of the alpha-2D adrenergic receptor subtype. **Life Sci**, v. 53, n. 17, p. 255-259, 1993.

BONAGURA, J. D.; MUIR, W. W. The cardiovascular system. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. p. 39-104.

essa referência vai em nota de rodapé (Já inserida)

BREAZILE, J. E. Physiologic basis and consequences of distress in animals. **J Am Vet Med Assoc**, v. 191, n. 10, p. 1212–1215, 1987.

BROCKMAN, R. P. Effect of xylazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentration in sheep. **Res Vet Sci**, v. 30, n. 3, p. 383-384, 1981.

CARROLL, G. L.; HARTSFIELD, S. M. General anesthetic techniques in ruminants. **Vet Clin North Am Food Anim Pract**, v. 12, n.3, p. 627-661, 1996.

CARROLL, G. L.; MATTHEWS, N. S.; HARTSFIELD, S. M.; SLATER, M. R.; CHAMPNEY, T. H.; ERICKSON, S. W. The effect of detomidine and its antagonism with tolazoline on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, and behavior in awake ponies. **Vet Surg**, v. 26, n. 1, p. 69–77, 1997.

CAULKETT, N. A.; DUKE, T.; CRIBB, P. H. Cardiopulmonary effects of medetomidine: ketamine in domestic sheep (*Ovis ovis*) maintained in sternal recumbency. **J Zoo Wildlife Med**, v. 27, n. 2, p. 217-226, 1996.

CELLY, C. S.; McDONELL, W. N.; YOUNG, S. S.; BLACK, W. D. The comparative hypoxaemic effect of four alpha2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 20, n. 6, p. 464–471, 1997a.

CELLY, C. S.; McDONELL, W. N.; BLACK, W. D.; YOUNG, S. S. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral alpha2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 20, n. 6, p. 472–478, 1997b.

CELLY, C. S.; ATWAL, O. S.; McDONELL, W. N.; BLACK, W. D. Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha2-adrenergic receptor agonists. **Am J Vet Res**, v. 60, n. 2, p. 154–161, 1999.

CHUI, T. H.; CHEN, M. J.; YANG, J. J., TANG, F. I. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurons: intracellular recording in vitro. **Eur J Pharmacol**, v. 285, n. 3, p. 261-268, 1995.

CLARKE, K. W.; HALL, L. W. Xylazine – a new sedative for horses and cattle. **Vet Rec**, v. 85, n. 19, p. 512-517, 1969.

CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M. Detomidine: A new sedative for horses. **Equine Vet J**, v. 18, n. 5, p. 366–370, 1986.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. **Brit Vet J**, v. 152, n. 5, p. 519-535, 1996.

DE CARVALHO, L. L.; NISHIMURA, L. T.; BORGES, L. P. B.; CEREJO, S. A.; VILLELA, I. O. J.; AUCKBURALLY, A.; MATTOS-JUNIOR, E. Sedative and cardiopulmonary effects of xylazine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in sheep. **Vet Anaesth Analg**, v. 43, n. 2, p. 179-188, 2016.

DE WOLF, A. M.; FRAGEN, R. J.; AVRAM, M. J.; FITZGERALD, P. C.; RAHIMI-DANESH, F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. **Anesth Analg**, v. 93, n. 5, p.1205–1209, 2001.

DETWEILER, D. K. Regulação cardíaca. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 157-169.

DYCK, J. B.; MAZE, M.; HAACK, C.; VUORILEHTO, L.; SHAFER, S. L. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. **Anesthesiology** v. 78, n. 5, p. 813-820, 1993.

DICKSON, W. M. Glândulas Endócrinas. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 571-602.

DOHERTY, T. J.; PASCOE, P. J.; McDONELL, W. N.; MONTEITH, G. Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent sheep. **Can J Vet Res**, v. 50, n. 4, p. 517–521, 1986.

EICHNER, R. D.; PRIOR, R. L.; KVASNICKA, W. G. Xylazine-induced hyperglycemia in heel' cattle. **Am J Vet Res**, v. 40, n. 1, p. 127-129, 1979.

GARCIA-VILLAR, R.; TOUTAIN, P. L.; ALVINERIE, M.; RUCKEBUSCH, Y. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 4, n. 2, p. 87–92, 1981.

GERTLER, R.; BROWN, H. C.; MITCHELL, D. H.; SILVIUS, E. N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **BUMC Proceedings**, v.14, n. 1, p. 13–21, 2001.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2006.

GRANHOLM, M.; MCKUSICK, B. C.; WESTERHOLM, F. C.; ASPEGRÉN, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. **Veterinary Record**, v.160, n. 26, p. 891-897, 2007.

GRANT, C.; UPTON, R. N.; KUCHEL, T. R. Efficacy of intramuscular analgesics for acute pain in sheep. **Aust Vet J**, v. 73, n. 4, p. 129–132, 1996.

GRANT, C.; UPTON, R. N. The anti-nociceptive efficacy of low dose intramuscular xylazine in lambs. **Res Vet Sci**, v. 70, n. 1, p. 47–50, 2001.

GRAY, P. R.; McDONELL, W. N. Anesthesia in goats and sheep. Part I. Local analgesia. **Compend Contin Educ Pract Vet**, v. 8, p. S33-S39, 1986. Supplement.

GREENE, S. A.; THURMON, J. C. Xylazine: A review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 11, n. 4, p. 295-313, 1988.

GROSS, M. E.; TRANQUILLI, W. J. Use of alpha 2-adrenergic receptor antagonists. **J Am Vet Med Assoc**, v. 195, n. 3, p. 378-381, 1989.

HASKINS, S. C. Perioperative monitoring. In: PADDLEFORD, R. R. **Manual of small animal anesthesia**. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1999. p. 123-146.

HEDRICK, M. S.; RYAN, M. L.; PIZARRO, J.; BISGARD, G. E. Modulation of respiratory rhythm by α_2 -adrenoceptors in awake and anesthetized goats. **J Appl Physiol**, v. 77, n. 2, p. 742–750, 1994.

HONKAVAARA, J. M.; RESTITUTTI, F.; RAEKALLIO, M. R.; KUUSELA, E. K.; VAINIO, O. M. The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha 2

adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 34, n. 4, p. 332-337, 2011.

HOPKINS, T. J. The clinical pharmacology of xylazine in cattle. **Aust Vet J**, v. 48, n. 3, p. 109-112, 1972.

HSU, W. H.; HUMMEL, S. K. Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of alfa 2-adrenergic receptors regulating insulin release. **Endocrinology**, v.109, n. 3, p.825-829, 1981.

HSU, W. H.; SCHAFFER, D. D.; HANSON, C. E. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. **J Am Vet Med Assoc**, v. 190, n.4, p. 423–426, 1987.

HSU, W. H.; HANSON, C. E.; HEMBROUGH, F. B.; SCHAFFER, D. D. Effects of idazoxan, tolazoline and yohimbine on xylazine-induced respiratory changes and central nervous system depression in ewes. **Am J Vet Res**, v. 50, n. 9, p. 1570–1573, 1989.

JALANKA, H.; ROKEN, B. O. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezole in nondomestic mammals: a review. **J Zoo Wildlife Med**, v. 21, n. 3, p. 259–282, 1990.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th ed. San Diego, Calif. Academic Press, 1997, appendix VIII, p. 890-894.

KASTNER, S. B. R.; BOLLER, M.; KUTTER, A.; RECHENBERG, B.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. The effect of intramuscular dexmedetomidine and medetomidine on cardiorespiratory variables during isoflurane anaesthesia in sheep. **Vet Anaesth Analg**, v. 27, n. 2, p. 112-116, 2000.

KASTNER, S. B. R.; BOLLER, M.; KUTTER, A.; AKENS, M. K.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Clinical comparison of preanaesthetic intramuscular medetomidine and dexmedetomidine in domestic sheep. **Deut Tierarztl Woch**, v. 108, n. 10, p. 409-413, 2001a.

KASTNER, S. B. R.; VON RECHENBERG, B.; KELLER, K.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic Sheep. **J Vet Med A**, v. 48, n. 4, p. 231–241, 2001b.

KASTNER, S. B. R.; WAPF, P.; FEIGE, K.; DEMUTH, D.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; AKENS, M. K.; HUHTINEN, M. Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 26, n. 4, p. 271-6, 2003.

KASTNER, S. B. R.; KUTTER, P. N.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation **Am J Vet Res**, v. 66, n. 9, p. 1496–1502, 2005.

KASTNER, S. B. R. Alpha2 agonists in sheep: a review. **Vet Anaesth Analg**, v. 33, n. 2, p. 79–96, 2006.

KASTNER, S. B. R.; OHLERTH, B.; POSPISCHIL, A.; BOLLER, J.; HUHTINEN, M. K. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. **Res Vet Sci**, v. 83, n. 2, p. 217–226, 2007a.

KASTNER, S. B. R.; BOLLER, J.; KUTTER, P. N.; PAKARINEN, S. M.; RAMELA, M. P.; HUHTINEN, M. K. Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane. **Small Ruminant Res**, v. 71, n. 1, p. 75–82, 2007b.

KATZUNG, B.G., **Basic and clinical pharmacology**. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2004. 1203 p.

KO, J. C. H.; McGRATH, C. J. Effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced central nervous system depression and cardiorespiratory changes in lambs. **Am J Vet Res**, v. 56, n. 5, p. 629–632, 1995.

KUTTER, A. P. N.; KASTNER, S. B. R.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; HUHTINEN, M. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurano. **Vet Rec**, v. 159, n. 19, p. 624-629, 2006.

LAKE, C. L. Anatomia e fisiologia cardiovascular. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. **Anestesia clínica**. São Paulo: Manole, 2004. p. 853–881.

LANIER, S. M.; HOMEY, C. J.; PATENAUDE, C.; GRAHAM, R. M. Identification of structurally distinct alpha-2-adrenergic receptors. **J Biol Chem**, v. 263, n. 28, p. 14491-14496, 1988.

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. Cap. 9, p. 231-269.

LUDBROOK, G.; GRANT, C.; UPTON, R. N.; PENHALL, C. A method for frequent measurement of sedation and analgesia in sheep using the response to a ramped electrical stimulus. **J Pharmacol Toxicol**, v. 33, n. 1, p. 17–22, 1995.

McDONELL, W. N.; KERR, C. L. Sistema Respiratório. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. Cap. 5, p. 131-170.

MITCHELL, H. H. Check formulas for surface area of sheep. In: A YEAR'S PROGRESS IN SOLVING FARM PROBLEMS IN ILLINOIS, 41., 1928. Urbana: Ann Rep Illinois Agric Exp, Illinois, 1928. p. 155–158.

MITCHELL, B.; WILLIAMS, J. B. Respiratory function changes in sheep associated with lying in lateral recumbency and with sedation by xylazine. **Vet Anaesth Analg**, v. 6, n. 1, p. 30–36, 1976.

MOOLCHAND, M.; KACHIWAL, A. B.; SOOMRO, S. A.; GANDAH, J. A.; ABRO, S. H. Comparison of effects of xylazine, detomidine and medetomidine on heart rate, respiratory rate and blood glucose level in sheep. **Pak J Agri, Agril Engg, Vet Sci**, v. 31, n. 1, p. 93-101, 2015.

MORAIS H. S.; MUIR W. W. III. The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. **Vet Surg**, v. 24, n. 4, p. 356-364, 1995.

MUGGABERG, J.; BROCKMAN, R. P. Effect of adrenergic drugs on glucose and plasma glucagon and insulin response to xylazine in sheep. **Res Vet Sci**, v. 33, n. 1, p. 118-120, 1982.

NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; WATERMAN, A. The effects of alpha2 adrenoceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 9, n. 2, p. 157–163, 1986.

O'HALLORAN, K. D.; HERMAN, J. K.; BISGARD, G. E. Differential effects of clonidine on upper airway abductor and adductor muscle activity in awake goats. **J Appl Physiol**, v. 87, n. 2, p. 590–597, 1999a

O'HALLORAN, K. D.; HERMAN, J. K.; BISGARD, G. E. Nonvagal tachypnea following α 2-adrenoceptor stimulation in awake goats. **Respir Physiol**, v. 118, n. 1, p. 15–24, 1999b.

O'HALLORAN, K. D.; HERMAN, J. K.; BISGARD, G. E. Alpha 2A adrenoceptor mediated tachypnea in awake goats. **Respir Physiol**, v. 125, n. 3, p. 169–179, 2001.

OSMAN, T. E. A.; NICHOLSON, T. Alpha-2 adrenoceptors mediate clonidine-induced hypoinsulinemia in sheep. **J Vet Pharmacol Ther**, v.14, n. 3, p. 293–299, 1991.

PADDLEFORD, R. R.; HARVEY, R. C. Alpha 2 agonists and antagonists. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 29, n. 3, p. 737-745, 1999.

PAPAZOGLU, L.; RAPTOPOULOS, D.; KOKOLIS, N. Increased airway pressure in response to xylazine is inhibited by both atipamezole and atropine in sheep. **J Vet Med A**, v. 41, n. 6, p. 568–572, 1994.

PARIS, A.; TONNER, P. H. Dexmedetomidine in anaesthesia. **Curr Opin Anaesthesiol**, v. 18, n. 4, p. 412-418, 2005.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. (Ed.). **Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses**. 10. ed. New York: Elsevier Saunders, 2007. p. 2047-2050. Appendix II.

RAEKALLIO, M. R.; HONKAVAARA, J. M.; VAINIO, O. M. The effects of L-659'066, a peripheral alpha 2-adrenoceptor antagonist, and verapamil on the cardiovascular influences of dexmedetomidine in conscious sheep. **J Vet Pharmacol Therap**, v. 33, n. 5, p. 434–438, 2010.

RANHEIM, B.; ARNEMO, J. M.; RYENG, K. A.; SOLI, N. E.; HORSBERG, T. E. A pharmacokinetic study including some relevant clinical effects of medetomidine and atipamezole in dairy cows. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 22, n. 6, p. 368–373, 1999.

RANHEIM, B.; ARNEMO, J. M.; STUEN, S.; HORSBERG, T. E. Medetomidine and atipamezole in sheep: disposition and clinical effects. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 23, n. 6, p. 401–404, 2000a.

RANHEIM, B.; HORSBERG, T. E.; SOLI, N. E.; RYENG K. A.; ARNEMO, J. M. The effects of medetomidine and its reversal with atipamezole on plasma glucose, cortisol

and noradrenaline in cattle and sheep. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 23, n. 6, p. 379–387, 2000b.

RANKIN, D. Sedatives and tranquilizers. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Veterinary anesthesia and analgesia – The fifth edition of Lumb and Jones**. 5th ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2015. p. 196-206.

RAPTOPOULOS, D.; WEAVER, B. M. Q. Observations following intravenous xylazine administration in steers. **Vet Rec**, v. 114, n. 23, p. 567-569, 1984.

REECE, W. O. Respiração nos mamíferos. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 241-268.

RESTITUTTI, F.; RAEKALLIO, M.; VAINIONPAA, M.; KUUSELA, E.; VAINIO, O. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations on dexmedetomidine sedated dogs with or without MK-467: a peripheral alpha 2 adrenoceptor antagonist. **Vet J**, v. 193, n. 2, p. 481-485, 2012.

ROBINSON, N. E. The respiratory system. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. p. 7-38.

ROLFE, N. G.; KERR, C. L.; McDONELL, W. N. Cardiopulmonary and sedative effects of the peripheral alpha 2 adrenoceptor antagonist MK-0467 administered intravenously or intramuscularly concurrently with medetomidine in dogs. **Am J Vet Res**, v. 73, n. 5, p. 587-594, 2012.

SALLA, K.; BENNETT, R. C.; RESTITUTTI, F.; JUNNILA, J.; RAEKALLIO, M.; VAINIO, O. A comparison in dogs of medetomidine, with or without MK-467, and the combination acepromazine-butorphanol as premedication prior to anaesthesia induced with propofol and maintained with isoflurane. **Vet Anaesth Analg**, v. 41, n. 2, p. 163-173, 2014.

SALONEN, J. S.; VUORILEHTO, L.; VAINIO, O.; ANTILLA, M. Atipamezole increases medetomidine clearance in the dog: an agonist–antagonist interaction. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 18, n. 5, p. 328–332, 1995.

SAVOLA, J. M.; RUSKOAHO, H.; PUURUNEN, J.; SALONEN, J. S.; KARKI, N. T. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at α_2 -adrenoreceptors. **J Auton Pharmacol**, v. 6, n. 4, p. 275-284, 1986.

SCHEININ, M.; MACDONALD, E. An introduction to the pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. **Acta Vet Scand**, v. 85, p. 11-19, 1989. Supplement.

SELDINGER, S. I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. **Acta Radiol**, v. 39, n. 5, p. 368-376, 1953.

SHAH, Z.; DING, M. X.; HU, M. L. A review on the Current Use of Alpha2 Agonists in Small Ruminants. **Kafkas Univ Vet Fak Derg**, v. 20, n. 4, p. 633-639, 2014.

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

SHOKRY, M.; MORAD, H. M.; KHALIL, I. A. Studies on the effect of Rompun in sheep. **Vet Med Rev**, v. 2, p. 237-243, 1976.

SOBIECH, P.; STOPYRA, A.; KULETA, Z.; ZBANYSZEK, M.; MILEWSKI, S. Acid-base balance parameters of arterial, venous and capillary blood in sheep. **Bull Vet Inst Pulawy**, 49, n.1, 125-127, 2005.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Fisiologia Cardiovascular In:____ **Fundamentos da Circulação Extracorpórea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2006. Cap 3, p. 51-73.

STEFFEY, E. P. Some characteristics of ruminants and swine that complicates management of general anesthesia. **Vet Clin N Am Food Anim Pract**, v. 2, n. 3, p. 507-516, 1986.

SYMONDS, H. W. The effect of xylazine upon hepatic glucose production and blood flow rate in the lactating dairy cow. **Vet Rec**, v. 99, n. 12, p. 234-236, 1976.

SYMONDS, H. W.; MALLISON, C. B. The effect of xylazine and xylazine followed by insulin on blood glucose and insulin in the dairy cow. **Vet Rec**, v. 102, n. 2, p. 27-29, 1978.

TALKE, P. O.; TRABER, D. L.; RICHARDSON, C. A.; HARPER, D. D.; TRABER, L. D. The effect of alpha2 agonist-induced sedation and its reversal with an alpha2 antagonist on organ blood flow in sheep. **Anesth Analg**, v. 90, n. 5, p. 1060–1066, 2000.

TAMSEN, A.; GORDH, T. Epidural clonidine produces analgesia. **Lancet**. v. 2, n. 8396, p. 231–232, 1984.

TAYLOR, P. M. Anaesthesia in sheep and goats. **In Practice**, v. 13, n. 1, p. 31-36, 1991.

THOMPSON, J. R.; KERSTING, K. W.; HSU, W. H. Antagonistic effect of atipamezole on xylazine-induced sedation, bradycardia, and ruminal atony in calves **Am J Vet Res**. v. 52, n. 8, p. 1265-8, 1991.

TRANQUILLI, W. J.; MAZE, M. Clinical pharmacology and use of alpha2-adrenergic agonists in veterinary anaesthesia. **Anaesth Pharmacol Rev**, v. 1, p. 297-309, 1993.

UEOKA, N.; HIKASA, Y. Antagonistic effects of ATPZ, flumazenil and 4-aminopyridine against anaesthesia with medetomidine, midazolam and ketamine combination in cats. **J Feline Med Surg**, v. 10, n. 1, p. 47-54, 2008.

UGGLA, A.; LINDQVIST, A. Acute pulmonary oedema as an adverse reaction to the use of xylazine in sheep. **Vet Rec**, v. 113, n. 2, p. 42, 1983.

UNNERSTALL, J. R.; KOPAJTIC, T. A.; KUCHAR, M. J. Distribution of α_2 -agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. **Brain Res**, v. 319, n. 1, p. 69-101, 1984.

VAINIONPAA, M. H.; RAEKALLIO, M. R.; PAKKANEN, S. A. E.; RANTA-PANULA, V.; RINNE, V. M.; SCHEININ, M.; VAINIO, O. M. Plasma drug concentrations and clinical effects of a peripheral alpha-2-adrenoceptor antagonist, MK-467, in horses sedated with detomidine. **Vet Anaesth Analg**, v. 40, n. 3, p. 257-264, 2013.

VAISANEN, M.; RAEKALLIO, M.; KUUSELA, E.; HUTTUNEN, P.; LEPPÄLUOTO, J.; KIRVES, P.; VAINIO, O. Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. **Am J Vet Res**, v. 63, n. 7, p. 969-975, 2002.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, J. M.; SAANO, V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. **Arch Int Pharmacodyn Ther**, v. 297, p. 190-204, 1989.

WAGNER, A. E.; MUIR, W. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **Am J Vet Res**, v. 52, n. 5, p. 651-657, 1991.

WAGNER, A. E.; BRODBELT, D. C. Arterial blood pressure monitoring in anesthetized animals. **J Am Med Assoc**, v. 210, n. 9, p. 1279-1285, 1997.

ZEILER, G. E. A review of clinical approaches to antagonism of alpha2-adrenoreceptor agonists in the horse. **Equine Vet Educ**, v. 27, n. 1, p. 48-54, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Valores médios basais dos parâmetros e índices hemodinâmicos, hemogasométricos e ventilatórios

VALORES HEMODINÂMICOS	VALORES HEMOGASOMÉTRICOS	ÍNDICES VENTILATÓRIOS
FC (bpm) 107	pH Art 7,495	CaO₂ (mL/dL) 14,0
FR (rpm) 26	pH Ven 7,435	CvO₂ (mL/dL) 10,9
PAM (mmHg) 97,5	paO₂ (mmHg) 89,7	PAO₂ (mmHg) 87,8
PVC (mmHg) 7,5	pvO₂ (mmHg) 40,75	D(A-a)O₂ (mmHg) -1,9
PAP (mmHg) 19,5	paCO₂ (mmHg) 37	DO₂ (mL/min) 583,0
PoAP (mmHg) 11,5	pvCO₂ (mmHg) 44,05	IDO₂ (mL/min/m ²) 573,8
DC (L/min) 4,2	SaO₂ % 97,15	VO₂ (mL/min) 126,7
IC (L/min/m ²) 4,2	SvO₂ % 75,35	IVO₂ (mL/min/m ²) 126,8
IS (mL/bat/m ²) 40,15	HCO₃ art (mmol/L) 27,7	IEO₂ (%) 23,0
VS (mL/bat) 40,4	HCO₃ ven (mmol/L) 29,15	TSVE (g.m) 53,4
RVS (dina.seg.cm ⁻⁵) 1970,65	BE art (mmol/L) 4,5	ITSVE (g.m/m ²) 53,2
IRVS (dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²) 2007,3	BE ven (mmol/L) 4,7	GLICEMIA
RVP (dina.seg.cm ⁻⁵) 160,6	Hb art (g/dL) 10,35	GLI (mg/dL) 95,5
IRVP (dina.seg.cm ⁻⁵ /m ²) 161,8	Hb ven (g/dL) 10,4	

APÊNDICE B – Valores individuais da frequência cardíaca (batimentos por minuto) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
Momento	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	104	71	54	50	84	60	134	63	64	66	64	136
Carneiro 2	84	54	53	63	84		87	64	50	51	51	70
Carneiro 3	130	58	67	69	157	80	121	94	79	72	68	100
Carneiro 4	71	115	71	62	60	68	82	61	60	55	51	51
Carneiro 5	102	64	67	68	76	106	99	76	65	61	60	58
Carneiro 6	136	106	112	74	133	129	128	63	62	60	77	64
Carneiro 7	128	65	64	56	63	86	90	109	90	103	68	69
Carneiro 8	93	69	83	81	83	144	85	60	57	51	65	57
Carneiro 9	82	62	58	59	61		134	70	63	52	49	64
Carneiro 10	147	68	66	61	160	230	99	85	71	63	51	80
Carneiro 11	97	61	92	60	87		125	64	62	62	130	74
Carneiro 12	88	67	69	65	76		123	78	77	72	58	66

APÊNDICE C – Valores individuais da frequência respiratória (respirações por minuto) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
Momento	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	25	18	32	120	36	20	32	28	120	120	80	52
Carneiro 2	24	15	15	24	27	27	20	20	24	20	28	32
Carneiro 3	32	56	68	60	44	24	24	20	24	20	24	20
Carneiro 4	28	24	24	16	24	24	20	16	13	12	16	17
Carneiro 5	28	48	40	34	28	30	27	24	24	18	32	28
Carneiro 6	34	76	96	83	42	52	32	40	32	20	36	36
Carneiro 7	25	32	20	18	28	24	20	24	20	20	24	20
Carneiro 8	20	60	72	44	24	20	24	24	16	20	20	12
Carneiro 9	25	36	88	105	24	24	20	24	28	56	38	36
Carneiro 10	24	44	20	24	28	32	24	16	20	16	20	24
Carneiro 11	26	56	60	60	20	20	35	48	72	72	58	58
Carneiro 12	28	40	16	9	12	12	25	20	25	20	20	20

APÊNDICE D – Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	101	104	98	92	105	103	95	97	95	90	86	90
Carneiro 2	105	99	95	83	108		80	105	104	94	92	98
Carneiro 3	101	109	106	97	107	101	113	106	110	112	115	122
Carneiro 4	106	98	103	95	94	102	91	90	88	95	101	103
Carneiro 5	104	108	106	105	97	105	110	112	117	116	112	115
Carneiro 6	110	92	88	87	105	100	111	101	102	98	119	118
Carneiro 7	104	103	100	94	87	111	125	126	110	118	131	130
Carneiro 8	120	104	106	100	95	127	120	105	91	97	111	121
Carneiro 9	113	99	91	90	109		112	110	109	114	110	122
Carneiro 10	98	86	80	80	101	86	102	100	104	104	107	111
Carneiro 11	121	102	94	94	106		112	106	102	102	114	
Carneiro 12	123	110	102	94	87		125	107	105	99	114	118

APÊNDICE E – Valores individuais da pressão venosa central (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	11	8	12	16	9	12	4	12	7	5	7	7
Carneiro 2	7	9	11	10	4		7	10	13	10	9	11
Carneiro 3	4	7	8	5	11	5	9	7	12	12	13	13
Carneiro 4	8	8	9	11	9	8	5	7	8	6	10	10
Carneiro 5	5	9	11	9	10	7	7	9	8	9	8	7
Carneiro 6	5	5	12	7	6	6	6	15	13	13	16	8
Carneiro 7	8	5	5	5	8	4	8	7	4	8	13	13
Carneiro 8	9	9	9	7	6	5	5	8,0	6	8	8	11
Carneiro 9	10	11	7	7	3		4	5	8	10	1	8
Carneiro 10	7	12	11	8	9	2	4	8	9	10	11	11
Carneiro 11	12	9	12	12	10		11	18	18	18	14	
Carneiro 12	10	9	5	3	6		9	11	12	5	12	9

APÊNDICE F – Valores individuais da pressão de artéria pulmonar (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	22	20	22	20	24	27	16	24	18	17	16	27
Carneiro 2	21	16	16	16	13		19	19	20	19	18	18
Carneiro 3	24	23	17	14	30	23	23	24	23	22	20	24
Carneiro 4	18	20	20	18	17	18	18	17	16	14	15	16
Carneiro 5	18	20	19	23	26	20	21	25	21	23	19	20
Carneiro 6	19	20	19	18	18	24	18	22	20	19	22	23
Carneiro 7	18	18	17	18	17	19	18	20	18	20	26	30
Carneiro 8	21	23	23	21	18	21	19	13	16	18	18	28
Carneiro 9	22	15	17	17	20		21	20	19	20	25	27
Carneiro 10	25	22	17	20	32	20	18	16	23	21	21	19
Carneiro 11	23	31	20	21	28		21	26	26	27	25	
Carneiro 12	13	17	17	13	11		20	20	24	18	23	20

APÊNDICE G – Valores individuais da pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	14	14	14	14	14	16	9	14	9	11	10	10
Carneiro 2	13	15	12	10	12		11	10	14	15	13	14
Carneiro 3	12	12	12	8	16	10	16	15	16	14	14	17
Carneiro 4	11	13	12	13	11	9	10	9	10	13	12	12
Carneiro 5	10	14	14	11	15	12	13	13	16	11	13	12
Carneiro 6	8	8	11	9	8	18	11	15	14	14	17	21
Carneiro 7	11	11	12	12	12	7	11	10	9	9	17	18
Carneiro 8	13	15	12	10	10	16	11	6	6	9	14	19
Carneiro 9	14	8	12	11	9		10	10	10	15	19	19
Carneiro 10	12	11	10	10	17	9	9	6	12	14	15	16
Carneiro 11	13	15	14	14	14		10	15	13	16	15	
Carneiro 12	10	13	10	7	11		14	12	11	10	12	13

APÊNDICE H – Valores individuais de débito cardíaco (L/min) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	4,6	2,3	2,0	1,9	5,4	2,3	3,5	1,9	1,9	2,1	2,5	6,6
Carneiro 2	3	2,5	2,8	2,2	4,0		3,6	2,9	2,7	2,1	2,5	2,7
Carneiro 3	3,7	2,5	2,8	2,7	5,6	4,0	4,9	3,7	3,1	2,3	2,7	3,2
Carneiro 4	4,4	4,7	5,2	3,2	3,4	4,3	3,2	2,6	2,4	2,9	3,4	3
Carneiro 5	5	3,6	2,9	3,1	4,8	3,7	4,9	4,1	3,0	2,3	2,2	3,0
Carneiro 6	5,1	2,8	2,8	3,1	5,1	3,6	3,6	2,1	1,9	1,7	3,1	2,2
Carneiro 7	4,2	3,9	2,3	2,2	2,0	4,9	3,7	5,1	3,8	5,4	3,4	4,0
Carneiro 8	4,4	3,8	4,2	4,5	8,0	5,2	3,9	3,1	2,6	2,5	2,1	1,8
Carneiro 9	4,4	4,9	3,4	3,5	5,4		4,9	4,2	2,5	2,4	4,9	3,9
Carneiro 10	4,2	4,5	3,0	3,5	11,1	7,3	4,8	5,3	5,5	5,4	2,0	5,6
Carneiro 11	4,2	2,5	2,5	2,9	4,9		4,9	1,9	1,9	1,4	3,3	
Carneiro 12	3,4	2,7	2,2	2,8	4,6		3,9	4,9	3,5	3,4	3,0	3,4

APÊNDICE I – Valores individuais de índice cardíaco (L/min/m²) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	5,5	2,7	2,4	2,3	6,4	2,7	4,2	2,3	2,3	2,5	3,0	7,9
Carneiro 2	2,5	2,0	2,3	1,8	3,3		2,9	2,4	2,2	1,7	2,0	2,2
Carneiro 3	4,0	2,7	3,1	2,9	6,1	4,4	3,8	2,9	2,4	1,8	2,1	2,5
Carneiro 4	3,6	3,8	4,3	2,6	2,8	3,5	3,2	2,6	2,4	2,9	3,4	3,0
Carneiro 5	4,8	3,4	2,8	3,0	4,6	3,5	4,0	3,3	2,4	1,9	1,8	2,4
Carneiro 6	4,6	2,5	2,5	2,8	4,6	3,3	3,2	1,9	1,7	1,5	2,7	2,0
Carneiro 7	4,5	4,2	2,5	2,3	2,1	5,2	3,9	5,4	4,1	5,8	3,6	4,3
Carneiro 8	5,4	4,6	5,1	5,5	9,8	6,3	3,8	3,0	2,5	2,4	2,0	1,7
Carneiro 9	3,9	4,4	3,0	3,1	4,8		5,6	4,8	2,8	2,7	5,6	4,4
Carneiro 10	5,1	5,5	3,7	4,3	13,6	8,9	4,7	5,1	5,3	5,2	1,9	5,4
Carneiro 11	3,8	2,3	2,3	2,6	4,5		6,1	2,4	2,4	1,8	4,1	
Carneiro 12	2,8	2,2	1,8	2,3	3,8		5,6	7,1	5,1	4,9	4,3	4,9

APÊNDICE J – Valores individuais de volume sistólico (mL/batimento) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	44,2	32,4	37,0	38,0	64,3	38,3	26,1	30,2	29,7	31,8	39,1	48,5
Carneiro 2	35,7	46,3	52,8	34,9	47,6		41,4	45,3	54,0	41,2	49,0	38,6
Carneiro 3	28,5	43,1	41,8	39,1	35,7	50,0	40,5	39,4	39,2	31,9	39,7	32,0
Carneiro 4	62,0	40,9	73,2	51,6	56,7	63,2	39,0	42,6	40,0	52,7	66,7	58,8
Carneiro 5	49,0	56,3	43,3	45,6	63,2	34,9	49,5	53,9	46,2	37,7	36,7	51,7
Carneiro 6	37,5	26,4	25,0	41,9	38,3	27,9	28,1	33,3	30,6	28,3	40,3	34,4
Carneiro 7	32,8	60,0	35,9	39,3	31,7	57,0	41,1	46,8	42,2	52,4	50,0	58,0
Carneiro 8	47,3	55,1	50,6	55,6	96,4	36,1	45,9	51,7	45,6	49,0	32,3	31,6
Carneiro 9	53,7	79,0	58,6	59,3	88,5		36,6	60,0	39,7	46,2	100,0	60,9
Carneiro 10	28,6	66,2	45,5	57,4	69,4	31,7	48,5	62,4	77,5	85,7	39,2	70,0
Carneiro 11	43,3	41,0	27,2	48,3	56,3		39,2	29,7	30,6	22,6	25,4	
Carneiro 12	38,6	40,3	31,9	43,1	60,5		31,7	62,8	45,5	47,2	51,7	51,5

APÊNDICE K – Valores individuais de índice sistólico (mL/bat/m²) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	52,7	38,6	44,1	45,3	76,6	45,7	31,1	35,9	35,4	37,9	46,6	57,8
Carneiro 2	29,3	37,9	43,3	28,6	39,0		33,9	37,1	44,2	33,7	40,2	31,6
Carneiro 3	31,0	47,0	45,5	42,6	38,9	54,5	31,5	30,6	30,5	24,8	30,9	24,9
Carneiro 4	50,8	33,5	60,0	42,3	46,4	51,8	38,6	42,1	39,5	52,1	65,9	58,2
Carneiro 5	46,8	53,7	41,3	43,5	60,3	33,3	40,0	43,6	37,3	30,5	29,6	41,8
Carneiro 6	34,1	24,0	22,7	38,0	34,8	25,3	24,9	29,6	27,2	25,1	35,7	30,5
Carneiro 7	35,0	64,0	38,4	41,9	33,9	60,8	43,9	49,9	45,1	56,0	53,4	61,9
Carneiro 8	57,8	67,2	61,8	67,8	117,7	44,1	44,6	50,2	44,3	47,6	31,4	30,7
Carneiro 9	48,0	70,7	52,4	53,0	79,1		41,6	68,3	45,2	52,5	113,8	69,3
Carneiro 10	34,9	80,8	55,5	70,1	84,7	38,8	47,1	60,6	75,2	83,2	38,1	68,0
Carneiro 11	39,3	37,2	24,7	43,9	51,2		49,1	37,2	38,4	28,3	31,8	
Carneiro 12	32,1	33,5	26,5	35,8	50,3		45,8	90,8	65,7	68,2	74,7	74,4

APÊNDICE L – Valores individuais de resistência vascular sistêmica (dina.seg.cm⁻⁵) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	1563,3	3335,0	3435,7	3196,0	1420,4	3161,3	2077,4	3574,5	3700,6	3234,0	2524,8	1004,8
Carneiro 2	2610,1	2876,4	2397,0	2651,2	2077,4		1620,2	2617,4	2692,9	3196,0	2652,7	2574,6
Carneiro 3	2094,7	3259,9	2796,5	2722,5	1369,7	1917,6	1695,8	2137,9	2525,9	3473,9	3018,4	2721,6
Carneiro 4	1779,6	1530,0	1444,3	2097,4	1997,5	1746,7	2147,3	2550,7	2663,3	2452,1	2138,5	2490,2
Carneiro 5	1582,0	2197,3	2617,4	2474,3	1448,2	2116,3	1679,5	2007,2	2903,0	3717,1	3777,1	2876,4
Carneiro 6	1645,0	2482,6	2168,7	2061,9	1551,0	2086,3	2330,4	3272,1	3742,7	3995,0	2654,7	3995,0
Carneiro 7	1826,3	2007,7	3300,2	3232,3	3156,1	1744,8	2526,6	1864,3	2228,8	1627,6	2773,0	2337,1
Carneiro 8	2015,7	1997,5	1845,3	1651,3	888,9	1874,6	2356,0	2500,1	2612,1	2844,4	3918,9	4882,8
Carneiro 9	1870,4	1434,9	1974,0	1894,8	1568,4		1761,1	1997,5	3228,0	3462,3	1777,4	2325,3
Carneiro 10	1731,2	1313,9	1837,7	1643,7	662,2	919,4	1631,3	1386,9	1380,1	1390,9	3835,2	1426,8
Carneiro 11	2073,6	2972,3	2620,7	2259,2	1565,4		1646,9	3700,6	3532,4	4794,0	2421,2	
Carneiro 12	2655,5	2988,9	3522,9	2596,8	1406,9		2376,5	1565,4	2123,1	2209,0	2716,6	2561,5

APÊNDICE M – Valores individuais de índice de resistência vascular sistêmica (dina.seg.cm⁻⁵/m²) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	1311,8	2798,5	2883,1	2681,9	1192,0	2652,8	1743,2	2999,5	3105,4	2713,8	2118,7	843,2
Carneiro 2	3186,6	3511,7	2926,5	3236,8	2536,3		1978,1	3195,6	3287,7	3901,9	3238,6	3143,2
Carneiro 3	1922,2	2991,6	2566,3	2498,4	1257,0	1759,8	2182,2	2751,0	3250,3	4470,2	3884,1	3502,1
Carneiro 4	2172,7	1868,0	1763,4	2560,6	2438,7	2132,5	2171,9	2579,8	2693,8	2480,1	2163,0	2518,7
Carneiro 5	1657,6	2302,2	2742,4	2592,5	1517,3	2217,3	2078,5	2484,0	3592,6	4600,0	4674,2	3559,6
Carneiro 6	1811,3	2733,6	2387,9	2270,4	1707,8	2297,2	2627,0	3688,6	4219,0	4503,5	2992,6	4503,5
Carneiro 7	1710,9	1880,9	3091,6	3028,0	2956,6	1634,5	2366,9	1746,5	2087,9	1524,7	2597,7	2189,4
Carneiro 8	1650,7	1635,8	1511,2	1352,3	728,0	1535,2	2425,9	2574,3	2689,6	2928,8	4035,2	5027,6
Carneiro 9	2092,2	1605,1	2208,1	2119,5	1754,4		1547,7	1755,5	2836,9	3042,9	1562,0	2043,6
Carneiro 10	1417,7	1076,0	1505,0	1346,1	542,3	752,9	1679,7	1428,1	1421,0	1432,1	3949,0	1469,1
Carneiro 11	2283,2	3272,7	2885,6	2487,6	1723,6		1315,1	2955,0	2820,6	3828,0	1933,3	
Carneiro 12	3197,6	3599,0	4242,0	3126,8	1694,1		1644,6	1083,3	1469,2	1528,7	1880,0	1772,7

APÊNDICE N – Valores individuais de resistência vascular pulmonar (dina.seg.cm^{-5}) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	139,0	208,4	319,6	252,3	148,0	382,1	159,8	420,5	378,5	228,3	191,8	205,8
Carneiro 2	213,1	32,0	114,1	217,9	20,0		177,6	248,0	177,6	152,2	159,8	118,4
Carneiro 3	259,1	351,6	142,7	177,6	199,8	259,7	114,1	194,4	180,4	277,9	177,6	174,8
Carneiro 4	127,1	119,0	122,9	124,8	141,0	167,2	199,8	245,8	199,8	27,6	70,5	106,5
Carneiro 5	127,8	133,2	137,8	309,3	183,1	172,8	130,4	233,9	133,2	416,9	217,9	213,1
Carneiro 6	172,3	342,4	228,3	232,0	156,7	133,2	155,4	266,3	252,3	235,0	128,9	72,6
Carneiro 7	133,2	143,4	173,7	217,9	199,8	195,7	151,2	156,7	189,2	162,8	211,5	239,7
Carneiro 8	145,3	168,2	209,3	195,3	79,9	76,8	163,9	180,4	307,3	287,6	152,2	399,5
Carneiro 9	145,3	114,1	117,5	137,0	162,8		179,4	190,2	287,6	166,5	97,8	163,9
Carneiro 10	247,3	195,3	186,4	228,3	108,0	120,4	149,8	150,8	159,8	103,6	239,7	271,1
Carneiro 11	190,2	511,4	191,8	192,9	228,3		179,4	462,6	546,7	627,8	242,1	
Carneiro 12	70,5	118,4	254,2	171,2	147,9		122,9	130,4	296,8	188,0	293,0	164,5

APÊNDICE O – Valores individuais de índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	116,6	174,9	268,2	211,7	124,2	320,7	134,1	352,9	317,6	191,6	160,9	172,7
Carneiro 2	260,1	39,0	139,4	266,0	24,4		216,8	302,7	216,8	185,8	195,1	144,5
Carneiro 3	237,8	322,6	130,9	162,9	183,3	238,3	146,9	250,1	232,2	357,6	228,5	224,9
Carneiro 4	155,2	145,3	150,1	152,4	172,1	204,2	202,0	248,7	202,0	27,9	71,3	107,8
Carneiro 5	133,9	139,5	144,3	324,1	191,8	181,0	161,4	289,4	164,8	515,9	269,7	263,7
Carneiro 6	189,8	377,0	251,4	255,4	172,5	146,6	175,1	300,2	284,4	264,9	145,3	81,9
Carneiro 7	124,8	134,3	162,7	204,1	187,1	183,3	141,6	146,8	177,3	152,5	198,1	224,6
Carneiro 8	119,0	137,8	171,4	159,9	65,4	62,9	168,8	185,8	316,4	296,2	156,7	411,4
Carneiro 9	162,5	127,7	131,4	153,2	182,1		157,6	167,2	252,8	146,3	86,0	144,0
Carneiro 10	202,5	159,9	152,7	187,0	88,4	98,6	154,3	155,2	164,5	106,6	246,8	279,1
Carneiro 11	209,5	563,0	211,1	212,4	251,4		143,2	369,4	436,5	501,3	193,3	
Carneiro 12	84,9	142,5	306,1	206,2	178,1		85,1	90,3	205,4	130,1	202,7	113,8

APÊNDICE P – Valores individuais de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	52,3	39,7	42,3	40,3	79,6	45,4	30,5	34,0	36,6	34,2	40,4	52,8
Carneiro 2	44,7	52,9	59,6	34,7	62,2		38,8	58,5	68,5	44,2	52,7	44,1
Carneiro 3	34,4	56,9	53,4	47,4	44,1	61,9	53,4	48,7	45,3	42,6	54,5	45,7
Carneiro 4	80,1	47,2	90,6	57,6	64,0	80,0	43,0	47,0	91,9	58,8	80,7	72,8
Carneiro 5	62,7	71,9	54,2	58,3	70,4	44,1	65,3	72,6	61,3	53,8	49,4	72,5
Carneiro 6	52,0	30,2	26,2	44,4	50,6	31,1	38,3	39,0	54,0	32,4	55,8	45,3
Carneiro 7	41,5	75,1	43,0	43,8	32,4	80,6	63,7	73,8	35,1	77,7	77,5	88,3
Carneiro 8	68,8	66,7	64,7	68,0	111,4	54,5	68,0	69,6	85,2	58,7	42,6	43,8
Carneiro 9	72,2	97,8	63,0	63,7	120,4		50,7	81,6	72,7	62,1	123,8	84,9
Carneiro 10	33,4	67,5	43,3	54,6	79,3	33,2	61,3	79,7	52,9	104,9	49,1	90,4
Carneiro 11	63,6	48,5	29,6	52,6	70,5		54,4	36,7	48,8	26,4	34,2	
Carneiro 12	59,4	53,2	39,9	51,0	62,6		47,9	81,2	36,5	57,2	71,8	73,6

APÊNDICE Q – Valores individuais de índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m/m²) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA						DEXMEDETOMIDINA					
	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15	BASAL	S5	S15	S30	R5	R15
Carneiro 1	62,4	47,3	50,4	48,0	94,8	54,1	36,4	40,6	43,6	40,7	48,1	62,9
Carneiro 2	36,6	43,3	48,8	28,4	50,9		31,8	48,0	56,1	36,2	43,1	36,1
Carneiro 3	37,5	62,0	58,2	51,6	48,1	67,4	41,5	37,9	35,2	33,1	42,4	35,5
Carneiro 4	65,6	38,7	74,2	47,1	52,4	65,5	42,5	46,4	90,9	58,1	79,8	72,0
Carneiro 5	59,8	68,6	51,7	55,6	67,2	42,1	52,8	58,7	49,5	43,5	39,9	58,5
Carneiro 6	47,2	27,4	23,8	40,4	45,9	28,3	33,9	34,6	47,9	28,7	49,5	40,2
Carneiro 7	44,3	80,1	45,9	46,8	34,6	86,0	68,0	78,8	37,5	83,0	82,7	94,3
Carneiro 8	84,1	81,4	79,0	83,0	136,1	66,6	66,1	67,6	82,7	57,0	41,4	42,5
Carneiro 9	64,6	87,4	56,3	57,0	107,6		57,7	92,8	82,7	70,7	140,8	96,7
Carneiro 10	40,8	82,4	52,8	66,7	96,8	40,6	59,6	77,4	51,3	101,9	47,7	87,8
Carneiro 11	57,8	44,0	26,9	47,8	64,0		68,1	46,0	61,1	33,1	42,8	
Carneiro 12	49,3	44,1	33,1	42,3	52,0		69,2	117,3	52,8	82,6	103,7	106,3

APÊNDICE R – Valores individuais de conteúdo de oxigênio no sangue arterial (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	5,8	6,6	6,5	7,0	6,3	13,3	13,2	12,9	13,2	13,3
Carneiro 2	15,0	15,2	15,4	15,4		15,8	16,0	15,7	16,0	15,8
Carneiro 3	12,8	12,8	12,9	13,2	13,0	15,5	19,7	16,7	16,3	16,6
Carneiro 4	18,1	16,6	17,8	16,9	17,2	8,7	8,4	6,2	8,0	7,6
Carneiro 5	10,4	9,5	9,5	9,1	10,6	20,1	18,3	18,0	21,2	19,9
Carneiro 6	12,5	11,9	12,0	12,3	12,4	19,1	18,9	18,9	18,9	18,9
Carneiro 7	19,5	13,8	13,2	14,3	18,0	13,2	13,9	14,3	13,5	13,2
Carneiro 8	11,2	10,2	8,8	9,3	13,2	14,1	14,5	14,3	18,6	16,5
Carneiro 9	12,9	13,3	11,0	12,8		16,7	15,6	13,7	14,9	
Carneiro 10	8,9	9,0	9,0	9,9	10,7	14,9	14,9	15,6	16,9	17,4
Carneiro 11	18,0	17,1	22,4	17,2		11,0	11,0	11,0	11,3	
Carneiro 12	16,9	15,6	15,2	20,4		10,5	10,0	9,6	9,8	10,4

APÊNDICE S – Valores individuais de conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto misto (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	3,9	4,0	5,1	2,3	4,3	11,0	11,3	11,0	11,7	10,2
Carneiro 2	9,6	12,3	11,3	9,3		12,5	12,2	10,9	9,6	9,2
Carneiro 3	7,4	10,3	10,0	10,0	7,9	13,1	18,1	12,9	12,5	16,9
Carneiro 4	15,1	14,5	10,9	13,0	14,0	6,5	6,1	7,1	6,2	6,6
Carneiro 5	6,6	7,2	6,7	7,0	6,9	16,6	16,9	17,1	17,1	18,1
Carneiro 6	10,1	9,2	9,6	9,5	9,8	15,1	13,9	14,9	11,8	14,1
Carneiro 7	16,1	12,8	11,1	12,5	15,6	10,7	11,7	10,8	11,3	10,0
Carneiro 8	7,3	6,3	6,4	7,6	8,2	11,8	11,6	10,4	18,5	19,3
Carneiro 9	10,6	10,1	8,5	9,5		13,9	11,9	12,8	14,3	
Carneiro 10	6,7	8,2	7,5	7,9	9,5	10,7	12,0	12,8	13,4	14,2
Carneiro 11	15,3	13,0	16,3	14,9		8,1	7,7	8,2	8,6	
Carneiro 12	14,5	12,2	13,2	14,9		8,3	8,3	8,0	7,8	7,9

APÊNDICE T – Valores individuais da pressão alveolar (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	84,2	85,8	81,2	80,9	84,4	87,5	89,5	88,0	85,3	82,7
Carneiro 2	87,5	88,8	87,5	88,8		85,0	82,5	78,8	88,8	85,0
Carneiro 3	80,0	81,3	78,8	101,3	78,8	95,5	90,3	89,5	87,2	87,7
Carneiro 4	93,2	88,7	88,8	86,5	97,2	83,3	81,4	83,5	83,7	81,3
Carneiro 5	88,6	87,0	86,2	90,3	88,7	96,4	96,5	97,0	93,4	99,5
Carneiro 6	87,9	86,3	85,0	87,5	85,0	86,3	86,3	80,0	83,8	81,3
Carneiro 7	91,2	89,3	86,2	90,8	89,7	83,9	80,9	82,1	82,8	81,6
Carneiro 8	83,9	81,6	83,1	83,4	81,2	85,6	89,7	83,4	87,8	84,6
Carneiro 9	91,1	89,2	88,7	89,7		90,3	90,3	92,7	87,1	
Carneiro 10	90,5	86,3	90,8	93,8	87,3	85,4	92,1	90,4	87,4	84,3
Carneiro 11	89,3	84,3	87,7	85,4		83,5	84,4	85,1	86,3	
Carneiro 12	87,1	89,9	87,6	87,1		89,0	87,3	87,3	82,7	80,6

APÊNDICE U – Valores individuais da diferença alvéolo-arterial de oxigênio (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	-9,1	-18,2	-12,8	-4,1	-3,6	3,1	15,2	26,2	13,0	-7,0
Carneiro 2	-2,5	-8,2	-18,5	-16,2		-2,0	-12,5	-0,2	-2,2	3,0
Carneiro 3	-5,0	-1,7	-9,2	11,3	-19,2	-17,2	-4,1	7,9	5,4	-32,7
Carneiro 4	7,4	10,7	11,1	21,3	-3,3	-43,4	-25,6	-32,5	-29,3	-22,7
Carneiro 5	-9,1	-13,0	-12,8	-21,7	-10,3	9,3	11,9	12,1	1,2	2,6
Carneiro 6	-18,4	-4,7	6,0	5,5	-17,0	-18,7	-10,7	-9,0	-9,2	-9,7
Carneiro 7	7,0	23,8	14,5	8,7	5,6	6,5	8,8	13,2	16,1	10,9
Carneiro 8	4,8	29,0	42,9	41,3	13,8	11,3	6,7	8,3	-7,1	11,1
Carneiro 9	-3,5	2,3	30,5	25,7		3,9	19,7	14,6	4,8	
Carneiro 10	14,5	12,6	10,5	10,5	3,3	5,4	10,8	20,0	10,3	7,3
Carneiro 11	-1,1	19,3	4,4	13,8		2,3	13,7	16,8	10,2	
Carneiro 12	10,1	12,3	16,4	-18,7		-2,3	8,2	13,4	19,4	18,9

APÊNDICE V – Valores individuais de oferta de oxigênio (mL/min) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	264,8	151,5	124,1	377,2	145,7	465,4	250,3	271,9	329,8	879,5
Carneiro 2	451,0	380,2	338,6	615,4		570,1	464,6	328,7	400,2	427,2
Carneiro 3	473,5	319,8	349,3	739,4	518,7	759,4	727,5	384,8	440,9	531,6
Carneiro 4	797,6	780,2	570,9	575,9	741,4	278,1	218,9	181,2	271,0	228,7
Carneiro 5	517,8	340,5	294,3	435,5	390,7	983,1	750,9	413,3	465,6	595,8
Carneiro 6	635,4	333,6	372,1	625,2	448,0	688,2	396,9	320,9	585,6	415,4
Carneiro 7	821,0	538,0	289,7	285,3	883,6	489,1	711,3	769,6	459,6	526,1
Carneiro 8	494,1	387,8	393,8	745,4	685,9	549,8	450,1	358,7	390,0	297,9
Carneiro 9	568,6	651,3	384,6	691,0		817,2	656,5	329,3	731,6	
Carneiro 10	372,8	404,7	313,4	1093,8	779,8	715,2	787,8	843,7	337,2	972,8
Carneiro 11	754,4	426,4	648,4	845,1		541,1	208,8	154,6	374,1	
Carneiro 12	575,6	421,5	426,6	940,3		407,7	491,8	327,7	294,8	353,9

APÊNDICE W – Valores individuais de índice de oferta de oxigênio (mL/min/m²) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	315,6	180,5	147,9	449,5	173,6	554,6	298,2	324,0	393,0	1048,1
Carneiro 2	369,4	311,4	277,3	504,1		467,0	380,6	269,2	327,8	349,9
Carneiro 3	516,0	348,5	380,6	805,8	565,3	590,2	565,3	299,0	342,7	413,1
Carneiro 4	653,3	639,0	467,6	471,7	607,3	274,9	216,5	179,1	267,9	226,1
Carneiro 5	494,2	325,0	280,9	415,6	372,9	794,4	606,8	334,0	376,2	481,4
Carneiro 6	577,0	303,0	337,9	567,8	406,9	610,5	352,1	284,7	519,4	368,5
Carneiro 7	876,3	574,3	309,3	304,6	943,2	522,1	759,3	821,5	490,6	561,6
Carneiro 8	603,3	473,5	480,9	910,2	837,5	534,0	437,1	348,4	378,8	289,3
Carneiro 9	508,3	582,2	343,8	617,8		929,9	747,1	374,7	832,5	
Carneiro 10	455,2	494,2	382,7	1335,7	952,2	694,6	765,1	819,4	327,5	944,7
Carneiro 11	685,1	387,2	588,8	767,6		677,6	261,6	193,6	468,5	
Carneiro 12	478,0	350,1	354,3	780,9		589,1	710,7	473,6	425,9	511,3

APÊNDICE X – Valores individuais do consumo de oxigênio (mL/min) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	87,6	59,7	27,9	252,8	46,7	81,4	36,0	40,8	38,3	203,3
Carneiro 2	161,9	73,1	89,1	242,5		120,8	112,2	100,8	161,4	177,8
Carneiro 3	199,4	61,9	78,1	177,1	201,0	117,9	57,1	88,9	104,2	-9,1
Carneiro 4	131,3	97,1	223,4	133,2	139,4	68,9	60,0	-25,1	59,6	31,6
Carneiro 5	190,1	82,5	86,0	99,9	133,9	169,0	56,6	20,8	89,7	51,6
Carneiro 6	119,8	76,0	73,6	138,4	95,6	144,9	104,4	67,7	219,9	104,7
Carneiro 7	144,4	37,4	44,9	35,1	117,4	93,2	114,1	187,7	76,7	127,3
Carneiro 8	170,9	149,8	103,8	136,2	260,8	89,0	92,0	99,0	2,0	-48,6
Carneiro 9	101,8	155,7	87,4	178,7		135,4	155,0	22,5	30,5	
Carneiro 10	89,9	35,8	50,6	222,2	84,5	201,4	154,4	153,0	69,5	175,4
Carneiro 11	113,0	102,2	174,7	117,1		142,4	62,5	39,6	89,0	
Carneiro 12	82,1	93,2	56,5	253,3		85,1	87,3	55,0	59,9	85,7

APÊNDICE Y – Valores individuais do índice de consumo de oxigênio (mL/min) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	104,4	71,1	33,3	301,2	55,7	97,0	42,9	48,6	45,7	242,3
Carneiro 2	132,6	59,9	73,0	198,6		98,9	91,9	82,6	132,2	145,7
Carneiro 3	217,3	67,4	85,1	193,0	219,1	91,6	44,4	69,1	81,0	-7,1
Carneiro 4	107,5	79,6	183,0	109,1	114,2	68,1	59,3	-24,8	58,9	31,3
Carneiro 5	181,5	78,7	82,1	95,3	127,8	136,6	45,7	16,8	72,5	41,7
Carneiro 6	108,8	69,0	66,8	125,7	86,8	128,5	92,7	60,0	195,0	92,8
Carneiro 7	154,1	40,0	47,9	37,4	125,3	99,5	121,8	200,4	81,9	135,9
Carneiro 8	208,6	182,9	126,8	166,3	318,4	86,4	89,4	96,2	1,9	-47,2
Carneiro 9	91,0	139,2	78,2	159,8		154,1	176,4	25,6	34,7	
Carneiro 10	109,8	43,7	61,8	271,3	103,2	195,6	149,9	148,6	67,5	170,3
Carneiro 11	102,6	92,8	158,6	106,4		178,3	78,3	49,6	111,5	
Carneiro 12	68,2	77,4	46,9	210,3		123,0	126,2	79,5	86,6	123,8

APÊNDICE Z – Valores individuais do índice de extração de oxigênio (%) nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	33,1	39,4	22,5	67,0	32,1	17,5	14,4	15,0	11,6	23,1
Carneiro 2	35,9	19,2	26,3	39,4		21,2	24,1	30,7	40,3	41,6
Carneiro 3	42,1	19,3	22,4	24,0	38,8	15,5	7,9	23,1	23,6	-1,7
Carneiro 4	16,5	12,5	39,1	23,1	18,8	24,8	27,4	-13,9	22,0	13,8
Carneiro 5	36,7	24,2	29,2	22,9	34,3	17,2	7,5	5,0	19,3	8,7
Carneiro 6	18,8	22,8	19,8	22,1	21,3	21,0	26,3	21,1	37,5	25,2
Carneiro 7	17,6	7,0	15,5	12,3	13,3	19,1	16,0	24,4	16,7	24,2
Carneiro 8	34,6	38,6	26,4	18,3	38,0	16,2	20,4	27,6	0,5	-16,3
Carneiro 9	17,9	23,9	22,7	25,9		16,6	23,6	6,8	4,2	
Carneiro 10	24,1	8,9	16,2	20,3	10,8	28,2	19,6	18,1	20,6	18,0
Carneiro 11	15,0	24,0	26,9	13,9		26,3	29,9	25,6	23,8	
Carneiro 12	14,3	22,1	13,3	26,9		20,9	17,8	16,8	20,3	24,2

APÊNDICE AA – Valores individuais de potencial hidrogeniônico no sangue arterial nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	7,51	7,53	7,54	7,53	7,55	7,54	7,57	7,60	7,60	7,50
Carneiro 2	7,40	7,41	7,48	7,45		7,51	7,52	7,52	7,58	7,55
Carneiro 3	7,54	7,52	7,50	7,69	7,44	7,56	7,66	7,56	7,56	7,70
Carneiro 4	7,53	7,52	7,55	7,54	7,59	7,45	7,41	7,47	7,49	7,46
Carneiro 5	7,53	7,51	7,54	7,58	7,55	7,55	7,54	7,56	7,57	7,56
Carneiro 6	7,52	7,49	7,51	7,56	7,50	7,55	7,54	7,53	7,54	7,53
Carneiro 7	7,43	7,44	7,46	7,50	7,45	7,48	7,45	7,46	7,45	7,46
Carneiro 8	7,45	7,43	7,48	7,50	7,46	7,47	7,49	7,47	7,49	7,48
Carneiro 9	7,52	7,51	7,54	7,56		7,43	7,45	7,48	7,42	7,41
Carneiro 10	7,43	7,52	7,51	7,59	7,43	7,52	7,48	7,53	7,53	7,52
Carneiro 11	7,50	7,50	7,50	7,53		7,48	7,42	7,47	7,38	
Carneiro 12	7,48	7,50	7,51	7,49		7,44	7,43	7,49	7,51	7,50

APÊNDICE AB – Valores individuais de potencial hidrogeniônico no sangue venoso misto nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	7,47	7,49	7,49	7,44	7,49	7,52	7,55	7,56	7,56	7,45
Carneiro 2	7,36	7,39	7,42	7,40	7,39	7,47	7,50	7,49	7,49	7,48
Carneiro 3	7,47	7,48	7,51	7,50	7,42	7,48	7,53	7,54	7,53	7,58
Carneiro 4	7,50	7,51	7,54	7,53	7,52	7,40	7,37	7,50	7,44	7,41
Carneiro 5	7,49	7,48	7,62	7,53	7,50	7,51	7,51	7,53	7,53	7,53
Carneiro 6	7,46	7,47	7,51	7,48	7,46	7,48	7,50	7,50	7,52	7,48
Carneiro 7	7,39	7,42	7,43	7,47	7,46	7,42	7,42	7,43	7,46	7,42
Carneiro 8	7,38	7,39	7,45	7,47	7,41	7,43	7,45	7,45	7,56	7,60
Carneiro 9	7,46	7,48	7,50	7,52		7,40	7,42	7,33	7,71	7,36
Carneiro 10	7,38	7,59	7,46	7,51	7,51	7,43	7,44	7,51	7,49	7,50
Carneiro 11	7,40	7,46	7,47	7,42	7,49	7,37	7,36	7,41	7,38	
Carneiro 12	7,42	7,44	7,49	7,39		7,45	7,41	7,46	7,49	7,46

APÊNDICE AC – Valores individuais de pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue arterial nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	93,3	104,0	94,0	85,0	88,0	84,4	74,3	61,8	72,3	89,7
Carneiro 2	90,0	97,0	106,0	105,0		87,0	95,0	79,0	91,0	82,0
Carneiro 3	85,0	83,0	88,0	90,0	98,0	112,7	94,4	81,6	81,8	120,4
Carneiro 4	85,8	78,0	77,7	65,2	100,5	126,7	107,0	116,0	113,0	104,0
Carneiro 5	97,7	100,0	99,0	112,0	99,0	87,1	84,6	84,9	92,2	96,9
Carneiro 6	106,3	91,0	79,0	82,0	102,0	105,0	97,0	89,0	93,0	91,0
Carneiro 7	84,2	65,5	71,7	82,1	84,1	77,4	72,1	68,9	66,7	70,7
Carneiro 8	79,1	52,6	40,2	42,1	67,4	74,3	83,0	75,1	94,9	73,5
Carneiro 9	94,6	86,9	58,2	64,0		86,5	70,6	78,1	82,3	80,5
Carneiro 10	75,9	73,7	80,3	83,3	84,0	80,0	81,3	70,4	77,1	77,0
Carneiro 11	90,4	65,0	83,3	71,6		81,2	70,7	68,3	76,1	
Carneiro 12	77,0	77,6	71,2	105,8		91,3	79,1	73,9	63,3	61,7

APÊNDICE AE – Valores individuais de pressão parcial de oxigênio (mmHg) no sangue venoso misto nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	38,3	37,0	34,0	29,0	33,0	39,0	39,4	36,9	42,0	37,5
Carneiro 2	35,0	46,0	39,0	33,0	39,0	40,0	38,0	32,0	28,0	28,0
Carneiro 3	31,0	43,0	39,4	38,3	35,0	55,9	74,7	38,2	36,9	81,9
Carneiro 4	37,8	38,0	38,6	36,5	38,8	44,3	43,0	59,0	41,0	46,0
Carneiro 5	38,0	40,0	48,0	43,0	35,0	37,4	39,2	39,7	42,1	40,6
Carneiro 6	47,5	46,0	44,0	45,0	44,0	44,0	39,0	42,0	32,0	41,0
Carneiro 7	47,4	42,0	41,8	41,7	45,6	42,3	43,3	43,6	43,3	37,2
Carneiro 8	33,0	28,8	29,3	31,6	32,0	40,5	39,9	34,2	39,0	42,3
Carneiro 9	42,1	35,4	34,0	38,1		41,3	38,0	33,6	47,4	33,3
Carneiro 10	36,9	41,0	39,9	42,1	43,1	39,5	45,9	40,0	42,5	43,8
Carneiro 11	46,5	37,4	39,9	42,1		37,8	35,6	38,0	40,6	
Carneiro 12	42,9	40,9	44,6	39,5		40,0	41,6	37,2	33,2	33,6

APÊNDICE AF – Valores individuais de pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) no sangue arterial nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	40,6	39,4	43,1	43,3	40,5	38,0	36,4	37,6	39,8	41,9
Carneiro 2	38,0	37,0	38,0	37,0		40,0	42,0	45,0	37,0	40,0
Carneiro 3	44,0	43,0	45,0	27,0	45,0	31,6	35,8	36,4	38,3	37,9
Carneiro 4	33,5	37,1	37,0	38,8	30,3	41,4	42,9	41,2	41,1	43,0
Carneiro 5	37,1	38,4	39,1	35,8	37,1	30,9	30,8	30,4	33,3	28,4
Carneiro 6	37,7	39,0	40,0	38,0	40,0	39,0	39,0	44,0	41,0	43,0
Carneiro 7	33,4	34,9	37,4	33,7	34,6	39,2	41,6	40,7	40,1	41,1
Carneiro 8	39,3	41,1	39,9	39,6	41,4	37,9	34,6	39,6	36,1	38,7
Carneiro 9	33,5	35,0	35,4	34,6		34,1	34,1	32,2	36,7	35,9
Carneiro 10	34,0	37,3	33,7	31,3	36,5	38,0	32,7	34,0	36,4	38,9
Carneiro 11	34,9	38,9	36,2	38,0		39,5	38,8	38,3	53,0	
Carneiro 12	36,65	34,4	36,3	36,7		35,2	36,5	36,5	40,2	41,9

APÊNDICE AG – Valores individuais de pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) no sangue venoso misto nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	43,8	43,9	48,3	47,5	45,9	42,2	41,2	40,9	44,5	50,5
Carneiro 2	47,0	41,0	44,0	45,0	41,0	49,0	46,0	50,0	49,0	51,0
Carneiro 3	51,0	45,0	44,0	49,0	51,0	41,0	35,4	37,2	39,1	36,2
Carneiro 4	38,2	37,7	35,0	42,6	41,5	48,2	47,1	38,5	48,2	51,4
Carneiro 5	41,5	42,3	41,3	40,5	43,9	38,1	36,8	36,1	36,0	38,3
Carneiro 6	45,5	41,0	43,0	41,0	45,0	47,0	44,0	45,0	44,0	48,0
Carneiro 7	41,0	39,1	40,2	41,7	41,2	47,8	44,6	44,7	34,1	47,2
Carneiro 8	48,4	45,7	43,2	42,8	49,4	43,5	39,9	42,9	29,5	26,2
Carneiro 9	40,4	40,1	40,5	39,5		40,1	37,3	46,4	39,7	44,7
Carneiro 10	38,7	40,3	38,5	37,7	43,1	44,0	34,2	39,1	41,9	42,0
Carneiro 11	44,6	41,1	47,1	43,9		48,7	43,2	45,5	53,2	
Carneiro 12	45,3	42,6	42,7	51,1		42,5	40,0	42,0	42,5	47,1

APÊNDICE AH – Valores individuais de saturação de oxigênio (%) no sangue arterial nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	97,3	98,0	97,6	96,9	96,9	97,8	97,1	95,7	97,3	97,9
Carneiro 2	96,0	97,0	98,0	98,0		97,0	98,0	96,0	98,0	97,0
Carneiro 3	96,0	96,0	97,0	99,0	97,0	98,9	98,9	97,7	97,7	99,5
Carneiro 4	97,8	97,0	97,3	95,4	98,8	98,4	97,5	98,4	98,3	97,6
Carneiro 5	97,7	97,5	97,9	98,7	97,9	97,9	97,6	97,9	98,4	98,5
Carneiro 6	98,0	94,0	95,0	97,0	98,0	98,0	97,0	97,0	97,0	97,0
Carneiro 7	96,5	93,4	95,2	97,2	96,8	96,4	95,2	94,7	94,1	95,1
Carneiro 8	96,2	87,9	80,3	83,4	94,5	95,8	97,1	96,1	98,1	96,0
Carneiro 9	98,1	97,7	93,5	95,5		98,1	97,7	93,5	95,5	96,0
Carneiro 10	95,3	96,2	97,0	98,0	97,0	96,8	96,8	96,0	97,0	96,9
Carneiro 11	97,8	94,6	97,3	96,3		96,4	94,3	94,8	94,9	
Carneiro 12	96,3	96,6	96,0	98,6		98,0	96,0	96,1	94,4	93,9

APÊNDICE AI – Valores individuais de saturação de oxigênio (%) no sangue venoso misto nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	69,2	66,3	62,8	52,5	59,4	81,4	83,7	81,7	86,5	76,0
Carneiro 2	62,0	79,0	73,0	60,0	67,0	77,0	75,0	67,0	59,0	57,0
Carneiro 3	56,0	78,0	96,0	97,0	60,0	85,8	96,7	81,5	79,7	97,9
Carneiro 4	78,7	79,1	81,4	79,1	81,0	73,1	69,8	89,4	71,1	75,0
Carneiro 5	69,6	70,0	76,7	78,8	64,4	78,3	80,8	82,5	84,8	83,3
Carneiro 6	80,5	73,2	76,7	76,0	78,0	78,0	72,0	77,0	61,0	73,0
Carneiro 7	82,3	78,5	79,3	81,3	84,4	79,3	80,3	81,5	81,8	73,2
Carneiro 8	62,3	53,4	59,9	66,6	62,5	77,5	77,8	70,0	97,1	99,0
Carneiro 9	81,1	74,3	73,4	80,1		81,1	74,3	73,4	80,1	78,9
Carneiro 10	68,6	71,5	78,7	83,5	97,4	76,0	83,5	81,7	83,3	85,0
Carneiro 11	84,0	76,2	76,9	83,3		69,4	64,9	73,5	75,4	
Carneiro 12	79,2	79,0	85,1	74,1		78,1	77,6	75,5	71,0	69,8

APÊNDICE AJ – Valores individuais de íon bicarbonato (mmol/L) no sangue arterial nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	31,2	32,1	36,3	35,7	34,7	32,0	32,7	35,9	37,9	32,1
Carneiro 2	23,0	23,0	28,0	25,0		32,0	36,0	37,0	37,0	38,0
Carneiro 3	37,0	34,0	34,0	34,0	29,0	26,8	22,9	32,0	33,4	29,0
Carneiro 4	27,6	29,7	31,8	32,3	28,4	27,5	26,0	28,7	30,5	29,4
Carneiro 5	30,4	29,5	32,6	32,7	31,7	26,2	25,4	26,7	29,8	25,1
Carneiro 6	30,0	26,6	29,9	34,0	31,0	33,0	33,0	36,0	34,0	35,0
Carneiro 7	21,7	23,3	25,7	25,9	23,3	28,2	28,0	28,0	27,4	28,5
Carneiro 8	26,4	26,4	28,9	30,1	29,0	26,7	25,7	28,5	27,1	28,4
Carneiro 9	26,6	27,3	29,4	30,5		22,1	23,1	23,6	23,4	22,4
Carneiro 10	22,1	23,6	26,0	29,1	23,4	27,9	23,5	27,6	29,9	31,0
Carneiro 11	26,7	29,3	27,6	30,9		26,2	24,7	27,4	30,6	
Carneiro 12	26,8	26,0	28,4	27,4		27,7	23,9	27,5	31,0	31,9

APÊNDICE AK – Valores individuais de íon bicarbonato (mmol/L) no sangue venoso misto nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	30,7	32,4	36,0	31,3	34,0	33,4	35,3	36,0	38,5	34,5
Carneiro 2	26,0	24,0	28,0	27,0	23,0	35,0	36,0	37,0	37,0	38,0
Carneiro 3	36,0	33,0	35,0	37,0	31,0	30,0	28,7	31,2	32,2	32,9
Carneiro 4	29,3	29,1	29,0	34,7	32,8	28,4	26,0	29,1	31,5	31,2
Carneiro 5	30,4	30,0	30,0	32,9	32,7	29,5	28,7	29,6	29,4	31,0
Carneiro 6	30,5	28,2	34,0	31,4	31,0	34,0	33,0	34,0	35,0	34,0
Carneiro 7	24,3	24,6	26,2	29,4	28,4	30,0	28,2	29,1	23,5	30,2
Carneiro 8	28,1	26,7	29,3	30,3	30,2	27,9	26,9	29,2	25,6	25,0
Carneiro 9	27,9	29,5	31,0	31,3		24,0	23,9	23,7	30,3	24,5
Carneiro 10	22,7	22,9	26,9	29,0	22,3	28,5	22,9	30,3	31,1	31,9
Carneiro 11	28,8	29,1	30,0	32,9		27,5	23,7	28,5	30,8	
Carneiro 12	28,4	28,4	31,5	30,1		28,5	24,7	29,3	31,3	32,4

APÊNDICE AL – Valores individuais de excesso de base (mmol/L) no sangue arterial nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	8,2	9,4	12,8	12,1	11,8	8,9	10,0	13,3	15,0	8,2
Carneiro 2	-1,0	-1,0	5,0	2,0		8,0	10,0	12,0	12,0	12,0
Carneiro 3	14,0	11,0	11,0	12,0	6,0	5,0	4,4	9,4	10,4	9,8
Carneiro 4	5,2	6,6	9,0	9,1	7,0	4,1	2,4	5,6	7,5	6,0
Carneiro 5	8,2	7,3	10,0	10,6	9,5	4,5	3,5	5,1	7,9	3,9
Carneiro 6	7,3	7,0	6,7	11,0	8,0	11,0	10,0	12,0	12,0	11,0
Carneiro 7	-1,8	-0,5	1,8	2,9	-0,2	4,3	3,6	3,8	3,4	4,3
Carneiro 8	2,2	1,9	4,9	6,4	4,8	3,0	2,5	4,6	3,9	4,8
Carneiro 9	3,8	4,2	6,4	7,9		-1,5	-0,4	0,6	-0,7	-1,7
Carneiro 10	-2,1	0,7	2,7	6,9	-0,8	4,2	0,4	5,0	7,0	7,6
Carneiro 11	3,8	5,8	4,6	7,7		2,0	0,3	3,5	4,7	
Carneiro 12	3,3	3,0	5,3	4,2		4,5	-0,3	3,9	7,3	8,0

APÊNDICE AM – Valores individuais de excesso de base (mmol/L) no sangue venoso misto nos diferentes grupos e momentos de avaliação

Momento	XILAZINA					DEXMEDETOMIDINA				
	BASAL	S5	S30	R5	R15	BASAL	S5	S30	R5	R15
Carneiro 1	7,2	9,0	11,9	7,1	10,5	9,6	11,9	12,7	14,7	9,0
Carneiro 2	1,0	0,0	4,0	2,0	0,0	10,0	11,0	12,0	12,0	12,0
Carneiro 3	12,0	9,0	11,0	13,0	7,0	6,1	6,0	8,2	8,9	10,4
Carneiro 4	5,9	5,8	6,2	10,9	9,0	4,0	1,8	6,4	7,5	6,8
Carneiro 5	7,3	7,1	9,2	10,0	9,4	6,2	5,6	6,8	6,7	7,8
Carneiro 6	6,5	4,4	11,0	7,3	7,0	10,0	9,0	10,0	12,0	10,0
Carneiro 7	-0,6	0,2	1,8	5,2	4,1	4,8	3,2	4,3	-0,1	5,1
Carneiro 8	2,5	1,4	4,8	6,0	4,8	3,2	2,7	4,7	4,1	4,6
Carneiro 9	3,8	5,6	7,3	7,8		-0,8	-0,3	-2,5	0,8	-1,1
Carneiro 10	-2,1	1,5	2,8	5,5	-0,4	3,8	-0,8	6,8	7,1	7,9
Carneiro 11	3,9	5,0	4,6	8,7		1,9	-0,8	3,5	5,0	
Carneiro 12	3,3	3,8	7,4	4,0		4,1	0,1	5,1	7,2	7,7