

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Miopatia pós-anestésica em equinos

Marcelo Laurentino dos Santos Junior

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Miopatia pós-anestésica em equinos

Marcelo Laurentino dos Santos Junior

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Orientador

Patos

Fevereiro de 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARCELO LAURENTINO DOS SANTOS JUNIOR

Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADA EM/...../.....

MÉDIA: _____

EXAMINADORES

_____ Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto Orientador	_____ Nota
_____ Prof. MSc. Ana Lucélia de Araújo Examinador I	_____ Nota
_____ Prof. Dr. Eldinê Gomes de Miranda Neto Examinador II	_____ Nota

*Dedico este trabalho aos meus avôs maternos,
Everaldo Pereira de Castro e Terezinha Fernandes de Oliveira Castro (In memoriam).*

AGRADECIMENTOS

Foi muito difícil chegar até aqui! Sem dúvida! Deus me ajudou em todos os momentos, desde meu primeiro dia de aula até o último. Agradeço, primeiramente, a Ele por ter me ajudado a superar todas as dificuldades e me desviar dos caminhos que não me levavam a lugar algum. A Nossa Senhora, por me conduzir sempre com sua luz desde pequeno.

À minha família, melhor e maior coisa que tenho na vida. Sempre me incentivando a não desistir. À minha mãe, que mil páginas ainda seriam insuficientes para agradecer tudo que fez por mim durante estes 5 anos. Pelos incentivos, puxões de orelha, por cada abraço quando eu chegava de viagem, pelos investimentos e tantas coisas mais. Por tudo que fez por mim, agradeço de coração. Te amo muito!

Agradeço ao meu pai, que mesmo longe, sei que torce por mim. Aos meus tios, tias e primos que estiveram compartilhando comigo todo meu esforço e as vitórias conquistadas durante o curso, em especial a tia Corrinha, Neto e Vitória, Adélia, Fofó e Netinho.

Aos meus amigos de Parelhas, que me deram força pra eu seguir em frente, estando sempre presentes, até nos momentos difíceis. Muito obrigado a vocês Breno, Jubinha, Teônia, Ana Otília, Beuve, Bulachinha, Birimba, Lala, Neide, Naian, Aline, Fafá, Aldo, Jhony. Muito obrigado pela amizade. Também aos meus amigos que dividiram moradia comigo em Patos: Kenny, Alberto, Breno, Val e especialmente a Cainã, que sem dúvida foi um irmão que eu nunca tive e que sempre está presente compartilhando risadas, besteiras, birritas, conhecimento. A você meu amigo, meu muito obrigado por esses anos de convivência.

Aos médicos veterinários que contribuíram pra minha formação: Paulo, Neisinho, Clarisse, Wellington e Rodrigo Palmeira. Muito obrigado!

Aos meus amigos de sala, os quais dividiram muitos obstáculos e alegrias juntos durante o curso, em especial aqueles que dividiam café, energético, bolacha, colchão e anotações durante as noites de estudo como meus amigos Bárbara e Jonata, além de Mari, Luíza, Júnior, Samara, não esquecendo de citar Fabinho, Gustavo, Joelson, Júlio e João. Desejo-lhes toda sorte do mundo nessa nova etapa.

Ao meu orientador, Prof. Pedro Isidro, por me conceder a honra de sua orientação, sempre disposto a me ajudar no que era necessário. Pelos seus ensinamentos, paciência, compreensão, meus sinceros agradecimentos.

Ao pessoal do mestrado e doutorado que me acompanharam desde o experimento como Ana Lucélia, que foi essencial para a realização deste trabalho, a Leonardo e a Gildeni que também me ajudaram. Muito obrigado pela força!

Aos membros da banca por terem aceitado o convite.

Aos demais professores pelos ensinamentos e por servirem de espelho no meu amadurecimento pessoal e profissional, em especial aos professores Gil, Danilo e Albério, meus orientadores de monitoria e PIBIC. Aos professores da clínica de grandes animais, Sônia Lima, sempre carinhosa com todos nós, Eldinê, sempre se esforçando na melhoria da clínica e Sara, sem dúvida um exemplo a ser seguido. Aos senhores, obrigado pelo convívio nos estágios e por responderem minhas eternas dúvidas.

Á todos que participaram direta ou indiretamente deste trabalho.

E por fim aos animais. Á todos que passaram pelas minhas mãos, e que contribuíram para minha formação.

Á todos, o meu MUITO OBRIGADO!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	8
RESUMO.....	8
ABSTRACT	10
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 A MIOPATIA COMO COMPLICAÇÃO ANESTÉSICA	13
2.1.1 <i>Distúrbios circulatórios e respiratórios envolvidos.....</i>	<i>14</i>
2.1.2 <i>Características individuais</i>	<i>16</i>
2.1.3 <i>Influência da hipotensão</i>	<i>18</i>
2.1.4 <i>Influência do decúbito.....</i>	<i>23</i>
2.1.4.1 <i>Duração do decúbito.....</i>	<i>23</i>
2.1.4.2 <i>Tipo de decúbito.....</i>	<i>24</i>
2.1.4.3 <i>A pressão intracompartimental (PIC) e diferenças entre membros dependentes e não dependentes</i>	<i>25</i>
2.1.5 <i>Miopatia pós-anestésica localizada.....</i>	<i>26</i>
2.2 SINAIS CLÍNICOS.....	30
2.3 ACHADOS DE NECROPSIA	31
2.4 DIAGNÓSTICO	33
2.4.1 <i>Bioquímica sérica.....</i>	<i>33</i>
2.4.1.1 <i>Creatinofosfoquinase (CK)</i>	<i>34</i>
2.4.1.2 <i>Aspartato aminotransferase (AST).....</i>	<i>35</i>
2.4.1.3 <i>Lactato desidrogenase (LDH).....</i>	<i>36</i>
2.4.2 <i>Técnicas de medição do fluxo sanguíneo muscular.....</i>	<i>36</i>
2.4.3 <i>Técnicas que avaliam o metabolismo muscular.....</i>	<i>37</i>
2.4.4 <i>Diagnóstico por imagem.....</i>	<i>38</i>
2.5 PREVENÇÃO	39
2.5.1 <i>Mensuração da pressão arterial</i>	<i>39</i>
2.5.2 <i>Manejo da hipotensão</i>	<i>39</i>
2.5.2.1 <i>Fluidoterapia.....</i>	<i>40</i>

2.5.2.2 Redução do fornecimento do agente hipotensor.....	40
2.5.2.3 Uso de simpaticomiméticos.....	41
2.5.3. Acomodação do paciente na mesa cirúrgica.....	45
2.6 TRATAMENTO.....	46
2.6.1 Uso de fenotiazínicos e alfa-2-adrenérgicos.....	46
2.6.2 Terapia de suporte.....	47
2.7 PROGNÓSTICO.....	49
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Sudorese profusa e intensa contração muscular em equino acometido por hipertermia maligna. Fonte: ALEMAN, 2008. 18
- Figura 2:** Equino com miopatia do tríceps. O cotovelo tem um toque clássico de aparência "caída" e o cavalo não suporta o peso sobre o membro afetado. Fonte: WAGNER, 2009. 28
- Figura 3:** Uma égua árabe com miopatia pós-anestésica nos músculos tríceps de ambos os membros torácicos. O animal está com dor intensa e adotou uma posição de sawhorse (postura de cavalete). Fonte: EDNER, 2005. 28
- Figura 4:** Animal com paralisia do nervo facial causada por compressão imprópria. Fonte: WAGNER, 2009..... 29
- Figura 5:** Urina de um equino apresentando mioglobínúria. Comparação entre uma urina normal com outra apresentando mioglobina devido acometimento muscular. Fonte: <prasefalardecavalos.blogspot.com.br>.. 31
- Figura 6:** Aspecto de fibras musculares em equinos com miopatia comparado com fibras sem qualquer alteração: (A) Aspecto normal de fibras musculares em corte transversal; (B) Fibras hipercontraídas e intensamente eosinofílicas após acometimento muscular; (C) Aspecto de fibras em corte longitudinal; (D) Perda do estriamento de fibras em corte longitudinal e presença de degeneração hialina. Fonte: SANTOS & ALESSI, 2010; PAVARINI et al., 2011. 32
- Figura 7:** Princípio da microdiálise. A membrana de cateter é perfundida com uma solução semelhante ao fluido intersticial e, pela diferença de concentração, ocorre o equilíbrio de concentração de substâncias. Fonte: EDNER, 2005..... 38
- Figura 8:** Sistema de acolchoamento a ar desenvolvido na Universidade Estadual do Kansas. Fonte: WAGNER, 2009..... 46
- Figura 9:** Cavalo com miopatia do tríceps e neuropatia radial com membro enfaixado com tala da ponta do cotovelo ao chão. Fonte: WAGNER, 2009..... 48

RESUMO

SANTOS JUNIOR, MARCELO LAURENTINO. Miopatia pós-anestésica em equinos. Patos, UFCG. 2014, 53p. (Monografia submetida ao curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para a obtenção do grau de Médico Veterinário).

Os equinos se destacam perante outras espécies por serem utilizados pelos seres humanos em diversas modalidades de esportes equestres, sendo verdadeiramente denominados de animais atletas. Em virtude desta exploração, os equinos são constantemente estimulados a desenvolver um aporte muscular e esquelético, assim como recebem cada vez mais cuidados com relação à saúde e bem estar. Entretanto, e, tomando-se por base de que ocorrem intensas e constantes agressões ao aparelho locomotor devido a práticas desportivas, um maior número de animais têm sido submetidos a procedimentos cirúrgicos e anestésicos. Diante deste fato, a miopatia pós-anestésica surge como uma das principais consequências danosas para o aparelho locomotor em virtude dessas práticas veterinárias. Tal patologia é desencadeada por diversos fatores e se apresenta por uma vasta lista de manifestações clínicas. Os fatores que possibilitam o surgimento da miopatia pós-anestésica iniciam-se com as condições predisponentes individuais, como peso excessivo e até mesmo uma possível predisposição genética para o quadro. Efeitos anestésicos que interfiram na pressão arterial, débito cardíaco, resistência vascular periférica podem contribuir para o surgimento desse quadro através da redução do suprimento sanguíneo muscular e conseqüentemente gerando substâncias nocivas ao músculo como lactato e radicais livres, além de outras substâncias que geram dor e constante inquietação, os quais tem sido relatados principalmente em estudos envolvendo anestesia inalatória com halotano e isofluorano. Tais efeitos variam também de acordo com a combinação de outros fármacos que estão sendo empregados, suas doses e associação de seus diferentes efeitos. Utensílios cirúrgicos como superfície inadequada da mesa cirúrgica podem agredir os membros que estão em contato com a mesa, o qual se torna mais ou menos prejudicial dependendo do tipo ou duração do decúbito. As características da sala de recuperação também podem influenciar no processo. Com essas agressões a miopatia apresenta sinais quando o animal tenta ficar novamente em estação, ou mesmo já estando nessa posição, sendo a claudicação, edema e fasciculação muscular, sudorese e mímicas de dor frequentes, variando de acordo com a extensão da lesão. Vários são os métodos de diagnóstico que estimam o grau de comprometimento muscular, como os testes bioquímicos de enzimas musculares (CK, AST, LDH); os que estimam o fluxo sanguíneo, como do *doppler*; os de imagem; e os que estudam o metabolismo muscular local, como a microdiálise. A miopatia pós-anestésica deve ser prevenida durante o procedimento anestésico/cirúrgico através do uso de fluidoterapia e de fármacos vasoativos para controlar a hipotensão e déficits no débito cardíaco. Como tratamento comumente empregam-se fármacos tranquilizantes/sedativos, antiinflamatórios esteroides e não esteróides e tiamina.

Palavras-chave: Anestesia, perfusão muscular, decúbito, miosite

ABSTRACT

SANTOS JUNIOR, MARCELO LAURENTINO. Post anesthetic myopathy in horses. Patos, UFCG. 2014, 53 p. (Monograph submitted to the Veterinary Medicine Course as a partial requirement for the degree of Veterinarian).

The horses stand out against other species by being used by humans in various forms of equestrian sports, being truly called animal athletes. Given this holding, the horses are constantly encouraged to develop a muscular and skeletal contribution as well as receive increasingly cares for the health and well being. However, and taking as a base occurring intense and constant assaults on the locomotor system due to sports practice, a larger number of animals have undergone surgical procedures and anesthetics. Considering this fact, the post-anesthetic myopathy emerges as a major harmful consequences for the locomotor system due to these veterinary practices. This pathology is triggered by several factors and is presented by a wide range of clinical manifestations. The factors that allow the emergence of post-anesthetic myopathy begin with individual predisposing conditions such as excessive weight and even a possible genetic predisposition to the box. Anesthetic effects that interfere with blood pressure, cardiac output, peripheral vascular resistance may contribute to the emergence of this framework by reducing muscle blood supply and thereby generating harmful substances to the muscle as lactate and free radicals, and other substances that generate pain and constant unrest, which has been reported primarily in studies involving inhalation anesthesia with halothane and isoflurane. These effects also vary according to the combination of other drugs that are being used, their doses and combination of their different effects. Surgical utensils as inadequate surgical table surface can harm the members who are in contact with the table, which becomes more or less harmful depending on the type or duration recumbency. The characteristics of the recovery room may also influence the process. With these aggressions myopathy shows signs when the animal tries to stay again in station, or already being in that position, with lameness, swelling, and muscle twitching, sweating and mimics pain frequent, varying according to the extent of injury. There are several diagnostic methods that estimate the degree of muscle damage, such as biochemical tests for muscle enzymes (CK, AST, LDH), which estimate the blood flow, as the doppler, the image, and those who study the metabolism muscle location, such as microdialysis. The post-anesthetic myopathy should be prevented during anesthesia/surgery through the use of fluid resuscitation and vasoactive drugs to control hypotension and deficits in cardiac output. As a treatment commonly employed in drug tranquilizers/sedatives, steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and thiamine.

Keywords: anesthesia, muscle perfusion, decubitus, myositis

1 INTRODUÇÃO

A medicina equina tem adquirido grandes avanços nos últimos anos com o aperfeiçoamento de técnicas cirúrgicas, anestésicas, tratamentos e desenvolvimento de um conhecimento mais acurado dos mecanismos que envolvem as doenças mais frequentes nesses animais, reafirmando uma tendência pautada no desenvolvimento do bem estar animal.

Dessa forma, é preciso estar atento a esses avanços e obter conhecimentos sobre as características anatomo-fisiológicas e de predisposição que os equinos possuem em função do modo como são explorados. Tal exploração atual vem tomando rumos diferentes no Brasil, resultando atualmente em um mercado que gera 32 milhões de empregos diretos e indiretos, distribuídos nos diversos segmentos que formam o chamado Complexo do Agronegócio Cavalo, gerando um faturamento anual que, acredita-se, esteja em torno de 75 bilhões de reais. O Brasil é detentor do terceiro maior rebanho de equinos do mundo e o maior da América Latina apresentando uma faixa de 5,514 milhões de cabeças no ano de 2010, as quais estão concentradas principalmente na região nordeste (24,8%) em seguida da região sudeste (24,6%) (IBGE, 2010).

Os equinos se diferenciam das demais espécies domésticas em função de serem utilizados em diversas práticas desportivas e nesse contexto são considerados como animais atletas, com sistema locomotor formado por grandes massas musculares, o qual está em constante agressão por extremas e frequentes atividades físicas a que são submetidos. Consequentemente, ocorre um maior número de intervenções clínico-cirúrgico-anestésicas nesses animais, gerando inúmeras consequências, dentre as quais a miopatia pós-anestésica surge como uma das principais.

Esta patologia é de natureza complexa, devido a inúmeros fatores que podem contribuir para seu surgimento, os quais podem ser enumerados desde questões relacionadas ao indivíduo, passando por protocolos anestésicos utilizados e práticas de monitoramento de parâmetros cardiovasculares, até chegar ao manejo dos animais no período de recuperação. Outro ponto importante a ser destacado é que devido às intervenções cirúrgicas que necessitam do decúbito desses animais, ocasionará uma compressão na musculatura aumentando risco de lesões na mesma ou até aquelas por reperusão. Pelo vasto número de variáveis que podem influenciar no surgimento desta

afecção, existem também inúmeras manifestações clínicas e intensidade dos sintomas, que nos remete à ideia da formação de uma verdadeira síndrome.

Mesmo com a importância e complexidade inferidas à miopatia pós-anestésica, poucos são os relatos e estudos referentes a este quadro. Dessa maneira, objetiva-se com o presente trabalho promover um conhecimento mais acurado deste tema através de diversos relatos apresentados na literatura para auxiliar no entendimento de suas características e nas intervenções futuras que possam vir a ocorrer.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A miopatia como complicação anestésica

O evento denominado de miopatia pós-anestésica em equinos, também conhecido como mionecrose pós-anestésica e miopatia pós-cirúrgica ou pós-decúbito, refere-se ao acometimento da musculatura esquelética resultante de eventos patológicos que envolvem distúrbios circulatórios, inflamatórios e necróticos, que se originam de inúmeros fatores relacionados ao indivíduo, manobras e características anestésicas e cirúrgicas durante o momento trans-cirúrgico, assim como eventos desenvolvidos durante o período de recuperação. Apesar de sua denominação ser referente a momentos após a anestesia, os fatores que contribuem para o surgimento desta verdadeira síndrome podem estar presentes desde antes da entrada do equino no ambiente cirúrgico (THOMASSIAN, 2005; DUKE et al., 2006; FRANCI et al., 2006; DOBERTY et al., 2008; AYALA et al., 2009; PULZ et al., 2009).

Por influenciar na atividade do sistema nervoso e na hemodinâmica corporal, os agentes anestésicos, principalmente relacionados com a anestesia geral, contribuem para este processo. Mesmo havendo rotineiramente práticas anestésicas em inúmeras espécies, as complicações anestésicas se sobressaem quando se fala em anestesia equina, havendo maior risco comparado às demais espécies domésticas (EDNER, 2005). A anestesia em equinos tem se configurado como promotora de elevado risco e morte inesperada nesses animais, levando ao óbito cerca de um animal em cada 100 que são anestesiados e cujas mortes se processam até sete dias após o procedimento anestésico (JOHNSTON et al., 2004; AYALA et al., 2009). A miopatia pós-anestésica se enquadra neste panorama de complicações relacionadas com a anestesia, em associação como o posicionamento do animal durante o procedimento, sendo classificada como a complicação mais comum envolvendo equinos submetidos à anestesia geral, acometendo até 7% dos animais anestesiados (AYALA et al., 2009; PULZ et al., 2009). Sabe-se que quanto maior o aporte muscular do animal maior é a incidência de miopatia pós-anestésica (MARCHIONI, 2003; CANALES et al., 2009).

Além da miopatia que surge na fase de recuperação, outras complicações como fraturas e parada cardíaca também podem ocorrer nesta fase. Já durante o momento do transcorrer da cirurgia/anestesia complicações como hipoxemia, hipotensão e hipercapnia

se destacam (EDNER, 2005; CANALES et al., 2009), sendo que estas podem contribuir posteriormente para complicações musculares.

Ocorre uma alta variedade de sinais clínicos e participação de inúmeros fatores que pode contribuir para a formação do quadro, daí a fisiopatogenia pode resultar na formação de comprometimento local, unilateral, bilateral ou mesmo generalizado de músculos e nervos (PULZ et al., 2009).

2.1.1 Distúrbios circulatórios e respiratórios envolvidos

Embora os distúrbios circulatórios e a agressão muscular (resultantes da anestesia e de pressões externas) comecem no momento da cirurgia, as manifestações clínicas só se tornam visíveis quando o animal começa a tentar ficar em pé (DOBERTY et al., 2008).

Quando se relata as contribuições da anestesia para o surgimento da miopatia pós-anestésica, os distúrbios hemodinâmicos estão relacionados com propriedades cardíacas e vasculares que acarretam na redução do fluxo sanguíneo, levando a condições hipóxicas ou isquêmicas. A partir da perfusão reduzida, ocorre a atuação de metabolismo anaeróbico que fornece energia para o tecido lesionado, levando à formação de lactato, redução do pH intracelular e lesão da membrana plasmática (EDNER, 2005). Tais alterações, além da isquemia, levam a um quadro de dor que surge repentinamente, principalmente em tecidos de alta taxa metabólica (CANALES et al., 2009), a exemplo da musculatura esquelética, o que é extremamente nocivo para os equinos, devido seu aporte muscular e temperamento característicos.

A insuficiente perfusão tecidual, seja ela por ações compressivas ou pelos efeitos anestésicos, é um evento crucial para o surgimento das miopatias relacionadas à anestesia. Desde 1980, considerou-se que esta perfusão deficitária que levava aos quadros de miopatia era oriunda de hipotensão gerada principalmente da administração de anestesia geral, em especial com o uso de halotano. A partir desta associação, o manejo da hipotensão, assim como o rotineiro monitoramento da pressão arterial, passou a ser de alta relevância nos centros cirúrgicos de equinos (WAGNER, 2009).

Muitas vezes, o comprometimento circulatório e a presença de produtos resultantes do metabolismo anaeróbico na musculatura esquelética pode inevitavelmente levar à necrose tecidual. É preciso citar também que, mesmo de forma indireta, a contribuição para a necrose muscular também se faz através da chamada lesão por reperfusão, onde eventos

de reestabelecimento aeróbico resultam na formação de radicais livres de superóxido e hidróxido, assim como formação de peróxido de hidrogênio, que são metabólitos tóxicos altamente nocivos para as células (CANALES et al., 2009).

Para evidenciar um comprometimento isquêmico muscular, Serteyn et al. (1988) utilizaram e mensuraram no plasma alguns derivados do ácido araquidônico como marcadores de inflamação e isquemia em equinos anestesiados com halotano. Tais efeitos foram provocados quando os animais foram posicionados inicialmente em decúbito lateral esquerdo com o tríceps braquial posicionado em uma superfície inadequada durante 120 minutos. Logo após tal período, os mesmos animais foram reposicionados para decúbito dorsal, permanecendo nesta posição durante 30 minutos. No final do período de decúbito lateral, a concentração de um dos marcadores, o tromboxano TXB2, era de 70 pg/mL contra 55 pg/mL nos equinos controle. Posteriormente, após 10 minutos de decúbito dorsal, os valores passaram para 167 pg/mL, comparado com 42 pg/mL nos animais do grupo controle. É importante relatar que os maiores níveis de TXB2 foram registrados no sangue oriundo da veia braquial, a qual drena sangue do tríceps braquial, evidenciando assim o comprometimento tecidual dessa região. Os valores da veia braquial foram maiores que os registrados na veia jugular e na artéria facial.

Mesmo sabendo da contribuição da anestesia para alterar a homeostase vascular, observando diferentes fatores que levam à miopatia pós-anestésica muitas vezes ocorrem indagações que levam ao aprofundamento dos estudos que analisam situações individuais ou eventuais. Assim, uma questão que leva à discussão é de que como e por que a isquemia muscular desenvolve-se em alguns cavalos, mas não em outros, que aparentemente tiveram procedimento anestésico idêntico. Outra questão é por que os cavalos que tiveram déficit de oxigenação considerável (baixíssima pressão parcial de oxigênio no sangue) podem se recuperar da anestesia sem intercorrências, enquanto outros cavalos bem oxigenados podem desenvolver miopatia (EDNER, 2005). Talvez isto possa ser explicado inicialmente pela ocorrência de uma possível predisposição genética relacionada com os quadros de miopatia pós-anestésica (CANALES et al., 2009).

Além de considerar o teor de oxigênio que pode ser direcionado ao músculo deve ser relevante considerar também a taxa de fornecimento de oxigênio tecidual (TOD ou DO_2) em busca de determinar a oxigenação dos tecidos. Tal parâmetro é determinado pelo teor de oxigênio arterial e o índice cardíaco. Diante destas variáveis foi calculado em animais anestesiados com halotano o coeficiente de extração de oxigênio (CEO), o qual é

determinado pela diferença entre o conteúdo de oxigênio arteriovenoso e a TOD. Análises individuais de animais que desenvolveram claudicação pós-anestésica apresentaram maiores valores de CEO, sugerindo menores valores para a TOD, mesmo que este parâmetro não tenha diferido significativamente em geral. Outra explicação para o aumento do CEO foram os registros de menores valores de índice cardíaco e maiores valores de resistência periférica total comparados com equinos saudáveis. O aumento deste parâmetro sugere o esforço dos cavalos com miopatia em manter a pressão arterial em valores seguros, afirmando que o mecanismo barorreceptor dos animais, mesmo sendo deprimido, ainda está presente no uso de halotano (BRANSON et al., 1992).

2.1.2 Características individuais

Não existem relatos sobre prevalência de miopatia pós-anestésica em função do sexo, porém devido à grande massa corpórea apresentada pelos animais, o que interfere no peso, esta característica se destaca como um dos principais fatores individuais que podem levar o indivíduo a desenvolver miopatia após o decúbito. Isto pode ser evidenciado pelo relato desenvolvido por Pulz et al. (2009) que descreveram um caso de miopatia desenvolvida por uma égua com peso de 500 Kg, o que é relativamente incomum para o peso de uma fêmea.

Assim, independente do sexo ou raça, a massa corpórea elevada gera uma pressão exercida sobre as porções musculares nos cavalos em decúbito, que também são afetadas pelo comprometimento circulatório gerado tanto pela compressão como pelos agentes anestésicos. O aumento da pressão externa pode desencadear neuropatias concomitantes. Assim, o peso do corpo exerce atividade sobre os tecidos que estão em contato com a mesa cirúrgica, levando ao colapso de artérias e veias, o que acarreta redução do fluxo sanguíneo e *déficit* de perfusão tecidual. Porém, a influência exercida pelo peso pode se reduzir ou exacerbar em função de outros fatores, como a duração e tipo do decúbito, além de características de acolchoamento da mesa cirúrgica (LINDSAY et al., 1980; CANALES et al., 2009; PULZ et al., 2009). O tipo e duração do decúbito, além da natureza da superfície da mesa cirúrgica foram significativamente relacionados com o risco de surgimento da miopatia pós-anestésica em equinos (JOHNSTON et al., 2004; AYALA et al., 2009).

Possíveis problemas gerados pelo peso também são relatados por Franci (2006) que avaliou duas situações em que o decúbito era exigido dos animais, a cirurgia e a ressonância magnética. O maior peso dos animais submetidos à ressonância magnética foi determinante para o surgimento de oito casos de miopatia comparado ao surgimento de apenas dois casos nos equinos cirurgiados, mesmo estes sendo anestesiados por maior tempo. Ainda, dois dos cavalos que apresentaram miopatia no grupo de ressonância magnética foram eutanasiados devido à gravidade dos quadros, certamente em relação ao peso excessivo dos animais submetidos a este tipo de meio diagnóstico e que manifestaram sinais clínicos, os quais apresentaram pesos variando entre 620 e 738 kg, enquanto os equinos que desenvolveram miopatia e que foram cirurgiados foram de 660 e 589 kg. No total, 350 animais de 581 ± 72 kg foram submetidos à ressonância magnética e 229 animais foram cirurgiados pesando 560 ± 100 kg.

Alguns equinos que são anestesiados apresentam quadros hiperagudos e inexplicáveis de miopatia pós-anestésica, denominados de hipertermia maligna, devido a sinais peculiares, como o aumento da temperatura que pode ser superior a 43°C e sudorese profusa, além dos sinais clássicos como taquicardia, taquipnéia, mioglobinúria, dentre outros. Acredita-se que seja desencadeada por meio de uma mutação do gene RyR1, o que resulta em uma disfunção na liberação do cálcio no retículo sarcoplasmático, que proporciona um excesso deste elemento no mioplasma das células, provocando um estado de hipermetabolismo e conseqüentemente morte celular. Acredita-se, a partir de análises genéticas de pais de alguns cavalos afetados, que as mutações possuam um caráter autossômico dominante, o que se observa também em seres humanos, cães e suínos (ALEMAN, 2008).

Até o momento, a influência genética no surgimento da hipertermia maligna merecem ampla discussão e estudo. Porém, um estudo que avaliou a estrutura sequencial do gene RyR1 através da análise inicial de biopsias retiradas de cavalos saudáveis e dos que desenvolveram hipertermia maligna, mostra que ocorre mudança de certos nucleotídeos na região de exon 46 do referido gene, fazendo com que haja mudança de aminoácidos através de sua atividade. Já em seres humanos existem várias regiões do gene RyR1 onde se observam as mutações, sendo que nos equinos a alteração está na região central do gene. Ainda, estudos realizados *in vitro* com membranas musculares de locais homólogos entre animais normais e aqueles que apresentam o possível gene mutante,

mostra que nas regiões onde ocorrem alterações, as ligações de hidrogênio ocorrem com mais afinidade e densidade (ALEMAN et al., 2004; ALEMAN et al., 2009).

Um estudo de Aleman et al. (2009) investigou 20 casos de animais suspeitos de hipertermia maligna, associados a morte súbita sem diagnóstico, que incluíam morte horas após o quadro de rabdomiólise e aumentos séricos intermitentes ou persistentes de enzimas musculares. Onze dos 20 animais apresentaram mutações do gene RyR1, dos quais cinco morreram durante a anestesia e quatro morreram logo após episódios de rabdomiólise. Em quatro animais que apresentaram hipertermia maligna foi realizado exame de genotipagem e pedigree em seus pais e houve confirmação de um modo de herança de caráter autossômico dominante. Aspecto de equino em óbito acometido por hipertermia maligna é exposto na figura 1.



Figura 1: Sudorese profusa e intensa contração muscular em equino acometido por hipertermia maligna.
Fonte: ALEMAN, 2008.

2.1.3 Influência da hipotensão

A pressão arterial é o produto resultante do débito cardíaco pela resistência vascular periférica sendo, de forma mais simples, a pressão que se refere à força que o sangue exerce sobre a parede dos vasos sanguíneos. Em eventos cuja pressão arterial cai drasticamente, o organismo animal aciona uma série de complexos eventos para que haja o reestabelecimento da normalidade. Inicialmente, ocorrem estímulos nervosos ao serem acionados barorreceptores, que enviam impulsos nervosos por vias aferentes até o bulbo

(centro nervoso de controle cardiovascular). Posteriormente, ocorre sensibilização de vasos sanguíneos através da ação do sistema nervoso simpático, resultando na liberação principalmente de noradrenalina, assim como adrenalina pelo córtex adrenal, realizando vasoconstrição arteriolar e contração de veias, o que resulta em maior retorno sanguíneo ao coração. Este também é estimulado aumentando sua força de contração através da sensibilização de receptores beta adrenérgicos. O resultado destes eventos objetiva aumentar o débito cardíaco e a resistência periférica total. Quando a hipotensão se torna constante, os rins são acionados e secretam hormônios que atuam sobre o volume sanguíneo (GUYTON, 1973).

Estados de hipotensão a longo prazo resultam em atividade renal por meio do acionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O processo inicia-se na detecção de baixos níveis de pressão arterial pelo aparelho justaglomerular localizado nas paredes das arteríolas aferentes dos rins. Neste processo, ocorre liberação na corrente sanguínea de renina, proteína que é sintetizada em sua forma inativa, a qual age sobre o angiotensinogênio (proteína plasmática). Esta ação da renina resulta na formação de um peptídeo denominado de angiotensina 1, este possuindo pequenas propriedades vasoconstrictoras e por isto não alterando de forma significativa o quadro de hipotensão. Conseqüentemente, a enzima conversora de angiotensina age sobre a angiotensina 1 a transformando em angiotensina 2, potente substância vasoconstrictora, além de promover a diminuição da excreção tanto de sódio como de água pelos rins. Esta atividade é realizada diretamente no rim ou através da ação sobre as glândulas supra renais promovendo a liberação de um mineralocorticoide denominado de aldosterona, que por sua vez, também tem ação renal. O acúmulo de sódio e água no organismo faz com que haja a formação de eventos de hipertensão, sendo o mecanismo renal de controle da pressão arterial considerado um mecanismo intermediário de regulação, pois o mesmo é ativado por completo dentro de 30 minutos a algumas horas após a detecção de valores reduzidos, logo após a ação nervosa de regulação (CUNNINGHAM, 2008).

Como foi dito anteriormente, a hipotensão é o principal fator anestésico-relacionado que contribui para o surgimento da miopatia pós-anestésica, especialmente quando esta se mantém por períodos prolongados (EDNER, 2005). Porém, as mudanças na pressão arterial serão percebidas de acordo com a variação principalmente do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, além de outros fatores relacionados às

atividades cardíaca e vascular, e irão depender do tipo de anestésico empregado ou mesmo a associação dos efeitos de vários agentes, desde aqueles empregados na medicação pré-anestésica, até aqueles relacionados com a anestesia geral.

Mesmo com a influência de inúmeros protocolos que alteram a perfusão muscular, a maioria dos estudos está relacionada com mudanças nas funções cardiovasculares centrais, havendo carência de informações a respeito de efeitos na perfusão periférica. Além disso, os estudos se concentram mais no uso de anestesia geral, principalmente a do tipo inalatória, analisando os efeitos no fluxo sanguíneo muscular através do emprego de halotano ou isoflurano, após indução por meio de vários protocolos (RAISIS, 2005).

A anestesia inalatória em equinos possui relevante eficácia, pois promove níveis bastante consideráveis de relaxamento da musculatura, inconsciência e analgesia, porém tais efeitos são associados à depressão cardiovascular que este tipo de anestesia causa, levando à hipotensão. Assim, a anestesia inalatória é responsável pelo óbito de 0,9% dos equinos submetidos a esta condição, em casos onde não ocorre envolvimento da síndrome cólica (IDA & IBIAPINA, 2010).

Segundo Marchioni (2003) a principal causa de hipotensão em equinos durante procedimentos cirúrgicos de caráter eletivo é a redução da resistência vascular periférica promovida por anestésicos. Esta propriedade é reduzida através do emprego de agentes anestésicos como isoflurano e sevoflurano. Já outro tipo de redução da pressão arterial, é observado devido à dependência desta do débito cardíaco, o qual é afetado pelo uso do halotano, o que diminui a força de contração do miocárdio (IDA & IBIAPINA, 2010).

Pelas ações dos diferentes anestésicos inalatórios anteriormente citados sobre a pressão arterial e o débito cardíaco, estudos demonstram que o fluxo de sangue na musculatura varia desde o nível microvascular até o fluxo oriundo de artérias. A relação entre fluxo sanguíneo muscular, anestesia e desenvolvimento da miopatia pós-anestésica ainda é pouco compreendida, porém estudos sugerem que o débito cardíaco seja mais importante para o fluxo sanguíneo do que a própria pressão arterial média. Isto pode confirmar a impressão de que a hipotensão é menos marcada em equinos anestesiados com isoflurano (RAISIS, 2005).

A falta de informações a respeito das influências da redução do débito cardíaco sobre o desenvolvimento da miopatia deve-se à sua mensuração complexa e de limitada

utilização. Assim, apesar de menos importante que o débito cardíaco, a mensuração da pressão arterial sistêmica costuma ser a principal forma de avaliação do sistema circulatório na rotina anestésica (MARCHIONI, 2003).

Um estudo realizado em sete países, entre maio de 1997 e setembro de 1999, com 8242 cavalos escolhidos aleatoriamente para receber isoflurano ou halotano em diversos procedimentos cirúrgicos, avaliou os riscos de complicações peri-operatórias induzidas por ambos os anestésicos. Os resultados globais não detectaram vantagens de um anestésico inalatório em relação ao outro, não havendo diferença no número de mortes ou risco entre os dois grupos de tratamento, nem no surgimento de complicações peri-operatórias. Entretanto, valores que indicam heterogeneidade em relação aos grupos mostraram vantagens no uso do isoflurano para animais com idade variando entre dois e cinco anos, reduzindo a incidência de complicações peri-operatórias não fatais e a mortalidade. Dados ainda revelaram que, de um total de 208 cavalos entre dois e cinco anos de idade, um a menos morreria caso fosse anestesiado com isoflurano em vez do halotano. Neste estudo, a taxa de mortalidade média, até sete dias após o procedimento, foi de 1,6% (134 mortes). Miopatias foram constatadas como um dos casos mais comuns, envolvendo 67 casos, porém somente 15% deste montante resultaram em óbito (JOHNSTON et al., 2004).

Edner (2005) comparou os efeitos na pressão arterial em equinos anestesiados com isoflurano em função dos resultados registrados com o uso da anestesia total intravenosa com a associação propofol-cetamina. A redução da pressão arterial média foi observada em ambos os grupos, porém marcada redução da pressão arterial média pulmonar foi registrada com o uso de isoflurano. Tal efeito pode prejudicar a relação entre os eventos de perfusão e ventilação.

Wagner (2009) afirma que a hipotensão é a complicação mais comum que ocorre em equinos submetidos à anestesia inalatória, por isso ocorre um esforço entre os profissionais anestesistas para manter os pacientes com uma pressão arterial média de no mínimo 70 mmHg.

A importância do controle pra pressão arterial pode ser comprovada pelo estudo de Duke et al. (2006) que compararam dois grupos de animais anestesiados com halotano considerando diferentes valores para hipotensão. Em 17 cavalos (grupo A) foi considerado uma pressão arterial média (PAM) <60 mmHg e um valor acima 1000 UI/L das enzimas

creatinofosfoquinase (CK) e aspartato aminotransferase (AST) foi considerado para instalação de miopatia pós-anestésica em ambos os grupos. Assim pôde-se perceber relações intrínsecas entre hipotensão e miopatia pós-anestésica, mesmo não tendo ocorrido diferença estatística. Dos 17 cavalos citados, cinco obtiveram valores enzimáticos acima do valor que foi considerado após o repouso. Destes cinco cavalos, dois apresentaram sinais clínicos compatíveis com miopatia pós-anestésica, sendo um deles gravemente afetado, portanto eutanasiado. Este equino registrou valores de CK de 3.119,9 UI/L uma hora após repouso e 72.400 UI/L 24 horas depois. O mesmo foi anestesiado por 50 minutos e os valores para pressão arterial variaram de 58-68 mmHg. A partir desta ocorrência, adotou-se um valor de PAM < 70 mmHg, além da administração de solução eletrolítica balanceada (10 mL/kg/h) e de dobutamina, se necessário, na dose de 1 a 2 microgramas/kg/minuto. Feito isso, nenhum dos 18 cavalos (grupo B) apresentaram sinais clínicos evidentes de miopatia e valores de CK e AST superiores a 1000 UI/L.

Mesmo a anestesia geral, principalmente a inalatória, entrando em destaque nos estudos relacionados à hipotensão, este achado pode também ser consequência de anestésicos utilizados na indução e na medicação pré-anestésica. Ao analisar 48 casos de anestesia em equinos com síndrome cólica, Guedes et al. (2002) verificaram que em 78,3% dos casos de hipotensão inicial (com duração de 10 a 20 minutos) ocorrida entre os animais, a indução anestésica foi feita com a associação de cetamina com éter gliceril guaicol (EGG). Acredita-se que a hipotensão registrada (< 70 mmHg) teve contribuição também da xilazina, empregada como pré-anestésico, devido aos seus efeitos indiretos no mecanismo barorreceptor, que resultam em bradicardia.

A importância da manutenção da pressão arterial média acima de 70 mmHg é enfatizada por Voulgaris (2009) que afirma que até mesmo miopatias subclínicas poderiam ocorrer, caso em pressão reduza abaixo deste valor, ou mesmo resultando em recuperações extensas devido à dor, paralisia e falta de funcionamento muscular. Além disso, a monitorização desta variável permite um reconhecimento antecipado da depressão cardiocirculatória, assim como a rápida intervenção, o que se reverte de maior importância em equinos propensos a apresentarem a miopatia pós-anestésica (MARCHIONI, 2003).

2.1.4 Influência do decúbito

2.1.4.1 Duração do decúbito

O decúbito, principalmente de forma prolongada, é algo extremamente nocivo para a saúde dos equinos, já mesmo em condições normais, não toleram períodos longos de decúbito (CANALES et al., 2009; PULZ et al., 2009).

Procedimentos anestésicos que duram mais de duas horas, em condições onde o paciente é colocado em decúbito dorsal, sobre superfícies duras e em anestesia profunda, são condições ideais para o surgimento da miopatia pós-anestésica (LINDSAY et al., 1980; THOMASSIAN, 2005). Johnston et al. (2004) citam que procedimentos cirúrgicos com duração de decúbito por mais de 90 minutos foram relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de miopatia pós-anestésica e, diferindo do estudo anteriormente citado, estes quadros foram mais comumente observados em cavalos em decúbito lateral.

Foi constatado aumento dos níveis séricos de CK na confirmação de miopatia pós-anestésica do tríceps braquial após 120 minutos de decúbito lateral. Os valores médios foram de 1670 UI/L comparado com animais saudáveis que registraram valores de 175 UI/L (SERTEYN et al., 1988).

A miopatia pós-anestésica também pode ser desencadeada por meio de longos períodos de decúbito após a cirurgia, os quais são influenciados por inúmeros fatores, sendo o período de recuperação anestésica um momento potencialmente perigoso para os equinos. Registros de procedimentos anestésicos envolvendo 381 animais anestesiados no Hospital Veterinário da Universidade de Geórgia referenciaram vários fatores que podem influenciar na demora dos equinos em assumir a posição de estação. O estudo indicou que em cavalos que se recuperaram espontaneamente após anestesia inalatória tiveram maior tempo para retornarem a posição quadrupedal nos casos em que houve cólica, maior duração da anestesia e maior duração de pressão arterial média em valores inferiores a 70 mmHg (VOULGARIS, 2009)

2.1.4.2 Tipo de decúbito

Godoy (1992, citado por CANALES et al., 2009) afirmou que, fisiologicamente, os equinos permanecem apenas 11% do dia em posição de decúbito, sendo este preferencialmente esternoabdominal e distribuído em quatro ou cinco períodos de descanso. Além deste fator comportamental, características anatômicas também são afetadas pelo decúbito. Primeiramente, devido aos seus pulmões possuírem maior altura do que largura ocorrendo alterações respiratórias e circulatórias. No decúbito lateral, existe restrição de ventilação do pulmão dependente (aquele do lado que está em contato com a mesa cirúrgica). Assim, com o comprometimento da ventilação, o *déficit* de oxigenação dos tecidos se torna algo inevitável. Mesmo com o efeito gravitacional promovendo deslocamento do fluxo sanguíneo para o pulmão dependente, o pulmão superior recebe mais sangue, pois no pulmão dependente ocorre aumento da resistência vascular em virtude do decúbito, o que também resulta em redução de seu volume interno. Estes danos com certeza são mais deletérios quando os equinos são colocados em decúbito dorsal. Nas porções pulmonares comprimidas nos diferentes tipos de decúbito, a restrição mecânica promove redução equivalente a 48% da capacidade funcional residual do volume pulmonar.

O desequilíbrio entre ventilação e perfusão, resultado da compressão severa dos pulmões, pode resultar numa mistura de sangue não oxigenado proveniente de zonas hipóxicas com sangue corretamente oxigenado de áreas ventiladas do pulmão do lado esquerdo do coração. Isto pode explicar a menor pressão parcial de oxigênio (PaO_2) no pulmão inferior que no pulmão superior (GODOY, 1992; MEYER et al., 2009, citados por CANALES et al., 2009).

Assim, em relação à posição em si do animal, o decúbito lateral direito é mais prejudicial que o decúbito lateral esquerdo. Todavia, o que gera maiores alterações (hipóxia e hipercapnia) é o decúbito dorsal (CANALES et al., 2009).

2.1.4.3 A pressão intracompartimental (PIC) e diferenças entre membros dependentes e não dependentes

O aumento da pressão intracompartimental muscular conduz a uma isquemia muscular de caráter local que se desenvolve através do edema e aumento da pressão nas fáscias musculares e nos ossos. Dessa forma, ocorre o aumento da pressão no chamado compartimento, o qual é formado pelo músculo, fáscia e ossos. Nesta situação, os músculos que sofrem a pressão se tornam firmes e edematosos, com PIC elevada devido ao decúbito. Sendo assim, a chamada síndrome compartimental é sem dúvida uma consequência pós-cirúrgica (DOBERTY et al., 2008).

É devido a esta alteração que ocorrem diversas formas de miopatias localizadas. Lindsay et al. (1980) avaliaram as PICs de músculos de membros torácicos de seis equinos, ao colocar cateteres ligados a transdutores localizados na cabeça longa do músculo tríceps braquial e ventre do músculo extensor radial do carpo, ambos de cada membro. Cada animal foi posicionado em decúbito lateral esquerdo sobre uma superfície não apropriada. Dos seis animais, cinco desenvolveram a síndrome compartimental. Registraram-se pressões maiores nos músculos do membro dependente do que no membro não dependente contralateral. As pressões atingiram níveis suficientes para restringir o fluxo capilar sanguíneo local, principalmente no músculo tríceps braquial (28 a 47 mmHg).

Vários outros estudos têm abordado somente a influência do aumento da PIC nos membros torácicos. Certamente, ocorrem efeitos mais nocivos sobre os constituintes dos compartimentos nos membros dependentes torácicos do que nos pélvicos. Conseqüentemente, um maior fluxo sanguíneo muscular é observado nos membros pélvicos dependentes do que nos membros torácicos dependentes, em oposição à elevada PIC exercida sobre estes membros (RAISIS, 2005).

O músculo esquelético pode sobreviver a uma isquemia temporária resultante do baixo fluxo sanguíneo por quatro horas com uma pressão entre 40 a 60 mmHg. Somente uma porção pode sobreviver, caso a redução do suprimento sanguíneo atue por seis horas, devido à extensão da lesão em miofibrilas e células (LINDSAY et al., 1980).

Edner (2005) e Rasis (2005) avaliaram a perfusão muscular dos glúteos em equinos anestesiados com isoflurano e anestesia total intravenosa (Propofol-Cetamina) e

não detectaram diferenças significativas entre as perfusões dos membros dependente e não dependente. Porém afirmam que a espessura do colchão utilizado, de 18 cm, e o peso dos animais, entre 416 e 584 kg, podem ter interferido nos resultados. Ao explicar os efeitos hemodinâmicos do membro dependente, o primeiro autor explica que se ocorre um aumento da pressão externa, este evento leva ao aumento da pressão transmural, o que pode resultar e colapso dos vasos. Em outras espécies, eventos de colapso vascular associado ao aumento da pressão transmural abre espaço para comunicações arteriovenosas (*shunts*), o que pode diminuir a diferença entre os valores de perfusão de ambos os membros. Pode ainda acontecer redução do fluxo sanguíneo no membro não dependente devido à sua posição superior em relação ao nível do coração, havendo redução da pressão hidrostática e conseqüentemente redução da pressão interna vascular.

Em virtude aos efeitos da pressão hidrostática dos membros não dependentes e da redução do fluxo sanguíneo pela ação compressiva nos membros dependentes, além do efeito de neovascularização, ocorrem várias divergências sobre quais dos membros são mais acometidos durante o decúbito. Entretanto, considera-se que a manutenção da perfusão muscular é um ponto crucial para diminuir a influência da pressão hidrostática e da alta PIC, sendo a redução global da perfusão influenciada pela redução da pressão interna em membros em nível acima do nível do coração e pela redução da pressão arterial (RAISIS, 2005; CANALES et al., 2009).

2.1.5 Miopatia pós-anestésica localizada

As miopatias de caráter local geralmente se processam em equinos submetidos à anestesia geral e que são mantidos em decúbito em superfícies inadequadas. Mesmo que haja um acolchoamento adequado da mesa cirúrgica, os pacientes ainda podem desenvolver comprometimento muscular em virtude da baixa perfusão muscular, que é resultado das ações compressivas e da baixa pressão arterial (CANALES et al., 2009).

Uma miopatia do tríceps braquial esquerdo foi registrada em um equino de 554 Kg anestesiado com isoflurano, durante uma hora e 45 minutos. O animal apresentou sinais típicos da miopatia do referido músculo quatro horas após a recuperação, com claudicação moderada e aumento dos níveis séricos de CK e AST. Durante o período transoperatório o membro torácico dependente foi posicionado e acomodado de forma adequada e a pressão arterial média foi mantida por grande parte do tempo em valores de 75 mmHg, chegando a

picos de 100 mmHg. O equino foi eutanasiado sete dias após a cirurgia, sem resposta à terapia empregada. Segundo o estudo, a possível causa da miopatia foi o aumento da pressão intracompartimental muscular, além da influência dos 60 minutos a mais de decúbito na sala de recuperação (AYALA et al., 2009).

Os músculos mais acometidos pela miopatia pós-anestésica, quando o decúbito é lateral, são o tríceps braquial, peitorais, quadríceps, masseteres, glúteos, musculatura do tórax e supra e infra espinhais. No decúbito dorsal, os músculos mais acometidos são o longuíssimo dorsal e os glúteos (EDNER 2005; PULZ et al., 2009; WAGNER, 2009).

A miopatia pós-anestésica do tríceps braquial é um dos relatos comuns durante a rotina cirúrgica e anestésica de equinos. Porém, nos estudos de Villamandos et al. (1996) somente dois equinos (1,75% dos casos) tiveram este grupo muscular agredido, de um total de 114 equinos anestesiados de forma inalatória. Tal resultado se destaca mais ainda pelo fato de que todos os animais do experimento foram medicados com agonistas α_2 - adrenérgicos (xilazina, detomidina ou romifidina), os quais podem causar sérios danos musculares por promover vasoconstricção periférica, caso o débito cardíaco não esteja normalizado.

A miopatia do tríceps braquial assemelha-se clinicamente com a paralisia do nervo radial (PULZ et al., 2009) e a fratura do olécrano. Devido à semelhança na postura dos equinos acometidos por estas patologias, é preciso estar atento aos sinais que as diferenciam, realizar cuidadoso exame físico e utilizar meios de diagnóstico que possam distingui-las, a exemplo de radiografias (WAGNER, 2009). Os sinais desse acometimento muscular estão ilustrados nas figuras 2 e 3.



Figura 2: Equino com miopatia do tríceps. O cotovelo tem um toque clássico de aparência "caída" e o cavalo não suporta o peso sobre o membro afetado. Fonte: WAGNER, 2009.

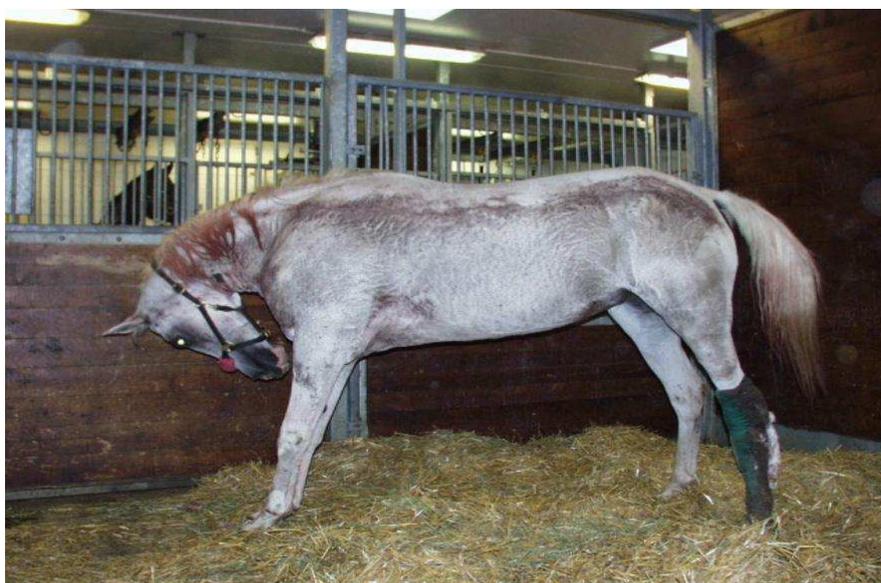


Figura 3: Uma égua árabe com miopatia pós-anestésica nos músculos tríceps de ambos os membros torácicos. O animal está com dor intensa e adotou uma posição de sawhorse (postura de cavalete). Fonte: EDNER, 2005.

Mesmo considerando a alta incidência de acometimento muscular do tríceps em eventos anestésicos, os glúteos são mais propensos a desenvolverem miopatia do que o primeiro, em virtude das diferenças em relação à vascularização (EDNER, 2005).

É relativamente comum a apresentação de neuropatias concomitantes aos danos musculares pelo decúbito e anestesia, também fazendo parte deste processo. Nervos como o facial e o radial são comumente afetados. A função do nervo facial é comumente afetada em procedimentos que submetem a cabeça a uma pressão prolongada, como cirurgias oftálmicas ou demais que envolvem esta região. Já o nervo radial é o mais acometido quando o animal é posto em decúbito lateral com acolchoamento inadequado ou insuficiente da mesa cirúrgica. Nestas complicações, geralmente o acolchoamento não oferece suporte de amortecimento das regiões de cabeça, ombro e/ou cotovelo, muitas vezes com as bordas do colchão comprimindo regiões, ocorrendo grandes pressões das mesmas sobre o(s) nervo(s) superficiais (WAGNER, 2009). O aspecto clínico quando do acometimento do nervo facial pode ser observado na figura 4.



Figura 4: Animal com paralisia do nervo facial causada por compressão imprópria. Fonte: WAGNER, 2009.

2.2 Sinais clínicos

Por se tratar de uma lesão muscular, os sintomas apresentados pelos animais acometidos de miopatia pós-anestésica assemelham-se aos da miopatia por esforço. Os sinais clínicos dependem do grau de comprometimento e da extensão da lesão, porém edema, dor, angústia e uma reduzida capacidade de suportar o peso sobre o membro afetado são comumente observados (EDNER, 2005; DOBERTY et al., 2008).

Devido à grande variedade de fatores que podem contribuir para o surgimento do quadro, os quais podem ou não atuarem em um mesmo momento cirúrgico ou anestésico, ocorre também uma ampla variedade de sinais. Dessa maneira, as complicações generalizadas, quando mais de um membro está acometido, consistem em decúbito permanente com incapacidade total do paciente em se manter em estação. Estas situações se tornam mais agravantes nas cirurgias que reparam traumatismos, que envolvem fratura ou nos casos de exaustão (MARCHIONI 2003; PULZ et al., 2009).

Ainda, as complicações generalizadas geram longos tempos de decúbito, impossibilitando o retorno total à postura quadrupedal, e devido a esta complicação, a eutanásia é a única medida cabível. Mortes podem ocorrer de seis a 12 horas após o procedimento e o aumento da temperatura pode indicar uma complicação grave por hipertermia maligna (LINDSAY et al., 1980; RADOSTITS et al., 2002; EDNER, 2005; DOBERTY et al., 2008). Porém, na maioria dos casos de miopatia localizada os animais conseguem ficar de pé logo após a anestesia e alguns casos só são elucidados quando os equinos começam a se locomover (EDNER, 2005; DOBERTY et al., 2008).

Os grupos musculares afetados apresentam-se edemaciados, aumentados de volume, doloridos e com a temperatura local aumentada. Os membros estão rígidos e a fasciculação muscular é semelhante ao tétano. A dor promove estímulo simpático, acarretando taquicardia, taquipnéia e sudorese, a qual pode ser local ou profusa. Ocorrências de bruxismo e movimentos involuntários da cabeça também foram relatados. A mioglobínúria (figura 5) pode ser considerada um sinal que evidencia complicações (RADOSTITS et al., 2002; THOMASSIAN, 2005; CANALES, et al., 2009; PULZ et al., 2009).



Figura 5: Urina de um equino apresentando mioglobinúria. Comparação entre uma urina normal com outra apresentando mioglobina devido acometimento muscular. Fonte: <prasefalardecavalos.blogspot.com.br>.

2.3 Achados de necropsia

Ao se fazer a necropsia de cavalos acometidos por miopatia pós-anestésica, os sinais variam de acordo com o grau de degeneração e necrose que podem ser apresentados. Assim, os músculos apresentam-se edemaciados e firmes, apresentando ao corte áreas esbranquiçadas e hemorragias vermelho-escuras, além da presença de áreas enfisematosas. Hemorragias equimóticas podem estar presentes no subcutâneo, superfícies serosas e fâscias musculares, das quais, ao serem dissecadas, flui líquido de consistência gelatinosa e aspecto amarelado. Tais achados foram encontrados nos glúteos e nos músculos torácicos e da região escapular de equinos acometidos por miopatia pós-anestésica generalizada (FRIEND, 1981).

Já na histopatologia evidenciam-se achados de rabdomiólise e mionecrose, com degeneração hialina grave no citoplasma, fibras musculares edemaciadas e intensamente eosinofílicas, com perda das estrias transversais, além de núcleos picnóticos e algumas áreas vacuolizadas. Áreas podem apresentar necrose isquêmica e presença de células mononucleares como macrófagos na região de endomísio, entre feixes musculares e ao redor de vasos sanguíneos, além de neutrófilos e eritrócitos, evidenciando hemorragias (FRIEND, 1981; AYALA et al., 2009).

Entretanto, Aleman et al. (2004) encontraram alterações consideradas inespecíficas e leves na histoquímica de equinos acometidos por hipertermia maligna. De forma semelhante foi encontrado necrose, além de alteração no tamanho das fibras, as quais estavam hipercontraídas, com núcleos centrais e áreas com ausência de glicogênio. As fibras que estavam com mais alterações eram as do tipo 2. O aspecto das fibras musculares após eventos de necrose e degeneração, assim como o aspecto do tecido muscular em condições normais podem ser evidenciados na figura 6.

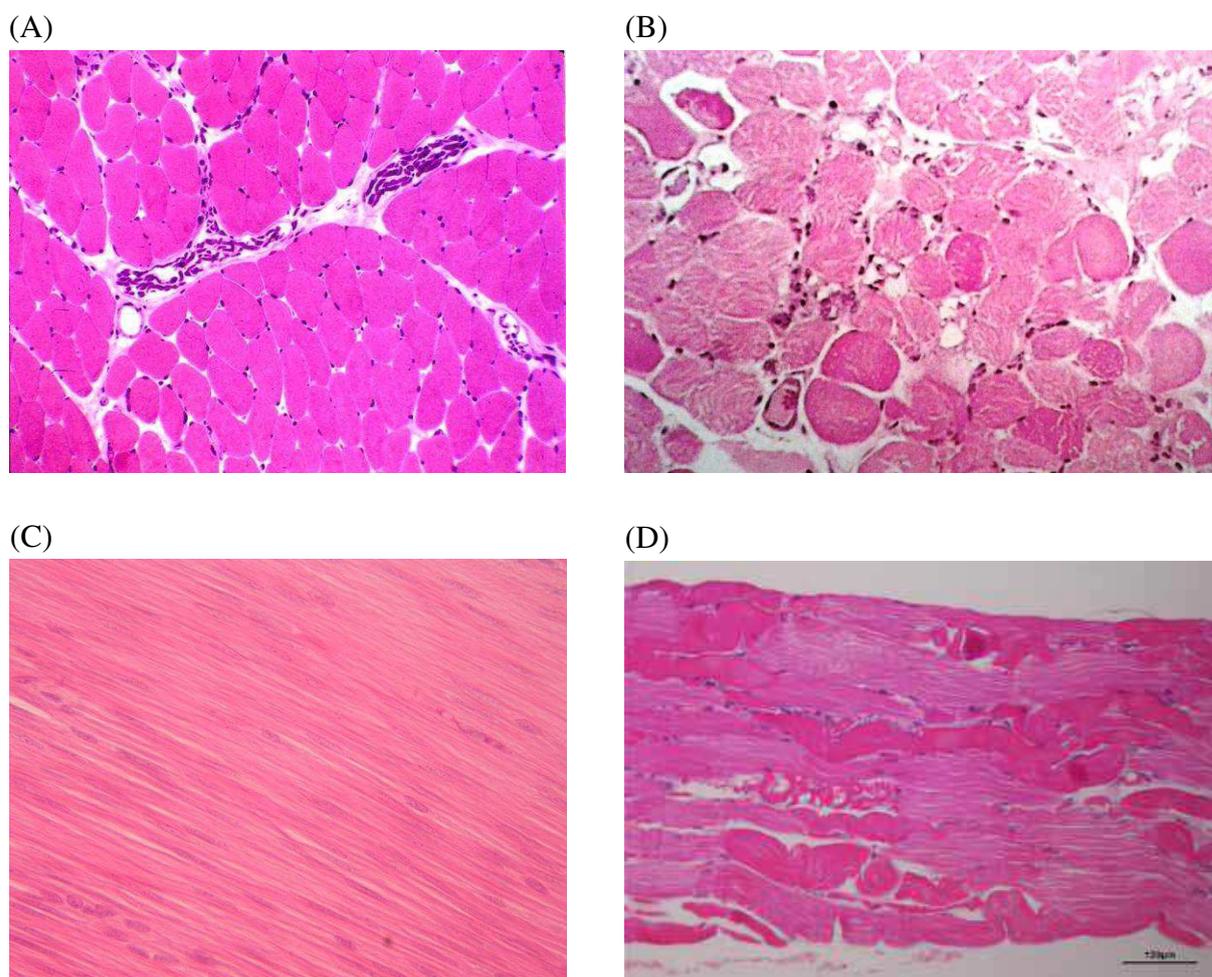


Figura 6: Aspecto de fibras musculares em equinos com miopatia comparado com fibras sem qualquer alteração: (A) Aspecto normal de fibras musculares em corte transversal; (B) Fibras hipercontraídas e intensamente eosinofílicas após acometimento muscular; (C) Aspecto de fibras em corte longitudinal; (D) Perda do estriamento de fibras em corte longitudinal e presença de degeneração hialina. Fonte: SANTOS & ALESSI, 2010; PAVARINI et al., 2011.

2.4 Diagnóstico

As medidas de diagnóstico podem enquadrar várias técnicas que analisam a presença e participação de vários fatores contribuintes para o surgimento da miopatia pós-anestésica e até mesmo as possíveis consequências geradas pela influência dos mesmos. Diante disto, englobam-se técnicas de análises bioquímicas séricas, de análise do fluxo sanguíneo e do metabolismo muscular, e técnicas de diagnóstico por imagem, bem como o histórico da pressão arterial durante o trans-anestésico.

2.4.1 Bioquímica sérica

A bioquímica sérica, através da dosagem de enzimas na circulação, tem demonstrado notável importância para avaliar o comprometimento da musculatura esquelética não somente nos cavalos, mas nos demais animais domésticos. A pesquisa laboratorial de enzimas ligadas ao metabolismo das células musculares, como CK, AST e LDH tem se mostrado bastante válida para observar a evolução clínica do tratamento de diversas miopatias (THOMASSIAN, 2005).

As alterações da atividade das enzimas no plasma, geralmente se referem a mudanças na permeabilidade da membrana plasmática da célula que detém a enzima, eliminação ou liberação defeituosa ou distúrbios relacionados com a síntese enzimática (CANALES et al., 2009).

Segundo Silva et al. (2007) os valores de referência ou ditos normais dessas enzimas variam de acordo com a atividade física ou aptidão que os equinos adquirem, levando em consideração o grau de intensidade do esforço muscular para melhor interpretação de valores normais. Junto com seus colaboradores, o autor determinou as concentrações séricas das enzimas CK, AST e LDH em equinos considerados atletas, de tração e os que são destinados para a reprodução. Para o primeiro grupo, os valores revelados foram de $80,2 \pm 10,7$, $56,8 \pm 20,9$ e $102,5 \pm 30,0$ para as respectivas enzimas. Para animais destinados a tração e reprodução, os valores registrados, respectivamente, foram de $94,4 \pm 16,0$ e $83,9 \pm 13,9$ para CK, $50,1 \pm 19,2$ e $33,0 \pm 13,1$ para AST e $112,8 \pm 32,3$ e $98,6 \pm 34,4$ para LDH. As mensurações foram realizadas em UI/L.

2.4.1.1 Creatinofosfoquinase (CK)

A avaliação da CK na corrente sanguínea tem sido atribuída ao maior grau de sensibilidade e especificidade nos danos da musculatura equina. Tal enzima, que em condições normais é encontrada livre no ambiente citoplasmático, extravasa para o meio extracelular na ocorrência de danos na musculatura (LINDSAY et al., 1980; RADOSTITS et al., 2002).

Embora apresente tal especificidade, esta enzima além de estar presente no citoplasma de células musculares esqueléticas, também se localiza na musculatura cardíaca, musculatura lisa, cérebro e nervos. Mesmo estando presente em todos estes tecidos, a dosagem sérica de CK é utilizada exclusivamente para lesão muscular, seja cardíaca ou esquelética. Uma lesão ocorrida no encéfalo ou em nervos não eleva consideravelmente a quantidade da CK no soro sanguíneo, mesmo estando em altas concentrações no líquido cerebrospinal, devido à presença da barreira hematoencefálica (THALL et al., 2007).

Os maiores níveis séricos da CK ocorrem seis a 12 horas depois de uma lesão muscular (THALL et al., 2007). Foi o que constatou Lindsay et al. (1980), ao fazer a dosagem dessa enzima em cavalos que apresentavam claudicação após cirurgia e anestesia.

Ao avaliar a concentração dessa e de demais enzimas em equinos com cólica, Di Filippo et al. (2008) evidenciaram que seu pico na corrente sanguínea aconteceu em seis horas nos cavalos que foram submetidos a uma intervenção cirúrgica.

Estudos desenvolvidos em quadros de mioglobinúria parolítica em 24 equinos revelaram que o início do aumento da atividade da CK variou de 15 minutos a quatro horas depois de serem observadas as manifestações clínicas (LINDSAY et al., 1980).

Há controvérsias quanto à meia vida sérica de CK, sendo no equino não mais do que duas horas (THALL et al., 2007). Já Radostits et al. (2002) defendem que a meia-vida dessa enzima esteja em torno de quatro a seis horas após o evento de miopatia.

Existe discordância a respeito do tempo de declínio da CK no sangue. O retorno aos níveis normais gira em torno de 24 a 48 horas após a resolução da lesão muscular (THALL et al., 2007) ou 72 horas ou mais, segundo Radostits et al. (2002). No entanto, o que se

sabe fielmente é que a sua redução sérica implica na resolução clínica da lesão muscular (RADOSTITS et al., 2002).

Cavalos com distúrbios musculares podem apresentar valores maiores que 10.000 UI/L. Nos casos de miopatia pós-cirúrgica esses valores podem ser superiores a 100.000 UI/L (RADOSTITS et al., 2002). Duke et al. (2006) considerou animais que tinham valores de CK e AST acima de 1.000 UI/L como sofrendo de miopatia pós-anestésica. O aumento de três a cinco vezes o valor normal da atividade sanguínea de CK corresponde à necrose de aproximadamente 20g de tecido muscular (DI FILIPPO et al., 2008).

A lesão muscular pode ser identificada com aumento dos níveis nessa enzima, mesmo que não haja manifestações clínicas. Isto foi registrado em equinos anestesiados com halotano, cujos valores médios passaram de 257 para 707 UI/L cinco horas após o evento anestésico. Neste mesmo estudo, cavalos que apresentaram miopatia pós-anestésica tiveram níveis acima de 2.000 UI/L já entre duas e três horas após a anestesia, chegando a valores de 63.767 UI/L em um equino (SMITH et al., 1996).

Vale apenas citar que podem existir situações em que há falsos aumentos da atividade da CK na corrente sanguínea, como nos casos de hemólise, hiperbilirrubinemia e contaminação da amostra de sangue com fluido muscular, no caso de uma punção venosa difícil (THALL et al., 2007).

2.4.1.2 Aspartato aminotransferase (AST)

Presente em concentrações elevadas nos músculos cardíaco, esquelético e também nos hepatócitos, em condições normais essa enzima se concentra tanto no citoplasma quanto nas organelas das células que compõem esses tecidos (THALL et al., 2007).

Diferentemente da CK, o aumento da concentração plasmática da AST ocorre lentamente, estando seu pico em torno de 24 a 36 horas após o início da miopatia. Nos equinos, tal enzima possui uma meia-vida em torno de 50 horas. Tal característica reflete-se na demora ao retorno aos seus níveis normais, a qual pode durar de uma a duas semanas (DI FILIPPO et al., 2008). Em seu trabalho de avaliação da claudicação pós-anestésica, Lindsay et al. (1980) verificaram que a AST permaneceu ativa durante sete dias.

Sabendo-se do comportamento das enzimas AST e CK na corrente sanguínea e levando em consideração a meia-vida plasmática de cada uma, pode-se diagnosticar o momento do início de uma lesão muscular. Ao analisarmos os índices dessas enzimas e se houver observação do aumento somente da CK na circulação, podemos constatar que a lesão é aguda, pois não houve tempo suficiente para o aumento dos níveis de AST na circulação, já que o tempo para esta atingir o pico plasmático máximo é maior do que a anterior. No entanto, se ocorrer aumento de ambas, indica que a lesão já tem pelo menos 24 horas de evolução. No caso de aumento somente dos níveis de AST, deduz-se que a lesão já se encontra em regressão, em virtude da meia vida curta que CK possui (THALL et al., 2007).

2.4.1.3 Lactato desidrogenase (LDH)

Assim como a AST, o aumento da concentração plasmática da LDH ocorre de 12 a 24 horas após a injúria na musculatura, permanecendo elevada por vários dias (LINDSAY et al., 1980).

A LDH é observada nas células da maioria dos tecidos que compõem o organismo, e qualquer lesão naquelas que a possuem como constituinte, faz com que ocorra seu extravasamento para o meio extracelular e para a corrente sanguínea. Assim, a LDH possui uma atividade de caráter inespecífico e, devido a isto, seu comportamento não deve ser analisado isoladamente caso seja notório uma lesão na musculatura (THALL et al., 2007).

2.4.2 Técnicas de medição do fluxo sanguíneo muscular

Edner (2005) cita técnicas avançadas de medição do fluxo de sangue intramuscular através da taxa de depuração tecidual de substâncias radioativas implantadas como o Xe^{133} , o qual é injetado na região que se queira verificar o grau de perfusão tecidual, sendo este exposto em valores absolutos para o fluxo sanguíneo local na taxa de mL/min/100 g de tecido. Também se podem empregar microesferas contendo substâncias radioativas, as quais são injetadas no ventrículo esquerdo do animal já sacrificado para obter o resultado, e dessa forma sendo considerada uma prática de uso limitado. A partir daí a taxa de perfusão é avaliada através do grau de radioatividade emanado pelo tecido juntamente com a avaliação do débito cardíaco.

Outra técnica empregada para avaliação do fluxo sanguíneo muscular é a fluxometria por *laser* Doppler, que captura o movimento de células sanguíneas nos órgãos ou em suas superfícies através de uma sonda de fibra óptica. A distribuição da frequência de onda varia de acordo com a quantidade e velocidade das células. (RAISIS, 2005).

2.4.3 Técnicas que avaliam o metabolismo muscular

Apesar de a miopatia pós-anestésica ser um evento patológico muscular, poucos estudos abordam os eventos metabólicos musculares utilizando o próprio músculo como sítio de diagnóstico e investigação. As amostras de sangue geralmente são retiradas de uma grande veia e os resultados representam uma média de todo o corpo, não se conhecendo as verdadeiras mudanças locais do metabolismo, que podem passar despercebidas ou serem subestimadas. Métodos de diagnóstico como a microdiálise, que avalia o líquido intersticial, e a biopsia muscular, são técnicas que podem ser utilizadas para avaliar o metabolismo muscular durante e após a anestesia (EDNER, 2005).

A microdiálise funciona como se fosse um capilar. Um cateter com uma membrana porosa é introduzido e por ele é injetado uma solução denominada de perfusato, com constituintes semelhantes ao fluido intersticial. Por meio de um gradiente de concentração entre o conteúdo extracelular e o espaço da membrana porosa do cateter, ocorre o deslocamento de moléculas solúveis em água, havendo então o equilíbrio. Consequentemente, substâncias como o lactato podem ser quantificadas e analisadas. A técnica de microdiálise pode ser mais facilmente entendida através da ilustração contida na figura 7 (EDNER, 2005).

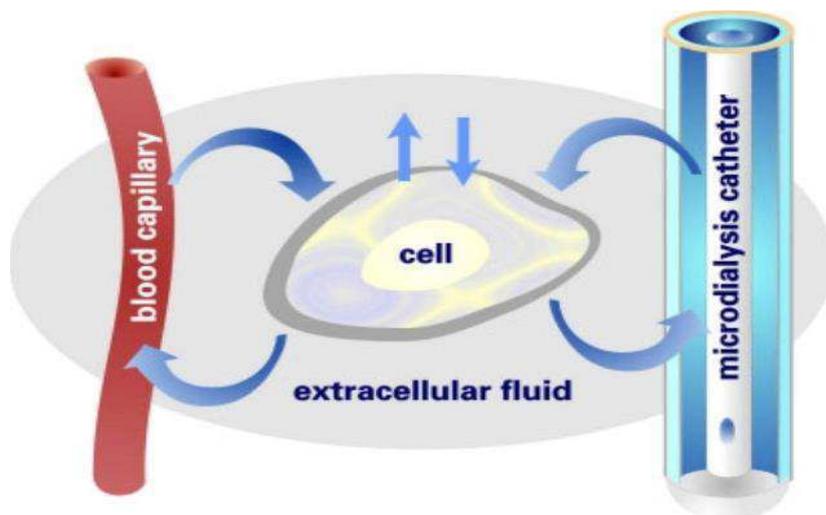


Figura 7: Princípio da microdiálise. A membrana de cateter é perfundida com uma solução semelhante ao fluido intersticial e, pela diferença de concentração, ocorre o equilíbrio de concentração de substâncias.
Fonte: EDNER, 2005.

2.4.4 Diagnóstico por imagem

A termografia é um dos métodos que podem ser empregados para detectar o aumento da temperatura dos músculos, porém não existem registros de seu uso em equinos que sofreram de miopatia pós-anestésica. A ultrassonografia também é bastante útil, pois determina o grau de dano muscular e angaria informações na elaboração do prognóstico (CANALES et al., 2009).

O tecido muscular é caracterizado por ser anecóico. Em casos que ocorrem miopatia pós-anestésica ocorre aumento da ecogenicidade, sendo a intensidade da mudança diretamente proporcional ao grau de acometimento muscular. A ultrassonografia realizada em um equino, 10 semanas após o início da miopatia pós-anestésica revela fascículos musculares levemente hiperecogênicos e também áreas focais hiperecóicas, o que possivelmente corresponde a tecido conjuntivo fibroso. Na necropsia de um animal acometido pelo mesmo quadro detectou-se que a necrose focal correspondia a uma área focal hiperecóica observada durante o exame ultrassonográfico. Na miopatia do tríceps braquial a alteração ultrassonográfica mais perceptível é a perda do padrão estriado normal que este músculo possui (SMITH et al., 1992).

Outro método que pode ser empregado no diagnóstico da miopatia pós-anestésica é a eletromiografia (CANALES et al., 2009).

2.5 Prevenção

Não existem medidas específicas que previnam o surgimento da miopatia pós-anestésica em equinos, porém ações que vão desde os períodos transoperatórios são reconhecidas como importantes na prevenção do desenvolvimento desta afecção. O monitoramento dos valores de pressão arterial e a manutenção de seus níveis em valores seguros, assim como a redução na duração da anestesia e o posicionamento adequado do paciente podem ser listados como medidas mais importantes. Além disso, nos animais particularmente susceptíveis pode ajudar na prevenção o uso dados de anamnese que indiquem a ocorrência, no passado, de alguma forma deste tipo de evento; e a eliminação da ingestão de grãos 72 horas antes do procedimento cirúrgico (CANALES et al., 2009)

2.5.1 Mensuração da pressão arterial

Desde que foi observada uma estreita relação entre o surgimento da miopatia pós-anestésica e baixos valores de pressão arterial, o monitoramento deste parâmetro tem sido executado rotineiramente nos centros cirúrgicos, por meio de métodos invasivos e não invasivos (RAISIS, 2005).

Mesmo sendo um processo invasivo, resultados mais fiéis podem ser adquiridos através da cateterização de uma artéria periférica, por meio do uso de um cateter de calibre 20 ou 22G que pode ser conectado a um manômetro aneróide que usa a interface ar-líquido para registrar a pressão arterial. Comumente as artérias utilizadas para este procedimento nos equinos são a facial, a facial transversa, a metatársica e a coccígea (DOBERTY et al., 2008).

2.5.2 Manejo da hipotensão

Tem-se observado a carência do estabelecimento de um protocolo ideal para debelar os efeitos da hipotensão. Tendências atuais demonstram que o débito cardíaco, e não a pressão arterial, deve ser manejado, já que o primeiro promove aumento da pressão de perfusão. Atitudes como aumentar a resistência vascular nos quadros hipotensivos

podem acarretar sérias complicações musculares, devido à redução do fluxo arteriolar muscular (RAISIS, 2005).

Wagner (2009) cita como formas para restabelecer os valores de pressão arterial o emprego de fluidoterapia intravenosa, a redução do fornecimento do agente inalatório ou outro agente hipotensor, e o uso de drogas inotrópicas e vasopressoras.

2.5.2.1 Fluidoterapia

Taxas de infusão de fluidoterapia com administração de fluídos cristalóides de 10 a 20 mL/Kg/h melhoram o débito cardíaco através de um melhor retorno venoso, mesmo em casos onde ocorre vasodilatação, promovendo perfusão muscular adequada e reduzindo consequentemente os casos de miopatia . Estas taxas também são recomendadas para manutenção, além da correção de *déficits* hídricos que possam vir a ocorrer também nos quadros de hemorragia e desidratação (DUKE et al., 2006; WAGNER, 2009).

Nos quadros de miopatia pós-anestésica, principalmente os mais graves, os animais estão muito excitados e nem sempre a fluidoterapia é uma prática possível, pois põe em risco tanto o animal como a equipe (PULZ et al., 2009).

2.5.2.2 Redução do fornecimento do agente hipotensor

Os equinos que são anestesiados com agentes inalatórios são extremamente sensíveis aos efeitos cardiovasculares que estes fármacos promovem. Uma prova disso é que mesmo estando em planos superficiais da anestesia a hipotensão pode ser observada nos equinos. A redução do fornecimento do agente hipotensor é incentivada devido aos efeitos farmacológicos dose-dependentes. Porém essa redução nem sempre é eficaz, quando se analisa os efeitos isolados da anestesia geral, a exemplo de quando outros fármacos são utilizados para aprofundar o plano anestésico como alfa-2-agonistas e cetamina (WAGNER, 2009).

2.5.2.3 Uso de simpaticomiméticos

O uso de fármacos vasoativos é uma das manobras mais eficientes no tratamento da hipotensão em equinos, uma vez que a reposição de fluidos nesta espécie no combate de tal alteração é difícil, pois requer grandes volumes e tempo hábil para tal efeito. Tais fármacos produzem influências sobre as propriedades cardíacas de inotropismo e cronotropismo, assim como efeitos vasculares (IDA & IBIAPINA, 2010). Os estudos com o emprego destes fármacos têm demonstrado a importância do débito cardíaco para a manutenção dos parâmetros de pressão arterial, pressão de perfusão e fluxo muscular sanguíneo (RAISIS, 2005).

O débito cardíaco é otimizado pelo emprego de alguns desses fármacos através de sua propriedade inotrópica positiva, que age aumentando a força de contração miocárdica influenciando assim no volume sistólico, o qual influencia no débito cardíaco, assim como a frequência cardíaca. Tal efeito, somado à atividade vasopressiva que alguns fármacos também possuem, a qual aumenta a resistência vascular periférica, promovendo um efeito acumulativo que resulta no aumento da pressão arterial e, conseqüentemente, resolução do quadro de hipoperfusão tecidual. Para tais ações, o sistema nervoso autônomo é mimetizado ou ativado através de aminas simpaticomiméticas, também conhecidos como agonistas adrenérgicos, assim interagindo com receptores adrenérgicos alfa, beta e dopaminérgicos, sendo dessa forma classificados como de ação direta. Também podem promover a liberação de norepinefrina. Os classificados como de ação indireta interagem com receptores adrenérgicos e na inibição de recaptção da norepinefrina. Estes fármacos são administrados via endovenosa, em bolus e/ou infusão contínua (IDA & IBIAPINA, 2010).

A ação mista de muitos desses fármacos em diferentes receptores possibilita aos simpaticomiméticos promoverem uma ampla variedade de efeitos, que são perceptíveis a partir da variação da dose em que são administrados. Deve-se levar em conta também que os resultados do uso de cada fármaco variam conforme o protocolo anestésico utilizado (MARCHIONI, 2003; RAISIS, 2005).

Dopamina

Produz vários efeitos, relacionados com as doses que são administradas e que estimulam vários tipos de receptores. Seu uso tem sido relatado no tratamento da hipotensão e depressão cardíaca induzidas pelo halotano, promovendo vasodilatação ao ser administrada em taxas de infusão baixas através de sensibilização dos receptores dopaminérgicos; vasoconstricção em infusões elevadas ao sensibilizar receptores alfa; e produzir efeitos cardíacos em taxas de infusão intermediárias. Dessa forma, a dopamina produz efeito inotrópico positivo com taxa de infusão de 2 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e vasopressor nos valores de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Além disso, promove liberação de norepinefrina e epinefrina. Estudos atuais revelam que este fármaco é ineficaz na melhora da perfusão muscular (RAISIS, 2005; IDA & IBIAPINA, 2010).

Um estudo que considerava um quadro de hipotensão inferior a 60 mmHg utilizou dopamina (2 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e concluiu que a mesma foi eficiente para elevar a pressão arterial média nos cavalos (DUKE et al., 2006).

Dobutamina

Este agente inotrópico é um análogo sintético da dopamina, utilizado comumente na anestesia para o tratamento da hipotensão. Atua como inotrópico positivo através da ativação de receptores beta-1-adrenérgicos, embora receptores beta-2 também possam ser ativados. Seu uso tem sido relatado no restabelecimento cardíaco em animais anestesiados com halotano, o qual tem como principal efeito a redução da contratilidade miocárdica (RAISIS, 2005; IDA & IBIAPINA, 2010).

Doses de dobutamina menores que 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podem reduzir os valores de pressão arterial, mas não os de rendimento cardíaco e de perfusão muscular. Devido a isto, deve-se levar em consideração outras variáveis juntamente com a pressão arterial, como o débito cardíaco e a perfusão periférica (EDNER, 2005). Já ao ser administrada em doses superiores a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, promove aumento da resistência vascular periférica, taquicardia e arritmias (SPINOSA et al., 2006). Wagner (2009) cita que a dobutamina em valores de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ possui poucos efeitos colaterais e alta eficiência, por isso sendo um agente inotrópico de escolha.

Franco (2012) comparou a eficiência do tratamento da hipotensão em cavalos anestesiados com isoflurano utilizando a dobutamina em infusão contínua (1,5 µg/kg/min.) com os efeitos gerados com a utilização de eletroacupuntura, através de estímulo elétrico no chamado acunponto pericárdio 6 (PC6) localizado na face medial dos membros torácicos, na borda cranial da castanha e com um ponto falso de acupuntura (método Sham). Os dados revelaram a dobutamina aumentou em 50% o valor da pressão arterial média comparado aos 36,6% de aumento do uso de eletroacupuntura e 7,5% do método Sham. A hipotensão entre 40 e 45 mmHg foi gerada a partir do incremento na porção inspirada de isoflurano. O início do aumento da pressão arterial se deu aos 20 minutos após o início da infusão de dobutamina e aos 30 minutos do início da terapia de eletroacupuntura. É importante citar que mesmo registrando hipotensão, não foi constatado no referido estudo a presença de miopatia pós-anestésica, apesar de ter havido aumento nos valores séricos de CK e AST.

Efedrina

Possui como vantagens seu baixo custo e seu efeito prolongado (de 20 a 30 minutos) após a administração em bolus. Faltam informações a respeito da dose ideal para melhorar a perfusão muscular, a qual aparentemente recebe benefícios com o uso desse fármaco, embora seus efeitos cardíacos possam limitar sua utilização. De forma teórica, este fármaco aumenta a pressão arterial através do aumento da resistência vascular e/ou da contratilidade cardíaca. Este agente promove ainda a liberação de norepinefrina (RAISIS, 2005; IDA & IBIAPINA, 2010).

Marchioni (2003) avaliou os efeitos cardiovasculares de infusões de 0,02 mg/kg/min de efedrina e 0,002 mg/kg/min de fenilefrina em equinos hígidos anestesiados com isoflurano. Constatou-se que ambos os fármacos são capazes de restabelecer a pressão arterial de valores menores que 65 mmHg. Com o uso de efedrina, não houve alteração na frequência cardíaca e o débito cardíaco e a pressão arterial tiveram aumento considerável. Isto também foi constatado com o uso de fenilefrina, porém os valores de frequência cardíaca, pressão arterial média e pressão arterial diastólica aos 30 minutos após o término da infusão foram maiores quando se empregou a efedrina.

Fenilefrina

É um vasodilatador sintético com ação seletiva para receptores alfa-1, agindo principalmente no aumento da resistência vascular periférica para o restabelecimento da pressão arterial. Sendo assim, tal efeito pode ser nocivo para o fluxo sanguíneo e para a função cardíaca, concordando que não adianta o aumento da resistência vascular periférica sem melhora do débito cardíaco, pois ocorre déficit circulatório devido a uma maior resistência ao fluxo sanguíneo (MARCHIONI, 2003; RAISIS, 2005).

A administração desse fármaco só é recomendada caso a redução da pressão arterial esteja relacionado com quadros com redução da resistência vascular periférica ou excessiva vasodilatação, como nos casos de endotoxemia, por exemplo. Outra condição de uso é quando protocolos que utilizam dobutamina com fluidoterapia falharem no reestabelecimento da pressão. Caso seja necessário seu uso, a dose recomendada é de 1 a 2 µg/kg (WAGNER, 2009).

Epinefrina

Também conhecida como adrenalina, este fármaco interage com todos os tipos de receptores alfa-1 e beta 1 e 2 promovendo potente vasoconstrição. Tal efeito pode resultar em isquemia esplâncica, arritmia e fibrilação cardíaca. Devido a isto, este fármaco deve ser usado com cautela e em último caso, onde já se percebe significativas alterações cardiopulmonares, como nos casos de ressuscitação cardiopulmonar. Seu uso é recomendado em infusões contínuas nos valores de 0,05 a 0,2 µg/kg/min (IDA & IBIAPINA, 2010).

Norepinefrina

Sua ação promove o aumento da resistência vascular periférica e a dilatação dos vasos coronarianos. Em contrapartida reduz o fluxo sanguíneo do cérebro, fígado, rins, e geralmente da musculatura. Nestes casos, seu emprego é recomendado somente em casos em que a volemia está dentro da normalidade. A norepinefrina ou noradrenalina age sobre o sistema nervoso simpático através da sensibilização de receptores alfa e beta-1, exercendo pequena ação em receptores beta-2. Por este efeito nos receptores beta, o débito cardíaco pode elevar-se de 10 a 20% em virtude de um maior vigor na contração

miocárdica. É recomendada em infusão contínua nos valores de 0,1-0,75 µg/kg/min (IDA & IBIAPINA, 2010).

Etilefrina ou etilfenilefrina

Este simpaticomimético estimula receptores beta, podendo sensibilizar também receptores alfa-adrenérgicos. Duke et al. (2006) a empregaram (10 mg/IV/bolus) em animais com valores de hipotensão menores que 60 mmHg e consideraram que seu emprego possivelmente impediu o surgimento de sintomas mais graves de miopatia pós-anestésica em equinos que apresentaram aumento das concentrações séricas das enzimas musculares. Não tem se reportado estudos que demonstrem o efeito da etilefrina sobre a perfusão muscular de equinos.

2.5.3. Acomodação do paciente na mesa cirúrgica

Em decúbito lateral, os membros torácicos dependentes devem ser deslocados cranialmente para evitar ações compressivas exercidas sobre o tríceps braquial, além de serem separados através do uso de almofada em relação aos membros não dependentes. A mesma separação deve ser feita com os membros pélvicos que devem estar paralelos em relação à mesa cirúrgica e entre almofadas para facilitar a drenagem venosa. Já em decúbito dorsal, os mesmos não devem ser posicionados de forma passiva e sim devem ter suporte para promover ligeira extensão (AYALA et al., 2009; CANALES et al., 2009).

Medidas preventivas também precisam ser tomadas na fase de recuperação anestésica. O espaço destinado à recuperação de equinos deve conter revestimento de paredes e possuir piso antiderrapante ou mesmo uma superfície que amortecia os danos causados a músculos e nervos. Quando um estofamento ou superfície extra é colocado no piso, deve ter uma espessura mínima de 12 polegadas, com o objetivo de se ter uma recuperação de qualidade, limitando os movimentos do paciente para que os esforços produzidos para retornar a estação só sejam permitidos após o equino retornar completamente o seu nível de consciência, tendo total controle de sua musculatura e fazendo um movimento coordenado. Nesse intuito, foi desenvolvido um colchão que pode ser inflado e desinflado rapidamente, promovendo recuperações de mais qualidade e menores tentativas súbitas de retornar a estação, além de abranger toda a superfície corpórea do animal, evitando lesões (figura 8) (WAGNER, 2009). Características de

materiais e medidas também devem ser levadas em conta para a mesa cirúrgica, existindo a hipótese de que colchões de ar ou água produzem melhor acolchoamento do que colchões de espuma (REED et al., 2004 citado por CANALES et al. 2009).

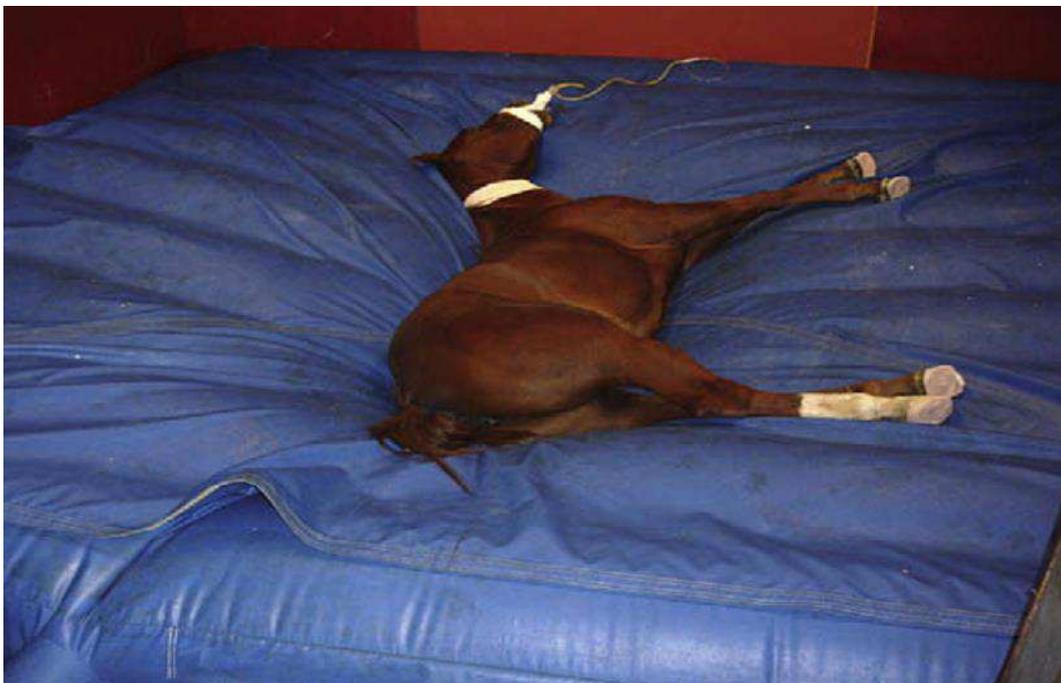


Figura 8: Sistema de acolchoamento a ar desenvolvido na Universidade Estadual do Kansas. Fonte: WAGNER, 2009.

2.6 Tratamento

A fundamentação do tratamento da miopatia pós-anestésica é manter o cavalo calmo, manter a circulação e promover a analgesia (EDNER, 2005).

2.6.1 Uso de fenotiazínicos e alfa-2-adrenérgicos

Pulz et al. (2009) indicam o uso de acepromazina como tranquilizante, porém reforça a idéia de que a mesma pode intensificar os quadros de hipotensão, e dessa forma seu emprego é mais seguro nos quadros em que haja administração de fluidoterapia. Seu uso em associação com opióides como morfina e butorfanol produzem efeitos consideráveis. Wagner (2009) recomenda seu uso na dose de 0,02 a 0,03 mg/kg para promover vasodilatação e melhoria da perfusão muscular.

Fármacos como xilazina, detomidina e romifidina são considerados por promover níveis consideráveis de sedação e analgesia, porém efeitos adversos como sudorese e estímulo da produção de urina podem ser prejudiciais (CANALES et al., 2009).

Um estudo avaliou a perfusão cutânea e muscular em quatro equinos conscientes após a administração de detomidina (10 µg/Kg) e revelou uma redução média de 67% nos valores registrados um minuto após a sua administração, comparada com os valores basais. O estudo ainda revela que o valor reduziu ainda mais 15% após a administração. Estes valores foram registrados no músculo glúteo médio em ambos os antímeros e na parte ventral da cauda utilizando fluxometria Doppler. O autor ressalta que os resultados devem ser analisados com cautela devido ao número reduzido de animais (EDNER, 2005).

Além destes agentes, relata-se a utilização de miorrelaxantes de ação central como o éter gliceril guaiacol e o diazepam no combate a espasmos musculares (PULZ et al., 2009).

2.6.2 Terapia de suporte

Podem ser utilizados antiinflamatórios não esteroidais como fenilbutazona (2 a 4 mg/kg) e flunixin meglumine (1 a 2 mg/kg) e esteroides como a dexametasona e prednisolona (PULZ et al., 2009; WAGNER, 2009).

Ayala et al. (2009) adotaram o seguinte protocolo para tratamento de um equino acometido por miopatia do tríceps: Fenilbutazona na dose de 2,2 mg/kg por via intravenosa (IV) durante sete dias em intervalos de 12 horas, associada à metilprednisolona na dose de 0,5 mg/kg durante dois dias, via IV, com intervalos de 12 horas, com o objetivo de estabilização de membranas celulares. Empregaram-se também o dimetil sulfóxido (DMSO) em solução de 10% administrado pela via IV, na dose de 1 g/kg, e o flunixin meglumine (0,25 mg/Kg/IV) (nesta dose utilizada como droga antitoxêmica), ambos durante sete dias em intervalos de oito horas. Para proteção da mucosa gástrica em virtude da terapia prolongada com antiinflamatórios foi utilizado omeprazol (1 mg/kg) durante sete dias com intervalos de 24 horas, por via oral. Também utilizou-se tiamina, para recuperação das injúrias nervosas.

Nestas situações e quando ocorre à presença de neuropatias do nervo radial, Wagner (2009) recomenda em associação com a terapia de suporte o uso de talas (figura 9), que podem surtir um resultado satisfatório dentro de alguns dias, caso a neuropatia não seja tão grave. Além de estabilizar o membro, a tala permite que o equino apoie o membro afetado.



Figura 9: Cavalo com miopatia do tríceps e neuropatia radial com membro enfaixado com tala da ponta do cotovelo ao chão.
Fonte: WAGNER, 2009.

Nos casos onde ocorre miopatia associada à neuropatia a extensão do membro também pode ser otimizada através do uso de ferradura de extensão de pinça durante três dias, o que desencadeia o retorno do tônus muscular e da atividade nervosa. A eficácia deste método foi demonstrada após o período de uso promovendo recuperação da atividade do membro em 80%, apesar da claudicação de grau quatro apresentada antes da terapia empregada (FLÓRIO et al., 2009).

2.7 Prognóstico

O prognóstico da miopatia pós-anestésica em equinos é variável, de acordo com a precocidade com que a terapia é iniciada e com a resposta que o animal demonstra à mesma. Isto depende também do quadro que é desenvolvido, já que quando há comprometimento unilateral ou mesmo em somente um grupo muscular, a resposta é rápida, ocorrendo em poucos dias, e o prognóstico é considerado favorável. Quando a miopatia é bilateral ou generalizada o prognóstico é reservado e nestas situações a fibrose e a lesão crônica podem comprometer o desempenho do animal, mesmo que haja execução e intensa terapia envolvida. A eutanásia é a medida mais cabível quando os animais não conseguem de nenhuma forma assumir a estação, permanecendo prostados (EDNER, 2005; CANALES et al., 2009; PULZ et al., 2009).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar a gama de influências que podem ser exercidas nos pacientes anestesiados, as diversas formas de sintomas e as inúmeras escolhas de diagnóstico, pode-se considerar que a miopatia pós-anestésica em equinos é uma patologia complexa, desenvolvida através de práticas anestésicas e cirúrgicas que influenciam na hemodinâmica do paciente e potencializam as características anatômicas e fisiológicas para o surgimento do quadro, principalmente as questões relacionadas ao decúbito.

Apesar da maioria dos estudos afirmarem que a hipotensão é um dos principais fatores que levam ao surgimento da miopatia pós-anestésica, o débito cardíaco é uma propriedade de extrema importância para a perfusão adequada do tecido muscular, devendo ser monitorado sempre que possível.

Devem-se considerar os efeitos dos diferentes fármacos administrados que interfiram na qualidade das atividades cardiovasculares, desde aqueles utilizados na medicação pré-anestésica até mesmo os que se enquadram em terapia de suporte, caso o paciente venha desenvolver a manifestação clínica.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEMAN, M. et al. Association of a mutation in the Ryanodine Receptor 1 gene with equine malignant hypothermia. **Muscle & Nerve**, v.30, p. 356-365, Sep. 2004.

ALEMAN, M. A Review of equine muscle disorders. **Neuromuscular Disorders**, v. 18, p. 277-287, 2008.

ALEMAN, M.; NIETO, J. E.; MAGDESIAN, K. G. Malignant Hyperthermia associated with Ryanodine Receptor 1 (C7360G) mutation in quarter horses. **Journal of veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 329-334, 2009.

AYALA, I. et al. Postanesthetic brachial triceps myonecrosis in a Spanish-bred horse. **Canadian Veterinary Journal**, v. 50, p. 189-193, 2009.

BRANSON, K. R. et al. Hemodynamic parameters and tissue oxygenation during halothane anesthesia in normal horses and those experiencing post anesthetic lameness. **Equine Veterinary Science**, v. 12, n. 3, 1992.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produção pecuária municipal**. Rio de Janeiro, 2010. v.38, p.65. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias>> Acesso em: 04 de Janeiro de 2014.

CANALES, A. G.; GODOY, A. P.; Miopatias post anestésicas en equinos fina sangre de carrera. **Avances en Ciencias Veterinarias**. v. 24, n. 1 y n. 2, p. 26-39, 2009.

CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2008. 710 p.

DI FILIPPO, P. et al. Atividade sérica das enzimas aspartato aminotransferase, creatina quinase e lactato desidrogenase em equinos com cólica. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n.4, p. 1138-1143, 2008.

DOBERTY, T. et al. **Manual de anestesia e analgesia em equinos**. São Paulo: Roca, 2008.

DUKE, T. et al. Clinical observations surrounding and increased incidence of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, p. 122-127, 2006.

EDNER, A. **Effects of anaesthesia on haemodynamics and metabolism in horses: Evaluated by Laser Doppler Flowmetry, microdialysis and muscle biopsy techniques**. 2005. 82 f. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala. 2005.

FLÓRIO, G. M. et al.; **Ferrageamento terapêutico para tratamento de miopatia do tríceps e lesão do nervo radial em equino submetido a cirurgia**. In: XVIII CIC e XI ENPOS, 18, 2009, Pelotas. Anais...Pelotas: UFPEL, 2009. Disponível em: <www.ufpel.edu.br/cic/2009/cd/pdf/ca/ca_00113.pdf> . Acesso em: 20/11/13

FRANCI, P.; LEECE, A. E.; BREARLEY, J. C. Post anaesthetic myopathy/neuropathy in horses undergoing magnetic resonance imaging compared to horses undergoing surgery. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, n. 6, p. 497-501, 2006.

FRANCO, E. C. **Tratamento convencional versus eletroacupuntura para reversão de hipotensão arterial em cavalos sob anestesia geral inalatória**. 2012. 78 f. Dissertação (mestrado em ciência animal), Universidade do Oeste Paulista-Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2012.

FRIEND, S. C. E. Postanesthetic myonecrosis in horses. **Canadian Veterinary Journal**, v. 22, n. 12, p. 367-371, 1981.

GODOY A. **Anestesia general endovenosa em equinos**. Monografias de Medicina Veterinaria, v. 14, n. 1, 1992.

GUEDES, A.; NATALINI, C. C. Anestesia em equinos com síndrome cólica- Análise de 48 casos e revisão de literatura. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 535-542, 2002.

GUYTON, A. C.; **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Guanabara Koogan, 1973.

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

JOHNSTON, G. M. et al. Is isoflurane safer than halothane in equine anaesthesia? Results from a prospective multicenter randomized controlled trial. **Equine Veterinary Journal**, v. 36, n. 1, p. 64-71, 2004.

LINDSAY, W. A. et al. Equine Postanesthetic Forelimb Lameness: Intracompartmental Muscle Pressure Changes and Biochemical Patterns. **American Journal Veterinary Research**, vol. 41, n. 12, p. 1919-1924, December 1980.

MARCHIONI, G. G.; **Comparação dos efeitos hemodinâmicos de efedrina ou da fenilefrina em equinos anestesiados com isoflurano**. 2003. 122f. Dissertação (mestrado em cirurgia) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2003.

MEYER, H; KÄSTNER, S.; BEYERBACH, M; REHAGE, J. Cardiopulmonary effects of dorsal recumbency and high-volume caudal epidural anaesthesia with lidocaine or xylazine in calves. **The Veterinary Journal**, In Press, Corrected Proof, Available online 21 September, 2009.

PAVARINI, S. P. et al.; Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 10, p. 844-850, 2011.

PULZ, R. S. et al. Miopatia pós-anestésica em um equino. **Veterinária em Foco**, v.5, n.1, p. 64-70, 2009.

RADOSTITS, O. M. et al. **Clínica Veterinária: Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos**. 9 ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2002.

RAISIS, A. L. Skeletal muscle blood flow in anaesthetized horses: Part II: Effects of anaesthetics and vaso active agents. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 331-337, 2005.

REED, S.M.; BAYLEY, W.M.; SELLON, D.C. **Equine Internal Medicine**. Elsevier (USA), Saunders, 2 ed, 1659 p, 2004.

SANTOS, R. M.; ALESSI, A. C.; **Patologia Veterinária**. São Paulo-SP: Roca, 2011.

SERTEYN, D. et al. Equine postanaesthetic myositis: Thromboxanes, prostacyclin and prostaglandin E2 production. **Veterinary Research Communications**, v. 12, p. 219-226, 1988.

SILVA, I. A. et al. Determinação das atividades séricas de creatina quinase, lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase em equinos de diferentes categorias de atividade. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.1, p.250-252, 2007.

SMITH, R. K. W. et al. Ultrasonography of the equine triceps muscle before and after general anaesthesia and in post anaesthetic myopathy. **Equine Veterinary Journal**, v. 28, n. 4, p. 311-319, 1996.

SPINOSA, H. S. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2006.

VOULGARIS, D. A.; HOFMEISTER, E. H. Multivariate analysis of factors associated with post-anesthetic times to standing in isoflurane anesthetized horses: 381 cases. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p. 414-420, 2009.

VILLAMANDOS, R. G. et al. Complicaciones observadas durante la anestesia inhalatoria en equinos. Revisión de 114 casos. **Veterinaria México**, v. 27, n.1, p. 103-105, 1996.

THALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo-SP: Roca, 2007.

THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos cavalos**. 4 ed. São Paulo-SP: Varela, 2005.

WAGNER, A. E. Complications in equine anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 24, p. 735-752, 2009..

<prasefalardecavalos.blogspot.com.br> Acesso em: 30/10/2012

<<http://www.unifesp.br/denf/NIEn/hemodinamica/pag/conceitosmedidas.htm>> Acesso em: 12 de Dezembro de 2013.