

## Lactato sanguíneo na avaliação dos efeitos da peridural torácica em cães anestesiados pelo isoflurano

### Blood lactate in the evaluation of the thoracic epidural effects in isoflurane anesthetized dogs

Beatriz Perez Floriano<sup>1\*</sup> Guillermo Carlos Veiga de Oliveira<sup>1</sup> Maria Carolina Ribeiro Vivan<sup>1</sup>  
Valéria Nobre Leal de Souza Oliva<sup>II</sup>

#### RESUMO

O lactato é produzido no organismo em maior ou menor quantidade, dependendo da presença ou ausência de oxigênio para geração de ATP. Situações de hipoxemia tecidual elevam seus níveis plasmáticos, que devem situar-se, no cão, entre 0,3 e 2,5mmol L<sup>-1</sup>. Neste estudo, objetivou-se avaliar a perfusão tecidual por meio do lactato sanguíneo em cães submetidos à anestesia peridural torácica. Foram utilizados oito cães com CAM previamente determinada para isoflurano, sendo alocados em dois grupos experimentais e realizadas indução e manutenção com isoflurano, punção do espaço epidural lombo-sacro para introdução de cateter peridural até T1-T2 e aplicação de ropivacaína em dois diferentes volumes, um para cada grupo: 0,25ml kg<sup>-1</sup> (GR1) e 0,33ml kg<sup>-1</sup>. (GR2). Os animais foram monitorados em nove momentos totais de anestesia com realização de eletroestimulação em membro torácico para detectar a presença do bloqueio local e avaliação dos seguintes parâmetros: lactato, pressão arterial média, variáveis hemogasométricas e frequências cardíaca e respiratória. Observou-se depressão respiratória causada pelo bloqueio, bem como elevação do pH e discreta redução de FC e PAM. Houve redução significativa do lactato após a indução anestésica e retorno aos seus níveis basais após recuperação, nos dois grupos. Não houve correlação entre o lactato e os outros parâmetros avaliados. A alteração dos valores de lactato está provavelmente relacionada à anestesia inalatória, supondo-se uma influência do isoflurano sobre esse parâmetro. Não houve influência do bloqueio local sobre a perfusão tecidual, avaliada por meio do lactato sanguíneo.

**Palavras-chave:** perfusão tecidual, isoflurano, ropivacaína, hipoxemia.

#### ABSTRACT

Lactate is produced in the organism in a big or small scale, depending on the presence or absence of oxygen for ATP generation. Situations of tissue hypoxemia raise its plasmatic levels, which should stay, in the dog, between 0.3 and 2.5mmol L<sup>-1</sup>. This study aimed to evaluate the tissue perfusion through blood lactate in dogs submitted to thoracic epidural anesthesia. For such, eight dogs with MAC previously determined for isoflurano, were divided into two experimental groups and were induced and maintained with isoflurane. The dogs had their spinal low lumbar space reached with an epidural catheter, inserted to the T1-T2 interval, with later application of ropivacaine in two different volumes, one for each group: 0.25ml kg<sup>-1</sup> (GR1) and 0.33ml kg<sup>-1</sup> (GR2). The animals were monitored at nine total moments of anesthesia and electrostimulation in the radio-ulnar region was made to detect the presence of the local block, with evaluation of the following parameters: lactate levels, mean arterial pressure, hemogasometric variables, heart rate and respiratory rate. Respiratory depression was observed, caused by the block, as well as an increase on the pH and slight reduction of HR and MAP. There was a significant decrease in lactate levels after anesthetic induction and a return to its basal levels after recovery, on both groups. There was no correlation between lactate and other evaluated parameters. The changes in lactate levels are probably related to the inhalant anesthesia, assuming an influence of isoflurane on this parameter. There was no influence of the local block on tissue perfusion, analyzed through blood lactate measures.

**Key words:** tissue perfusion, isoflurane, ropivacaine, hypoxemia

<sup>1</sup>Universidade Estadual Paulista (UNESP), 16050-680, Araçatuba, SP, Brasil. E-mail: biapflor@gmail.com. \*Autor para correspondência.

<sup>II</sup>Departamento de Clínica Cirúrgica e Reprodução Animal, UNESP, Araçatuba, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A mensuração do lactato sanguíneo está se tornando cada vez mais importante para a monitoração de pacientes em emergências como choque hipovolêmico, séptico e inclusive no paciente anestesiado como indicador de perfusão tecidual adequada. Sendo um composto derivado do metabolismo dos carboidratos, sua produção ocorre em todas as células, especialmente intestino, musculatura esquelética e eritrócitos (ZAVARIZ et al., 2006). Em situações aeróbias, ocorre a produção de lactato em baixas concentrações, mas sua ocorrência em maior quantidade decorre do metabolismo anaeróbio, quando o piruvato origina o lactato no citoplasma (PANG & BOISEN, 2007).

A sua concentração sanguínea depende de uma constante relação entre produção e metabolismo, o que ocorre principalmente no fígado e nos rins (ZAVARIZ et al., 2006). Qualquer situação que resulte no desequilíbrio dessa relação promove elevação de seus níveis, o que é comum em situações emergenciais que curse com hipoxemia tecidual (FRANKLIN & PELOSO, 2006). Os valores normais de lactato sanguíneo para cães podem variar de 0,3 a 2,5 mmol L<sup>-1</sup> (ALLEN & HOLM, 2008).

A anestesia peridural torácica é uma prática bastante difundida na medicina humana e pode ocasionar alterações circulatórias relacionadas ao bloqueio simpático em T4 e T8, com cronotropismo e inotropismo negativos, além de redução na contratilidade cardíaca (SPERHACKE et al., 2004).

Os efeitos da peridural torácica sobre a perfusão tecidual vêm sendo estudados em diversas espécies. Em cães, a técnica demonstrou ser segura na manutenção de adequada perfusão tecidual da mucosa gastrointestinal e esplênica (SCHWARTE et al., 2004). Porém, o efeito da técnica na perfusão intestinal durante quadro de endotoxemia foi avaliado em cobaias, demonstrando que o bloqueio simpático promove diferenças na redistribuição do fluxo na mucosa, agravando a condição (ADOLPH et al., 2004).

A ropivacaína é um anestésico local do tipo amida semelhante à bupivacaína, com menor efeito de bloqueio motor e cardiotoxicidade (MC CLURE 1996).

O isoflurano é um anestésico inalatório halogenado cujo principal efeito cardiovascular consiste na redução da pressão arterial decorrente da diminuição da resistência vascular periférica (CARVALHO & OLIVEIRA, 1987).

O presente estudo teve o objetivo de relacionar as alterações hemodinâmicas ocorridas em cães anestesiados com isoflurano e submetidos à

peridural torácica e às variações do nível de lactato durante a anestesia, avaliando a influência das diferentes doses de anestésico local. Este estudo baseou-se na hipótese de que o lactato possa ser um parâmetro fisiológico útil na avaliação da perfusão tecidual nesses pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados oito cães com peso entre 15 e 25kg, previamente selecionados por meio de exame físico, hemograma completo, eletrocardiografia e sorologia para Leishmaniose. Todos os animais foram alimentados com ração comercial<sup>a</sup>, tendo acesso irrestrito à água fresca. Os animais foram vermifugados<sup>b</sup> e submetidos à vacinação antirábica e polivalente (V8)<sup>c</sup>. Antes de cada procedimento anestésico, eles passaram por jejum alimentar de 14 horas e hídrico de duas horas.

Foram constituídos dois grupos experimentais diferindo entre si pela dose de anestésico local utilizada. Utilizaram-se oito cães cuja ordem de participação nos grupos ocorreu de maneira aleatória, mantendo-se um intervalo mínimo de sete dias entre a utilização do mesmo animal nas duas anestésias. Todos os animais foram previamente submetidos à determinação da concentração alveolar mínima (CAM) por meio da eletroestimulação no membro torácico esquerdo, a fim de se determinar a concentração individual máxima de anestésico inalatório que permitisse a resposta positiva ao estímulo, a qual era considerada como levantamento de cabeça ou pelo menos dois movimentos de pedalagem. Tal procedimento objetivou manter o animal anestesiado durante a realização do experimento com possibilidade de resposta ao estímulo doloroso, garantindo adequado estudo da anestesia local. Esse valor era utilizado posteriormente nos dois grupos de anestesia peridural, nos quais a ropivacaína foi utilizada a 0,75%, e o volume aplicado foi de 0,25m kg<sup>-1</sup> de peso no primeiro grupo (GR1) e de 0,33ml kg<sup>-1</sup> de peso no segundo grupo (GR2).

Em cada procedimento anestésico, os animais foram submetidos à avaliação pré-anestésica mensurando-se as frequências cardíaca (FC) e respiratória (*f*) e colhendo-se sangue arterial para a avaliação do lactato. A indução anestésica foi realizada por meio de máscara facial com Isoflurano<sup>d</sup>, na concentração de 5% e fluxo de oxigênio de 3L min<sup>-1</sup>. Após a indução, foi realizada a punção da região lombar (L7-S1) com agulha de Tuohy 20G e introduzido o cateter peridural até a altura de T1-T2, confirmado por meio da radiografia contrastada. Iniciava-se então o período de instrumentação com colocação dos sensores, canulação de veia cefálica para fluidoterapia

e artéria podal dorsal para mensuração de pressão arterial média (PAM) e coleta de amostras sanguíneas para avaliação do lactato e realização de hemogasometria (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> e déficit de bases - BE). O animal era mantido na concentração anestésica correspondente à CAM previamente determinada individualmente durante todo o experimento.

Após a indução anestésica até a recuperação, eram avaliados a pressão arterial média invasiva, as frequências cardíaca e respiratória por meio de monitor mutiparamétrico<sup>e</sup>, os gases arteriais e a resposta ao estímulo doloroso realizado por meio de eletroestimulador<sup>f</sup> com agulhas posicionadas na região radio-ulnar esquerda, confirmando a eficácia do bloqueio.

A avaliação do lactato foi realizada em nove momentos, como se segue: momento antes da indução anestésica (M0), imediatamente antes da aplicação de ropivacaína pelo cateter peridural (M1) e decorridos 30, 60, 120, 180, 240 e 300 minutos após M1 (M2, M3, M4, M5, M6 e M7, respectivamente). Na sequência, a vaporização foi interrompida, acompanhando-se a recuperação do animal e, decorridos aproximadamente 10 minutos do término da vaporização, foi realizada uma última dosagem de lactato (M8).

As dosagens de lactato plasmático foram realizadas por meio de amostras de sangue coletadas da artéria dorsal podal, nos momentos em que esta estava canulada (de M1 a M7). No primeiro e no último momento, o sangue foi coletado da artéria femoral em razão da agitação do animal que nesses momentos estava acordado, sendo um volume suficiente para colocação de uma gota na fita reativa do aparelho portátil de dosagem de lactato plasmático<sup>g</sup>, e a leitura foi realizada imediatamente após a coleta.

## RESULTADOS

Todos os animais nos dois grupos apresentaram redução da frequência respiratória e elevação da pCO<sub>2</sub> acima de 50mmHg após a realização do bloqueio, quando foi instituída a ventilação controlada até o final do experimento. Não houve diferença entre os grupos em relação à pressão arterial média e frequência cardíaca, que se mantiveram dentro da normalidade para a espécie. Porém, houve redução significativa de seus valores após a realização da peridural. Para GR1, o valor mínimo da FC obtido foi de 89,00±17,35, e o máximo foi de 114,38±20,1, enquanto que os resultados obtidos para a PAM foram de 72,38±6,80 (o mínimo) e 87,88±13,62 (o máximo). Em GR2, tais valores foram, respectivamente, de 85,75±22,36 e 111,25±10,01, para a FC, e de 67,63±15,09 e 88,38±20,40, para a PAM.

Os valores de pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, pH e BE apresentaram-se dentro da normalidade e não houve diferenças significativas entre os grupos. Houve elevação significativa do pH nos dois grupos após a realização da peridural torácica, ocorrendo após 120 minutos em GR1 e 60 minutos em GR2. (Tabela 1). Não houve correlação dos valores de lactato encontrados com nenhuma das variáveis estudadas (FC, f, PAM, pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> e BE), em nenhum dos grupos, demonstrando que não houve influência desses parâmetros nos resultados obtidos.

Os valores de lactato sanguíneo apresentaram redução estatisticamente significativa após a indução anestésica e mantiveram-se reduzidos até o final do experimento, retornando perto dos valores basais após uma média de 10 minutos do final da vaporização anestésica. Não houve diferença entre os grupos (Tabela 2, Figura 1). A duração do bloqueio sensitivo, avaliada por meio do eletroestimulador, foi de aproximadamente 120 minutos, para GR1, e 180 minutos, para GR2.

A análise estatística foi realizada por meio da ANOVA, seguida pelo teste de Tukey, para comparar as variáveis entre os grupos e entre os momentos, e correlação linear, para correlacionar o lactato com as demais variáveis. O nível de significância adotado foi de 5%.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, optou-se pela aplicação da ropivacaína nos dois volumes comumente utilizados na prática clínica por via lombossacra, 0,33 e 0,25ml kg<sup>-1</sup>, objetivando avaliar os efeitos e as vantagens de cada um.

Tabela 1 - Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (s) do pH, segundo as doses de 0,25ml kg<sup>-1</sup> (GR1) e 0,33ml kg<sup>-1</sup> (GR2) de ropivacaína aplicada pela via peridural torácica em cães (n=8), em cada momento de avaliação.

Momento	-----pH ( $\pm$ s) -----	
	GR1	GR2
M1	7,33±0,05 b	7,30±0,04 b
M2	7,36±0,07ab	7,35±0,04ab
M3	7,37±0,05ab	7,37±0,04a
M4	7,41±0,06a	7,37±0,03a
M5	7,40±0,05a	7,39±0,04a
M6	7,39±0,03a	7,38±0,05a
M7	7,38±0,04a	7,39±0,04a

Médias seguidas de letra minúscula diferente na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P>0,05).

Tabela 2 - Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (s) do lactato sanguíneo, em  $\text{mmol L}^{-1}$ , segundo as doses de  $0,25\text{ml kg}^{-1}$  (GR1) e  $0,33\text{ml kg}^{-1}$  (GR2) de ropivacaína aplicada pela via peridural torácica em cães ( $n=8$ ), em cada momento de avaliação.

Momentos	Lactato ( $\bar{x} \pm s$ )	
	GR1	GR2
M0	2,10±0,58a	2,01±0,46a
M1	1,15±0,29 b	1,05±0,30 b
M2	1,24±0,39 b	0,94±0,21 b
M3	1,10±0,31 b	1,00±0,19 b
M4	1,21±0,41 b	1,13±0,32 b
M5	1,14±0,25 b	1,15±0,24 b
M6	1,24±0,31 b	1,13±0,42 b
M7	1,05±0,28 b	1,34±0,38 b
M8	2,16±0,75a	2,06±0,62a

Médias seguidas de letra minúscula diferente na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey ( $P>0,05$ ).

A depressão respiratória observada em todos os animais, identificada pela elevação da  $\text{PaCO}_2$  acima de  $50\text{mmHg}$ , decorreu do bloqueio do nervo frênico, cujas raízes espinhais emergem de C3 a C7, de acordo com STEVENS et al. (1998). O nervo frênico é responsável pela inervação do músculo diafragma, importante na função respiratória canina. A inervação dos músculos intercostais provavelmente também foi atingida pelo bloqueio, prejudicando ainda mais a função respiratória. A instalação da ventilação controlada não prejudicou o presente estudo, considerando que seu objetivo era avaliar possíveis alterações na perfusão tecidual decorrente do bloqueio simpático promovido pela técnica local, e não pela depressão respiratória.

Durante o estudo, pode-se observar que a PAM e a FC sofreram uma redução após a aplicação do

anestésico local no espaço peridural, o que pode ser explicado pelo bloqueio simpático de ocorrência comum em anestésias peridurais altas. Esses resultados corroboram os achados de SCHWARTE et al. (2004), que demonstraram a ocorrência de redução da FC e da PAM após a anestesia peridural torácica em cães, sem influência significativa na perfusão gástrica. Em um estudo realizado por KAPRAL et al. (1999), em humanos não houve alteração da PAM, porém ocorreu elevação da FC, provavelmente resultante da necessidade de manutenção do débito cardíaco e da perfusão tecidual. Em estudo realizado em suínos submetidos à peridural torácica com bupivacaína, houve redução da PAM sem alteração da FC (VAGTS et al., 2003).

A discreta elevação no pH sanguíneo ocorrida após a anestesia peridural pode ser explicada pela ventilação mecânica instituída quando os valores de  $\text{PaCO}_2$  atingiam  $50\text{mmHg}$ , o que ocorreu em todos os animais após o início do efeito do bloqueio peridural. Com sua instauração, foi induzida a alcalemia de origem respiratória, com a elevação do pH.

A maior duração do bloqueio avaliada em GR2 resultou do maior volume de ropivacaína aplicado nesse grupo, promovendo bloqueio local mais prolongado do que em GR1.

O lactato sanguíneo sofreu redução, em todos os animais, após a indução com isoflurano, mantendo-se em valores baixos após o bloqueio torácico e retornando aos valores basais decorridos aproximadamente 10 minutos do período de recuperação anestésica. Tal achado sugere que houve maior influência da anestesia inalatória do que do bloqueio local sobre o lactato. A ausência de influência da duração do bloqueio na manutenção da redução do lactato reforça tal hipótese.

A deficiência de correlação entre as variáveis hemogasométricas (pH,  $\text{PaCO}_2$ , BE e  $\text{PaO}_2$ ) e

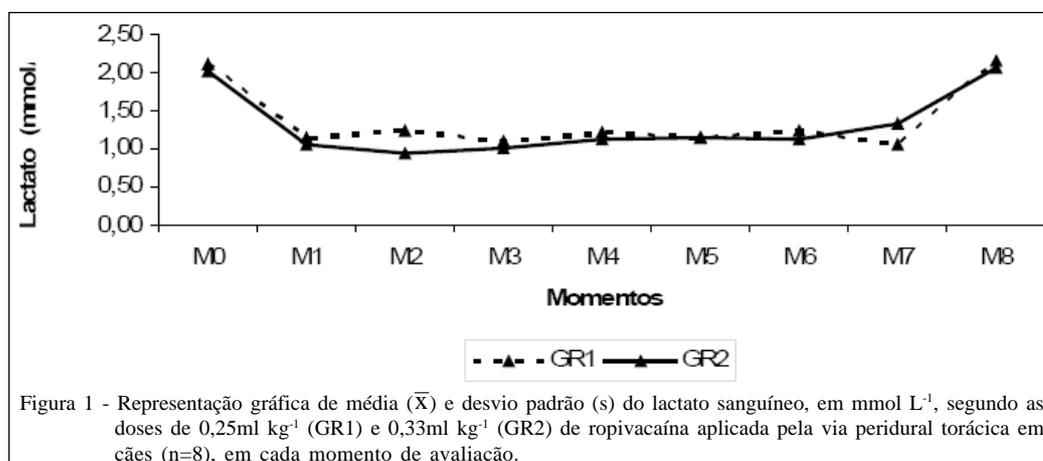


Figura 1 - Representação gráfica de média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (s) do lactato sanguíneo, em  $\text{mmol L}^{-1}$ , segundo as doses de  $0,25\text{ml kg}^{-1}$  (GR1) e  $0,33\text{ml kg}^{-1}$  (GR2) de ropivacaína aplicada pela via peridural torácica em cães ( $n=8$ ), em cada momento de avaliação.

cardiorrespiratórias (PAM, FC) e a temperatura com o lactato denota sua desconexão com as alterações hemodinâmicas apresentadas durante a anestesia. Portanto, a redução do lactato após a indução poderia ser consequência dos efeitos do anestésico inalatório ou da própria redução do metabolismo decorrente do plano anestésico. Estudos anteriores demonstraram o efeito de alguns anestésicos sobre o metabolismo do lactato. DIFAZIO & CHEN (1971) relataram, no homem, redução do lactato após administração de morfina intravenosa. As prováveis causas seriam a redução da atividade muscular, alteração da função hepática com maior *clearance* do lactato ou otimização da glicólise. WILLIGERS et al. (2003) avaliaram, em cães, o efeito da dexmedetomidina sobre o lactato. Nesse estudo, foi induzida hipoxemia miocárdica e avaliados os valores de lactato após a administração do alfa-2 agonista ou solução salina, resultando em redução do lactato em 48%, em comparação ao grupo controle. Tal efeito no miocárdio pode ser explicado pelo fato de que o fármaco, por sua ação simpátolítica, promove redução do consumo de oxigênio, sendo favorável em situações de hipóxia.

Os anestésicos utilizados neste estudo foram a ropivacaína e o isoflurano. O efeito do bloqueio local nos valores do lactato já fora discutido anteriormente, portanto pode-se supor que tais alterações estão relacionadas aos efeitos do isoflurano. Como comprovado nos estudos citados, o metabolismo do lactato pode ser influenciado de diversas formas, o que permite sugerir, nesse contexto, uma interferência do isoflurano em vários parâmetros. Seu principal efeito hemodinâmico é a redução da resistência vascular periférica, resultando em redução da pressão arterial dose-dependente (CARVALHO & OLIVEIRA, 1987), o que poderia diminuir a produção do lactato, por meio de uma melhor distribuição periférica do oxigênio. Outras causas possíveis seriam a redução da captação sanguínea, ou ainda influência na função hepática, acelerando seu metabolismo e resultando na diminuição de seus valores. Porém, tais suposições carecem de bases para discussão.

A avaliação da perfusão tecidual por meio do lactato é prática amplamente difundida, mas sabe-se de suas limitações e da ampla gama de influências em sua dinâmica. Portanto, pode ser um parâmetro adicional, devendo ser interpretada sempre associada a outras avaliações da perfusão de oxigênio tecidual.

## CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a peridural torácica alta em diferentes doses não promoveu prejuízo da perfusão

tecidual, avaliada por meio do lactato, em cães saudáveis nas condições deste estudo. Além disso, a peridural torácica alta promoveu depressão respiratória, demandando a utilização de ventilação controlada e bloqueio simpático leve. Houve redução significativa dos valores de lactato após a indução anestésica, provavelmente por influência do isoflurano. São necessários estudos posteriores para elucidar os efeitos desse anestésico no metabolismo do lactato.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão de bolsa de iniciação científica.

## FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - Ração Kanina - Purina - São Paulo - SP
- b - Drontal plus - Bayer Saúde Animal - São Paulo - SP
- c - Vacina Duramune - Fort Dodge Saúde Animal Ltda - Division of Wyeth - Campinas - SP
- d - Isoforine - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda - São Paulo - SP
- e - Monitor multiparamétrico Cardiacap 5 - Datex Ohmeda - Helsinki - Finlândia.
- f - Eletroestimulador Grass-S48 - Astromed Inc. - Los angeles - EUA
- g - Lactato Accu-trend - Roche Brasil

## COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

Trabalho aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Unesp – Araçatuba, sob o protocolo 2007-005969, estando de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

## REFERÊNCIAS

- ADOLPH, J. et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on intestinal microvascular perfusion in a rodent model of normotensive endotoxaemia. **Intensive Care Med**, v.30, p.2094-2101, 2004.
- ALLEN, S.E.; HOLM, J.L. Lactate: physiology and clinical utility. **J Vet Emerg Crit Care**, v.18, n.2, p.123-132, 2008.
- CARVALHO, A.F.; OLIVEIRA, S.R. Considerações básicas sobre o ISOFLUORANO/isoflurane. **Rev Bras Anesthesiol**, v.37, n.2, p.127-132, 1987.
- DIFAZIO, C.A.; CHEN, P.Y. The influence of morphine on excess lactate production. **Anesth Analg**, v.50, n.2, p. 211-216, 1971.
- FRANKLIN, R.P.; PELOSO, J.G. Review of the clinical use of lactate. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 52., 2006, San Antonio. **Proceedings...** San Antonio: AAEP, 2006. p.305-309.

- KAPRAL, S. et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. **Anesth Analg**, v.88, p.402-406, 1999.
- McCLURE, J.H. Ropivacaine. **Br J Anaesth**, v.76, p300-307, 1996.
- PANG, D.S.; BOYSEN, S. Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. **J Am Anim Hosp Assoc**, v.43, p.270-279, 2007.
- SAS Institute Inc. **SAS OnlineDoc®**. Version 8. Cary, NC, 1999.
- SCHWARTE, L.A. et al. Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. **Br J Anaesth**, v.93, n.4, p.552-559, 2004.
- SPERHACKE, D. et al. High thoracic epidural anesthesia associated or not to low thoracic epidural anesthesia in outpatient procedures: clinical implications. **Rev Bras Anesthesiol**, v.54, n.4, p.479-490, 2004.
- STEVENS, K. et al. Time course of the effects of cervical epidural anesthesia on pulmonary function. **Reg Anesth Pain Med**, v.23, n.1, p.20-24, 1998.
- VAGTS, D.A. et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. **Anesth Analg**, v.97, p.1824-1832, 2003.
- WILLIGERS, H.M. et al. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. **Anesth Analg**, v.96, p.657-664, 2003.
- ZAVARIZ, S.M.R. et al. Laboratory markers of the septic shock. **Sci Med**, v.16, n.1, p.29-37, 2006.