

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA-UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
CURSO DE DOUTORADO EM CIÊNCIA ANIMAL

SEDAÇÃO PROLONGADA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
COMPARAÇÃO ENTRE DEXMEDETOMIDINA E PROPOFOL

LAGES
2023

SAMUEL JORGE RONCHI

**SEDAÇÃO PROLONGADA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
COMPARAÇÃO ENTRE DEXMEDETOMIDINA E PROPOFOL**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal, área de concentração Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

LAGES

2023

Inserir aqui a ficha de identificação catalográfica

<https://www.udesc.br/bu/manuais/ficha>

SAMUEL JORGE RONCHI

**SEDAÇÃO PROLONGADA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
COMPARAÇÃO ENTRE DEXMEDETOMIDINA E PROPOFOL**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal, área de concentração Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

BANCA EXAMINADORA

Prof^o Dr. Nilson Oleskovicz

Universidade do Estado de Santa Catarina

Membros

Prof^o Dra. Suzane Lilian Beier

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof^a. Dr. Martielo Ivan Gehrcke

Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Dr. Aury Nunes de Moraes

Universidade do Estado de Santa Catarina

Prof.^a Dr. Ademir Cassiano da Rosa

Universidade do Estado de Santa Catarina

Lages, 16 de Fevereiro de 2023

Dedico este trabalho a meus pais, que sempre, independente das situações adversas estiveram ao meu lado, dedicando-se mais do que o necessário para mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, não necessariamente ao Deus de esta ou aquela igreja/ religião em específico, mas ao Deus de amor que existe, independente do credo. Gostaria de agradecer a este Deus que me deu ao longo dos anos forças para continuar, que fez com que, mesmo nas dificuldades encontrados, pudesse seguir em frente. Agradecer a ele por todas as coisas “básicas”, como alimentação, moradia e uma família, coisas as vezes menosprezadas por nós e que hoje muitas famílias brasileiras não as tem mais.

Falando em família, gostaria de agradecer a ela, por ser a base de mim, por acreditar em mim, por ser quem me ensinou, quem me deu apoio financeiro e emocional, mesmo sem saber. Gostaria de agradecer a toda minha família, meus tios e tias, primos e primas, que em alguns finais de semana, na distância e ausência ocasionada por estes longos anos de estudo (totalizando 11 anos), me confortaram em finais de semana como se eu sempre estivesse ali. Em especial aqui, gostaria de deixar os meus agradecimentos em específico aos meus pais, Rosana Maria Jorge Ronchi e José Carlos Ronchi, que foram e que são pais exemplares para mim, cujo esforço para me manter em Lages e sempre em busca do meu melhor não há medidas, sem eles nada disto seria possível. Além disto, gostaria de agradecer a minha Avó Airse Mariot, que sempre se faz presente na minha vida e em meus pensamentos, a ela quem eu sempre procuro pedindo aquela “reza” para períodos decisivos da minha vida.

Gostaria de neste momento relembrar e agradecer, mesmo que no mundo terreno essas pessoas não estejam mais presentes, mas que para essa longa caminhada pudesse ser concluída, elas deram o seu melhor, torceram e me ajudaram de inúmeras maneiras. Tenho a certeza de que de onde estiver, seja neste mundo, em outro plano ou aonde for, estarão sempre olhando por mim. Agradecer aos meus Avôs Sebastião e Mario, a minha tia Rosângela e a minha tia Avalcir. Ainda gostaria de agradecer a minha avó, cuja ausência foi neste ano de 2022, ao longo dos seus 90 e poucos anos, pode me ver alçando voos longos.

Ao se tratar de voos longos, gostaria de agradecer ao meu orientador, professor doutor Nilson Oleskovicz, que se não fosse pelo seu aceite em me orientar no primeiro momento, nada disto seria possível. Ainda gostaria de reforçar o seu papel na minha formação como profissional que sou. Além disto gostaria de agradecer a FASPESC pela bolsa de estudos durante o início do doutorado.

Ao se tratar de profissionais, gostaria de agradecer em especial aos primeiros que me inseriram neste meio, ao professor doutor Martielo e ao professor doutor Doughlas. Estes foram os primeiros a acreditar em mim e a ensinar algo sobre o mundo da anestesia para um garoto de

20 anos. Com isso, ao lado de vocês, ao longo das iniciações científicas, nos projetos conduzidos por eles em que participei e plantões no hospital de clínicas veterinárias, pude aumentar imensamente este conhecimento, servindo de molde para este profissional que vos escreve.

Além destes profissionais que me moldaram, não devo esquecer de nomes que me marcaram e me marcam até hoje, e que a sua importância na minha formação é imensurável. Profissionais como professor doutor Aury, professor Ademir e demais professores do CAV-UDESC, vocês tiveram um papel inimaginável na minha formação e no que sou hoje.

Ao se tratar de professor do CAV-UDESC, posso dizer hoje que fui professor lá durante cerca de 3 anos como colaborador na farmacologia, conhecendo uma pessoa incrível, a professora doutora Amanda. Gostaria de agradecer a ela por ser minha colega e por me mostrar muito sobre profissionalismo, sobre coleguismo e sobre ética. Além disto, gostaria de agradecer ao CAV-UDESC por estes longos anos de ensino.

Não só de professores se aprende, podemos aprender e muito com os nossos alunos, e com eles, durante as iniciações que coordenei, puder ver isso. Gostaria de deixar o agradecimento a todos que passaram por minha vida durante a minha formação, seja no estágio final (Guilherme e Viviane), seja durante o mestrado (Karen, Luara, Felipe etc.) ou durante o doutorado (Leonardo, Taiza, André etc.). Não irei citar nome por nome, mas cada pessoa que passou nestas fases pela minha vida, deixou uma marca e algum aprendizado, sem ele, eu não seria o mesmo de hoje.

Gostaria de agradecer a minha namorada, Nathallie, que soube ter paciência durante a execução deste projeto, que entendeu a minha ausência em diversas situações e que sempre esteve ao meu lado como um apoio emocional e afetivo.

Gostaria de agradecer aos pacientes e tutores que participaram do estudo, nos dias de hoje levo comigo para outros lugares o conhecimento adquirido ao longo destas longas sedações prolongadas ao lado de vocês, durante a madrugada, quando ficava somente eu e mais uma pessoa, adquiri conhecimento que hoje uso e salvo vidas de outros pacientes.

Gostaria de agradecer a minha gata Jude, por ser minha companheira ao longo destes 11 anos. Você veio junto com a faculdade, junto ao meu primeiro ano e assim estamos até hoje, com a sua parceria ao longo destes anos.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou
o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou
o que era antes”. (Marthin Luther King)

RESUMO

Objetivou-se comparar a dexmedetomidina ao propofol em cães submetidos a sedação prolongada. Foram utilizados 18 cães, machos, hígidos, submetidos ao final do estudo a orquiectomia eletiva. Os pacientes foram induzidos com propofol e mantidos sob anestesia geral com isoflurano e submetidos a paramentação, inserindo-se cateter venoso central e cateter arterial. Após uma hora desde a indução, os mesmos foram acordados e após 15 minutos da extubação receberam morfina pela via intramuscular, aguardou-se 15 minutos administrou-se midazolam pela via intravenosa, sendo neste momento alocados em 2 grupos distintos: GD, que receberão dexmedetomidina *bolus* pela via intravenosa; ou GP, que receberão propofol *bolus* pela via intravenosa. Ato contínuo os pacientes foram mantidos em infusão de midazolam, morfina e dexmedetomidina ou propofol, sendo monitorizados por meio de ecocardiografia, hemogasometria e monitor multiparamétrico. Para a análise estatística foi utilizado a média dos valores nas 24 horas, sendo realizado o teste t e a análise de sobrevivência para a probabilidade de intubação. Os pacientes do grupo GD tiveram uma menor frequência cardíaca quando comparado ao GP, impactando, portanto, em valores de débito cardíaco também menores, mesmo com um volume sistólico maior no GD. Com os valores de débito cardíaco menores, a oferta de oxigênio aos tecidos foi menor também no GD, aumentando a taxa de extração de oxigênio, reduzindo desta maneira os valores de saturação venosa central. Além disto, o consumo de oxigênio foi maior no GD em relação ao GP. A pressão arterial sistólica, diastólica, média e a pressão venosa central foram maiores no GD em relação ao GP, onde a resistência vascular sistêmica também foi maior neste grupo. O GD teve maiores valores de frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e a pressão parcial de gás carbônico foi menor neste grupo quando comparado ao GP. Os pacientes do GP necessitaram de maior número de resgates para ventilação quando comparado do GD. Os valores de creatinina, glicose e débito urinário foram maiores no GD. As variáveis ecocardiográficas de função sistólica foram maiores no GP em relação ao GD, como fração de encurtamento, fração de ejeção, separação septal do ponto E da valva mitral e movimento do anulo da valva mitral. Quanto a função diastólica, o GD promoveu uma alteração no relaxamento quando comparado ao GP, com velocidade da onda E menor, velocidade da onda A maior e uma relação onda E/ A menor quando comparado ao GP. A parede livre do ventrículo esquerdo e septo ventricular, ambos em diástole, foram maiores no GD em relação ao GP. Além disto, a relação átrio esquerdo e aorta foi maior no GD em relação ao GP. Somente os pacientes do GD tiveram regurgitação durante o estudo em valvar mitral e tricúspide. A dexmedetomidina promoveu uma depressão

cardiovascular mais intensa quando comparado ao propofol, enquanto o propofol promoveu uma depressão respiratória mais intensa quando comparado a dexmedetomidina.

Palavras chave: Unidade de terapia intensiva. Coma induzido. Pós-operatório. Hemodinâmica. Ventilação.

ABSTRACT

The objective was to compare dexmedetomidine to propofol in dogs submitted to prolonged sedation. Eighteen healthy male dogs submitted to elective orchiectomy at the end of the study were used. The patients were induced with propofol and maintained under general anesthesia with isoflurane and underwent dressing, inserting a central venous catheter and an arterial catheter. After one hour of these procedures, they were awakened, and 15 minutes after extubation, they would receive morphine intramuscularly. After 15 minutes midazolam was administered intravenously, being at this moment allocated into two distinct groups: GD, who would receive dexmedetomidine bolus via the intravenous; or GP, who will receive intravenous bolus propofol. Patients were maintained on midazolam, morphine, and dexmedetomidine or propofol infusion. Patients were monitored using echocardiography, blood gas analysis, and a multiparametric monitor. For the statistical analysis, the average of the values in the 24 hours was used, with the t-test and the analysis of survival for adverse events, such as hypotension and hypercapnia. Patients in the DG group had a lower heart rate when compared to the GP, therefore impacting lower cardiac output values, even with a higher systolic volume in the DG. With the lower cardiac output values, the oxygen supply to the tissues was also lower in the DG, increasing the oxygen extraction rate and thus reducing the values of central venous saturation. In addition, oxygen consumption was higher in the DG than the GP. Systolic, diastolic, mean, and central venous pressure were higher in the DG compared to the GP, where systemic vascular resistance was also higher in this group. The DG had higher respiratory rate values and peripheral oxygen saturation, and the partial pressure of carbon dioxide was lower in this group when compared to the PG. PG patients required more rescues for ventilation when compared to DG. The creatinine, glucose, and urinary output values were higher in the DG. The echocardiographic variables of systolic function were higher in the PG than in the DG, such as shortening fraction, ejection fraction, septal separation of the E point of the mitral valve, and movement of the annulus of the mitral valve. As for diastolic function, DG promoted a restrictive dysfunction compared to GP, with lower E wave velocity, higher A wave velocity, and a lower E/A wave ratio compared to GP. The free wall of the left ventricle and ventricular septum, both in diastole, were more prominent in the DG than the GP. In addition, the left atrium and aorta ratio was greater in the DG than the GP. Only the DG patients had regurgitated during the study in the mitral and tricuspid valves.. The dexmedetomidine promoted a more intense cardiovascular depression when compared to propofol, while propofol promoted a more

intense respiratory depression when compared to dexmedetomidine.

Keywords: Intensive care unit. Induced coma. Postoperative. Hemodynamics. Ventilation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fórmulas utilizadas durante o estudo (DUNPHY et al., 2002; HASKINS et al., 2005).....	57
Tabela 2 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), saturação periférica de oxigênio (SpO ₂), temperatura corpórea, fração expirada de isoflurano (EtISO), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO ₂) e taxa de infusão em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).	59
Tabela 3 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros hemogasométricos arteriais de potencial hidrogeniônico (pH), relação PO ₂ / FiO ₂ (P/ F), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO ₂), saturação arterial de oxigênio (SaO ₂), bicarbonato (HCO ₃), déficit de base (DB), concentração sérica de sódio (Na), osmolaridade (Osm), concentração sérica de cloro (Cl), concentração sérica de potássio (K), ânion GAP (AG) além da saturação venosa central (SvO ₂) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).....	60
Tabela 4 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros de diferença venosa arterial de dióxido de carbono (Dv-aCO ₂), conteúdo arterial de oxigênio (CaO ₂), conteúdo venoso de oxigênio (CvO ₂), diferença arterio-venosa de oxigênio (Da-vO ₂), débito cardíaco indexado (DC index), índice cardíaco (IC), volume sistólico indexado (VS index), oferta de oxigênio (DO ₂), consumo de oxigênio (VO ₂), taxa de extração de oxigênio (TEO ₂), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).	61
Tabela 5 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros de creatinina, glicose, lactato, clareamento de lactato, taxa de filtração glomerular e débito urinário em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).	62
Tabela 7 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros diâmetro da aorta (AO), diâmetro do átrio esquerdo (AE), relação átrio esquerdo e aorta (AE/ AO), diâmetro da artéria pulmonar (AP), diâmetro do septo ventricular em diástole e sístole (SIVd e SIVs, respectivamente), diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (PLVEd e PLVEs, respectivamente), diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (VED e VEs, respectivamente), fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FS), volume diastólico final (EDV), volume sistólico final (ESV), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), separação septal do ponte E da valva mitral (SSPE), velocidade máxima aórtica e pulmonar (Vel Max AO e Vel Max PULM, respectivamente), gradiente aórtico e pulmonar (Grad AO e Grad PULM, respectivamente), velocidade tempo-integral aórtico e pulmonar (VTI AO e VTI PULM, respectivamente), tempo de aceleração aórtico e pulmonar (TA AO e TA PULM, respectivamente), velocidade da onda E (Onda E), velocidade da onda A (Onda A), relação entre onda E e Onda A (E/ A), tempo de relaxamento isovolumétrico (IRT), tempo de incursão do ânulo da valvular tricúspide e mitral (TAPSE e MAPSE, respectivamente), MAPSE indexado pela área de	

superfície corpórea (MAPSE indexado) e duração da onda A (Adur) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).....	85
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de não ser intubado e ventilado mecanicamente em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).....	62
---	----

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	21
1.1	INDICAÇÕES DA SEDAÇÃO PROLONGADA.....	21
1.2	COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS: ESTUDOS EM SERES HUMANOS	23
1.3	MIDAZOLAM VS PROPOFOL.....	23
1.4	DEXMEDETOMIDINA VS MIDAZOLAM.....	28
1.5	DEXMEDETOMIDINA VS PROPOFOL.....	30
1.6	LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS	32
1.7	ESTUDOS EM MEDICINA VETERINÁRIA.....	33
1.8	FORMULAÇÃO DO PROBLEMA	37
1.9	OBJETIVO GERAL.....	38
1.10	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	38
1.11	HIPÓTESES.....	38
	REFERÊNCIAS	40
2	CAPÍTULO 2: AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA, HEMOGASOMETRICA E PERFUSIONAL DE DOIS PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO PROLONGADA COM PROPOFOL OU DEXMEDETOMIDINA EM CÃES	49
2.1	RESUMO.....	49
2.2	ABSTRACT	50
2.3	INTRODUÇÃO	51
2.4	MATERIAIS E MÉTODOS	53
2.5	RESULTADOS.....	58
2.6	DISCUSSÃO.....	62
2.7	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS	68
3	CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA DE CÃES SUBMETIDOS A SEDAÇÃO PROLONGADA COM DEXMEDETOMIDINA OU PROPOFOL, AMBOS ASSOCIADOS A MORFINA E MIDAZOLAM	78
3.1	RESUMO.....	78
3.2	ABSTRACT	79
3.3	INTRODUÇÃO	80
3.4	MATERIAIS E MÉTODOS	81
3.5	RESULTADOS.....	84

3.6	DISCUSSÃO.....	87
3.7	CONCLUSÕES	93
	REFERÊNCIAS.....	93
	Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido	102

1 CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INDICAÇÕES DA SEDAÇÃO PROLONGADA

A sedação prolongada, apesar de empregada na medicina principalmente para instaurar a ventilação mecânica invasiva, ainda é pouco estudada na medicina veterinária. Não obstante, suas reais indicações não são claras nos dias atuais, sendo a sedação sabidamente indicada a fim de prevenir a dissincronia com o ventilador (quando empregada a ventilação mecânica), reduzir a ansiedade e agitação e impedir que o paciente remova dispositivos invasivos utilizados (BARR et al., 2013; DEVLIN et al., 2018; JACOBI et al., 2002). Além disto, é importante também o fornecimento de analgesia adequada em pacientes sedados, sendo que a analgesia nos protocolos e algoritmos vem antes mesmo da sedação, onde a falta dela pode até mesmo ser a responsável pela agitação (BARR et al., 2013; DEVLIN et al., 2018; JACOBI et al., 2002).

Na medicina veterinária, é sabido que os animais hígidos quando veem ao ambiente hospitalar para consultas e demais procedimentos médicos experimentam estresse, medo e ansiedade (BELEW; BARLETT; BROWN, 1999; QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011; BRAGG et al., 2015). Estes fatores podem ser ainda maiores em animais com afecções graves, podendo gerar alterações importantes no consumo de oxigênio destes pacientes, piorando ainda mais o desequilíbrio entre consumo e oferta de oxigênio.

Pacientes com agitação proporcionada pelo medo e ansiedade de estarem em um ambiente hospitalar, terão aumento no consumo de oxigênio por parte dos tecidos. Em pacientes críticos, cujo oferta de oxigênio está prejudicada, este aumento do consumo pode agravar o desbalanço entre a oferta e consumo (VINCENT; BACKER, 1995). Quando temos este desbalanço, temos a instauração do metabolismo anaeróbico, com a produção de ácido láctico, aumento da taxa de extração de oxigênio, redução da saturação venosa central, aumento da diferença venosa arterial de dióxido de carbono e aumento do déficit de base (FIGUEIREDO; SILVA; CORRÊA, 2008; ROSENSTEIN; TENNENT-BROWN; HUGHES, 2018; WALTON; HANSEN, 2018).

Todas estas variáveis supracitadas, em conjunto com a avaliação clínica do paciente, indicam instauração do metabolismo anaeróbico, indicando alterações micro circulatórias e metabólicas importantes, que se não sanadas irão culminar com o óbito do paciente. Diversos são os estudos que correlacionam estas variáveis a piores desfechos (CONTI-PATARA et al., 2012; DU et al., 2013; KOHEN et al., 2018; MALLAT et al., 2014). Neste cenário de aumento

do consumo de oxigênio culminando com importante no desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio é onde endossado o embasamento teórico para afirmar que deve-se reduzir a ansiedade, estresse e agitação dos pacientes críticos (HUGHES; MCGRANE; PANDHARIPANDE, 2012; JACOBI et al., 2002).

Não obstante, além da utilização da sedação prolongada a fim de promover redução da ansiedade, é imprescindível também o uso de analgésicos nos pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI). São diversas as causas de dor nos pacientes na UTI, desde aspiração traqueal, punções arteriais, drenos, utilização de cateteres centrais e tubo endotraqueal (SAKATA, 2010). Infelizmente, a dor na UTI é sub tratada pois há um certo receio de que ao tratar a dor com fármacos, como por exemplo os opioides, se tenha uma maior depressão respiratória advinda dos mesmos (JACOBI et al., 2002).

A dor não tratada, assim como a ansiedade, é capaz de gerar uma resposta de estresse, caracterizada por taquicardia, aumento do consumo de oxigênio, hipercoagulabilidade, imunossupressão e persistente catabolismo (EPSTEIN; BRESLOW, 1999). Além disto, esta pode causar um estado de delírio nos pacientes, evidenciado por agitação, e por alterações cognitivas após a interrupção da sedação prolongada (DUBOIS et al., 2001; PANDHARIPANDE et al., 2008). Com o exposto, temos outra indicação da sedação prolongada, o fornecimento de adequada analgesia, sendo necessário primeiro a adequação da analgesia do paciente e após isto, se a agitação persistir, instaurar então a sedação do mesmo.

A sedação prolongada pode ainda ser indicada em situações que são necessárias a manutenção de dispositivos invasivos e que se retirados pelo paciente podem levar a riscos para o mesmo. Esta informação é endossada por estudos em pacientes humanos, mostrando que estes podem remover dispositivos médicos, sendo tais fatos relacionados a maiores custos além de propiciar infecções hospitalares (ATKINS et al., 1997; FRASER et al., 2001a; MION et al., 2007). Dentre estes dispositivos, a maior prevalência de remoção em humanos é de tubos gástricos e cateteres vasculares (FRASER et al., 2001a; MION et al., 2007). Vale atentar para uma frequência alta na remoção de cabos de monitoração (19,8%). Além disto, dados da medicina mostram que a remoção de dispositivos de fornecimento de oxigênio (máscara facial ou cânula nasal) chegou a prevalência de 23,5% (MION et al., 2007), sendo esta uma terapia essencial na UTI.

A insuficiência respiratória, pode ser dividida em insuficiência respiratória tipo I (hipoxêmica) e insuficiência respiratória do tipo II (ventilatória) (ROUSSOS; KOUTSOUKOU, 2003). A patofisiologia da insuficiência respiratória do tipo I pode decorrer de quatro causas: relação ventilação/ perfusão inadequada; aumento do *shunt* intrapulmonar;

comprometimento da difusão; hipoventilação alveolar (ROUSSOS; KOUTSOUKOU, 2003). Dentre todas estas causas, somente pacientes com formação de *shunt* intrapulmonar e a hipoventilação não responderão a suplementação com oxigenoterapia (ROUSSOS; KOUTSOUKOU, 2003). Com isto, nem todo paciente necessitará com hipoxemia necessitará de ventilação mecânica ao longo de sua estadia na UTI. No entanto, a administração de oxigenioterapia irá sanar duas causas de hipoxemia, relação ventilação/ perfusão inadequada e comprometimento da difusão. Neste cenário, a sedação prolongada facilita a administração de oxigênio, uma vez que o paciente sedado não irá remover os dispositivos para a administração de oxigênio.

1.2 COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS: ESTUDOS EM SERES HUMANOS

A sedação deverá ser escolhida para reduzir a ansiedade, o estresse e facilitar procedimentos invasivos (DEVLIN et al., 2018). Alguns guias práticos chegam a sugerir que fármacos não benzodiazepínicos, como o propofol e a dexmedetomidina, sejam preferíveis frente a fármacos benzodiazepínicos, uma vez que estes estão relacionado a delírio e a efeitos residuais deletérios (BARR et al., 2013; DEVLIN et al., 2018). Nos parágrafos subsequentes desta secção serão discutidos os estudos que confrontam os fármacos a fim de promover sedação em pacientes humanos. Ao final desta secção, será discutido as limitações destes dados ao pensarmos nos pacientes veterinários, sendo ainda discutido alguns estudos em cães com diferentes protocolos de sedação

1.3 MIDAZOLAM VS PROPOFOL EM UTI HUMANA

Ao comparar o propofol com o midazolam para sedação a curto (até 24 horas), médio prazo (de 24 a 1 semana) e longo prazo (mais que 1 semana), em uma população diversificada de pacientes (pós-operatório de cirurgias maiores, politraumatizados e necessidade de ventilação mecânica por doença), os autores chegaram a uma dose média de $2,3 \pm 0,3$ mg/kg/h de propofol e $0,17 \pm 0,03$ mg/kg/h de midazolam (CARRASCO et al., 1993). Com estas doses, os resultados encontrados demonstram que os pacientes tratados com propofol permanecem por um período de tempo maior na sedação pretendida (93% do tempo) que os pacientes que receberam midazolam (82% do tempo). Deste estudo, vale ressaltar ainda que dos 88 pacientes, somente 8 do grupo propofol e 6 do grupo midazolam apresentaram quadros hipotensivos,

sendo que os autores descrevem que estes quadros foram de fácil resolução com a administração de agentes inotrópicos e fluídos.

Entretanto, o resultado que mais chama a atenção no estudo supracitado (CARRASCO et al., 1993) é que os pacientes tratados com propofol apresentaram tempos para extubação e para o despertar menores que os tratados com midazolam, independentemente do tempo de sedação. Os autores ainda descrevem que apesar do custo mais oneroso do propofol, o custo de cuidados pós-sedação necessários no grupo midazolam, fez os eles se equipararem. Vale ressaltar neste ponto, que o estudo é datado de 17 anos atrás, esta análise de custo não teria mais validade nos dias atuais, uma vez que o custo do propofol reduziu significativamente ao longo dos anos. Entretanto, é necessário pensarmos que quanto menor o tempo de permanência hospitalar do paciente, mais rapidamente o hospital irá ter um leito disponível para outro paciente crítico assim como menor será o risco deste paciente de adquirir alguma infecção nosocomial.

Por outro lado, outro estudo realizado com uma população de pacientes muito similar (WEINBROUM et al., 1997), utilizou os protocolos em 67 pacientes. As diferenças, no entanto, começam ao observarmos as doses utilizadas, esses pacientes permaneceram com uma dose de $1,8 \pm 0,08$ mg/kg/h de propofol e $0,07 \pm 0,003$ mg/kg/h de midazolam. Apesar de os autores observarem uma recuperação mais rápida quando utilizado propofol ($1,8 \pm 0,4$ h Vs $2,8 \pm 0,4$ h), no período pós-sedação os pacientes do grupo propofol apresentaram sinais de agitação, chegando a uma prevalência de agitação de 35% com 1 hora após o término. O interessante deste estudo, é o envolvimento das enfermeiras nas avaliações, sendo a agitação e grau de satisfação computada por elas, uma vez que elas estão em contato contínuo com pacientes na UTI. Com isto, foi possível verificar um maior grau de agitação no grupo propofol, implicando em menor grau de satisfação bem como maiores ajustes de dosagens durante a estadia dos pacientes. Após o término das sedações, os pacientes eram arguidos quanto a memórias, nenhum paciente tratado com midazolam apresentou memória dos acontecimentos, enquanto cerca de 70% dos pacientes que receberam propofol apresentaram memória de alguns fatos durante a sedação.

No que tange variáveis clínicas, os resultados do estudo citado no parágrafo anterior são bem distintos também (WEINBROUM et al., 1997). Neste estudo, foi observado uma redução de 20% da pressão arterial sistólica (PAS) em 68% e 31% nos pacientes que receberam propofol ou midazolam, respectivamente. Além disto, 42% dos pacientes que receberam propofol tiveram após 5 minutos do início da sedação valores de PAS menores que 90 mmHg. O tratamento para estes quadros de queda na PAS consistiu em administração de fluídos, sendo

representados por 68% e 14% dos pacientes do grupo propofol e midazolam, respectivamente. Os autores atentam para o fato que ambos os fármacos são capazes de deprimir o sistema cardiovascular, devendo empregar monitoração adequada, quando utilizados. No entanto, os autores trazem que os valores de pressão arterial média (PAM) não diferiram entre grupos e em relação ao basal, bem como valores de frequência cardíaca e pressão venosa central (PVC), sendo este um resultado em comum entre os dois estudos citados até o momento (CARRASCO et al., 1993; WEINBROUM et al., 1997).

Devido a estes estudos trazerem uma população heterogênea, outros pesquisadores começaram a padronizar protocolos de sedação prolongadas para determinadas situações (SANCHEZ-IZQUIERDO-RIERA et al., 1998), realizando o estudo com uma população de 100 pessoas com traumatismo cranioencefálico grave. Neste estudo, além de comparar-se midazolam Vs propofol, os autores propuseram também comparar entre eles a associação de ambos. As doses médias de midazolam foram de $0,19 \pm 0,09$ mg/kg/h e $0,14 \pm 0,08$ mg/kg/h quando isolado e associado ao propofol, respectivamente. As doses médias de propofol foram de $2,12 \pm 1,2$ mg/kg/h e $1,6 \pm 0,05$ mg/kg/h quando isolado e associado ao midazolam, respectivamente. É interessante notarmos que comparativamente aos estudos anteriores (CARRASCO et al., 1993; WEINBROUM et al., 1997) as doses utilizadas foram maiores, justamente pela característica da população do estudo, sendo tal sedação até mesmo classificada pelo autor durante o seu estudo como uma sedação profunda.

Além destas diferenças, os autores (SANCHEZ-IZQUIERDO-RIERA et al., 1998) observaram menores tempos para despertar nos pacientes tratados com propofol e sua associação com midazolam (110 ± 50 minutos e 190 ± 200 minutos, respectivamente) quando comparado ao grupo que recebeu somente midazolam (660 ± 400 minutos). As falhas terapêuticas de sedação, ou seja, após atingir uma dose máxima, foram de 17%, 9% e 15% para os pacientes que receberam midazolam, propofol ou a sua associação, respectivamente. Além desta diferença, a pressão arterial, bem como a pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral e saturação jugular não diferiram entre grupos e permaneceram dentro de faixas aceitáveis, o que difere de estudos anteriores (WEINBROUM et al., 1997). Este fato de estabilidade hemodinâmica encontrada nesta classe de pacientes críticos com o protocolo empregado, se deu principalmente ao tempo de estabilização, onde o protocolo era utilizado somente após a adequada estabilização dos pacientes, sendo o tempo entre a admissão dos pacientes e o início da sedação em média de $3,48 \pm 1,68$ horas. Esta estabilização não está descrita nos demais estudos, ressaltando a sua importância.

Nos anos 2000 outros pesquisadores conduziram um estudo com 97 pacientes traumatizados, a sua grande maioria com traumatismo cranioencefálico (73%), comparando a administração de midazolam com a administração de uma nova formulação de propofol a 2% (CAMPS et al., 2000). Uma conduta interessante no estudo foi a de limitar a dose dos fármacos utilizadas, sendo limitado em 0,35 mg/kg/h a de midazolam e 6 mg/kg/h a de propofol, se eventualmente algum paciente necessitasse de doses maiores era considerado falha terapêutica e a partir daquele momento o mesmo excluído do estudo. Neste estudo não observou-se diferença estatística com o tempo para o despertar nos diferentes grupos, com tempos de 372 ± 491 minutos no grupo midazolam contra 145 ± 50 minutos no grupo propofol. Apesar de os autores não descreverem no estudo, é importante observarmos nestes resultados que neles, principalmente no grupo midazolam, temos um elevado coeficiente de variação (131,19 %) enquanto no propofol este coeficiente foi bem menor (34,48 %). Apesar disto, o autor na sua discussão justifica a não diferença entre os grupos devido a grande prevalência em seu estudo de pacientes com traumatismo crânioencefálico.

Ainda se tratando de tempo ao despertar, é notório que o tempo de permanência sob sedação influencia diretamente o despertar, sendo encontrado no estudo citado anteriormente (CAMPS et al., 2000) que os pacientes tratados com midazolam permaneceram por um tempo maior sob sedação ($11,1 \pm 7$ dias Vs $6,5 \pm 4,8$ dias). Isto foi um fato inerente a metodologia, devendo-se analisar este resultado em conjunto com as falhas terapêuticas, que foram maiores no grupo propofol. Sendo assim, estes pacientes que foram retirados do estudo, e por consequência, o tempo de permanência sob sedação com propofol foi menor. Após a retirada da análise dos pacientes que tiveram falhas terapêuticas, o tempo de sedação foi 10 ± 6 dias no grupo midazolam e 9 ± 4 dias no grupo propofol 2%.

Não obstante a estas limitações, os resultados encontrados apresentam também a limitação inerente a formulação de propofol utilizada. No estudo (CAMPS et al., 2000) foi utilizado propofol a 2% e também foi utilizado em outros pacientes propofol a 1%, a fim de comparar as diferentes formulações, não realizando a comparação entre propofol 1% e o midazolam. Sendo assim, nas análises estatísticas foi encontrado que houve um maior índice de falha terapêutica no grupo da nova formulação em comparação a formulação convencional (12 Vs 2), assim como as doses diárias e totais de propofol 2% foram maiores que as doses de propofol 1% (6400 ± 1797 mg/dia Vs 3800 ± 2222 mg/kg, $46.780,3 \pm 46.360,3$ mg Vs 20.865 ± 21.857 mg, respectivamente). Uma das possíveis explicações dos autores para tais discrepâncias seriam as alterações farmacocinéticas quando empregadas outras formulações de propofol que não a convencional.

Estes estudos citados anteriormente não possuem poder de mudança de conduta por parte dos médicos, por se tratarem de estudo unicêntricos e prospectivos. Entretanto, em 2001 alguns pesquisadores publicaram um estudo clínico randomizado controlado com quatro UTI's do Canada (HALL et al., 2001), utilizando protocolos de sedação com propofol ou midazolam para diversas morbidades. Neste estudo, foi possível observar que o tempo entre a redução da sedação e a extubação foi menor no grupo que recebeu propofol (6,7 h Vs 24,7 h), entretanto, apesar do resultado, não foi possível verificar uma diferença significativa no tempo de permanência na UTI. Ou seja, apesar do propofol fazer com que os pacientes extubem precocemente, o autor sugere durante a discussão que a morbidade que fez com que o paciente tivesse sido encaminhado para a UTI ainda esteja ocorrendo, o que faz com que mesmo que o paciente seja extubado mais precocemente com o propofol, ele ainda assim não consiga receber alta da UTI. Além disto, os autores trazem como resultados que os pacientes tratados com propofol permaneceram mais tempo no estado de sedação almejado (60,2% Vs 44%). Este estudo é falho no que tange as variáveis hemodinâmicas, não trazendo os seus valores durante a sedação. Entretanto, o estudo descreve que houve um quadro hipotensivo e de taquicardia ventricular em um paciente, quadro de hipertrigliceridemia em outro paciente e hipotensão refratária em dois pacientes, todos do grupo propofol. Apesar de todas as complicações listadas serem advindas do grupo propofol, a taxa de mortalidade entre os grupos não diferiu. Estes acontecimentos chamam a atenção para uma possível depressão cardiovascular maior do propofol quando comparado ao midazolam.

Em estudo prospectivo, foi avaliado a sedação prolongada utilizando midazolam, propofol ou o seu uso sequencial (ZHOU et al., 2014), começando a sedação utilizando o midazolam e realizando a troca para o propofol após o paciente ter passado no teste de respiração espontânea. No que tange o grau de sedação, os resultados são mais favoráveis ao grupo onde o uso dos fármacos foi associado, observando menores graus de agitação e menores tempos de ventilação mecânica bem como de extubação. Além disso, é notório observarmos que houve uma menor incidência de hipotensão no grupo que recebeu a associação em comparação ao grupo que recebeu somente propofol.

No que tange estas comparações, é notório observarmos que entre os estudos temos muitas diferenças, onde os resultados de cada estudo acabam sendo individualizados para aquelas classes de pacientes, nas doses utilizadas, no regime utilizado (com ou sem bolus) e na profundidade da sedação almejada. Por exemplo, alguns estudos citados utilizaram bolus dos fármacos, o que pode ter sido o responsável por aumentar a concentração plasmática a ponto desta ficar dentro da janela terapêutica ou ultrapassa-la, causando efeitos deletérios como

hipotensão. Outro ponto chave é o que tange as doses, onde alguns estudos utilizavam uma dose máxima maior que os outros. Por fim, apesar de alguns autores citados não observarem redução da pressão arterial, é notório e sabido que isto pode acontecer, principalmente ao se utilizar o propofol, devendo-se sempre ao utilizar protocolos de sedação prolongada, que esta variável seja monitorada adequadamente, além de outras variáveis que irão determinar a perfusão tecidual.

1.4 DEXMEDETOMIDINA VS MIDAZOLAM

Diferentemente dos fármacos comparados anteriormente, a dexmedetomidina teve a sua utilização aprovada para uso na medicina somente em dezembro de 1999 (ERTLER et al., 1999). Além disto, ela foi aprovada somente para sedações de até 24 horas, sendo alguns anos mais tarde estudada em sedações mais prolongadas que 24 horas (SHEHABI et al., 2004) e após empregada em diversos estudos (JAKON et al., 2012; PANDHARIPANDE et al., 2007; RIKER et al., 2009; RUOKONEN et al., 2009).

O primeiro estudo que empregou a dexmedetomidina como sedativo na UTI, acabou não comparando a mesma com nenhum outro protocolo padrão, sendo este estudo realizado para verificar quais seriam os efeitos dela e as doses necessárias, além de utiliza-la como sedativo por até 7 dias (VENN; NEWMAN; GROUNDS, 2003). Neste estudo os autores encontraram como resultados que a dexmedetomidina em doses de 0,7 µg/kg/h não foi eficaz em manter a sedação, necessitando de sedação suplementar e ao aumentar esta dose para 1,0 µg/kg/h cinco pacientes de oito não necessitaram de sedação suplementar. Além disto os autores citam que foi observado reduções nos valores de débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arterial, no entanto tais reduções foram moderadas, não gerando complicações que necessitassem de tratamento.

No ano seguinte, outros pesquisadores acabam relatando o uso da dexmedetomidina para sedação na UTI por um período maior que 24 horas (SHEHABI et al., 2004). Neste estudo, diferentemente do anterior, não foi utilizado bolus do fármaco, verificando que mesmo com a ausência de bolus ela se mostrou eficaz em manter o paciente no escore de sedação moderado desejado. Entretanto vale atentar que os pacientes deste estudo estavam recebendo previamente a dexmedetomidina outros sedativos (propofol, midazolam, fentanil e/ou morfina), o que pode ter gerado esta falsa impressão de que mesmo sem o bolus, a dexmedetomidina é eficaz em promover sedação. Além disto, os autores observaram, assim

como o primeiro estudo citado, uma redução na pressão arterial sistólica de 16% e uma redução de 21% nos valores de frequência cardíaca nas primeiras 4 horas do início da infusão.

Durante o período, um dos focos de estudo na área de sedação na UTI foi a de redução do delírio, uma vez que o delírio é um fator independente do aumento da estadia do paciente na UTI, devendo-se focar em terapias e condutas que reduzam o delírio. Os benzodiazepínicos são fármacos consagrados por promover isto. Com isto, buscou-se na dexmedetomidina um fármaco que pudesse reduzir a incidência de delírio, sendo descrito no estudo “Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction”, conhecido como MENDS (PANDHARIPANDE et al., 2007). Neste estudo, quando comparado ao lorazepam, os pacientes tratados com dexmedetomidina ficaram por um período menor de tempo sem delírio, além de passarem mais tempo na sedação leve almejada, sem apresentar coma. Com relação aos achados neurológicos, é interessante observarmos que mais pacientes tratados com dexmedetomidina estavam hábeis a completar os testes neurológicos, que avaliam atividade cognitiva global, velocidade motora e atenção.

Similar a alguns estudos citados na seção anterior que verificaram menor tempo de extubação com o propofol em comparação ao midazolam, com a dexmedetomidina seguimos o mesmo padrão. Foi verificado que pacientes que receberam dexmedetomidina como fármaco para manutenção da sedação prolongada para ventilação mecânica extubaram em quase 2 dias (1,9 dias) antes dos pacientes tratados com midazolam, sendo isto verificado também pela duração do tratamento, sendo a duração da sedação com a dexmedetomidina até mesmo menor que a duração do midazolam, justamente pelo fato de os pacientes extubarem mais precocemente (RIKER et al., 2009). Vale atentar que o tempo de permanência na UTI foi igual entre os grupos. Com relação a parâmetros clínicos, foi visto que os pacientes do grupo dexmedetomidina tiveram maior probabilidade de desenvolver bradicardia, sem necessitar de tratamento. Entretanto este mesmo grupo apresentou menores chances de apresentar taquicardia e hipertensão arterial que demandassem tratamento.

Anos mais tarde, em um estudo randomizado, controlado e multicêntrico (JAKON et al., 2012), os autores compararam a dexmedetomidina para manutenção da sedação prolongada com o midazolam ou propofol, denominando estes estudos clínicos randomizados de MIDEX e PRODEX, respectivamente. Tais estudos tiveram um mesmo desenho, diferindo somente os fármacos de comparação, sendo publicados no mesmo artigo. Os resultados do PRODEX serão discutidos na seção seguinte. Com relação aos resultados do MIDEX os autores encontraram que os pacientes do grupo dexmedetomidina tiveram duração de ventilação mecânica menor quando comparado aos pacientes que receberam midazolam (123 horas VS 164 horas), não

encontrando diferenças no que tange o tempo de permanência na UTI bem como a mortalidade. Além disto, é valido frisar que apesar de um menor impacto na ventilação, os pacientes tratados com dexmedetomidina ao invés de midazolam tiveram uma maior incidência de bradicardia (14,2% Vs 5,2%) e hipotensão (20,6% Vs 11,6%) quando comparado aos pacientes tratados com midazolam.

Por fim, ao utilizar uma população de pacientes submetidos a ventilação no pós-operatório de neurocirurgia (SRIVASTAVA et al., 2014), verificaram que ao se comparar com os demais grupos, propofol ou midazolam, os pacientes tratados com dexmedetomidina necessitaram de menores doses de fentanil suplementares. Além disto, neste estudo quando comparado aos demais grupos, os valores de frequência cardíaca foram menores, assim como reportado nos estudos acima.

1.5 DEXMEDETOMIDINA VS PROPOFOL

Ao compararmos a dexmedetomidina com o propofol para manutenção da sedação em pacientes pós-cirurgia de revascularização do miocárdio, a dexmedetomidina forneceu uma sedação tão segura e eficaz quanto ao propofol, do ponto de vista hemodinâmico, discutido no estudo por alterações na pressão arterial (HERR; SUM-PING; ENGLAND, 2003). Outro ponto é que os pacientes tratados com dexmedetomidina necessitaram de menores requerimentos de opioides, morfina no caso do presente estudo, além de menores doses de diuréticos, todos estes efeitos inerentes ao uso da dexmedetomidina em promover analgesia e diurese. No entanto, em outro estudo cujas avaliações não se basearam somente na pressão arterial (VENN; NEWMAN; GROUNDS, 2003), os autores observaram uma pequena queda não somente na pressão arterial, mas também nos valores de débito cardíaco e frequência. Tal fato e diferença pode ser inerente as doses propostas, uma vez que no estudo citado os autores afirmam que todos os pacientes inicialmente designados no estudo não obtiveram uma sedação eficaz, necessitando de propofol, sendo necessário aumentar a dose de dexmedetomidina nos próximos pacientes.

Em uma população geral de UTI, a fim de se avaliar a viabilidade da sedação prolongada com dexmedetomidina, o estudo MIDEX e PRODEX foi desenhado (JAKON et al., 2012), obtendo-se que a dexmedetomidina foi viável a fim de manter a sedação nesses pacientes, com uma sedação menos profunda que quando comparado ao propofol. Entretanto ressaltamos que os paciente tratado com dexmedetomidina não apresentaram diferenças no que tange a incidência de bradicardia, apresentando mais episódios de descontinuação da sedação por instabilidade cardiovascular, quando comparado ao propofol.

Em um outro cenário, pacientes no pós-cirúrgico de cirurgia neurológica (SRIVASTAVA et al., 2014), foi observado um menor consumo de opioides, no caso fentanil, no grupo que recebeu dexmedetomidina quando comparado ao grupo propofol ou midazolam, porém acabou reduzindo a frequência cardíaca. Em estudo similar a este último, cuja população foi também de pacientes submetidos a neurocirurgia (ERDMAN et al., 2014), não foi verificado diferenças entre os pacientes tratados com dexmedetomidina e propofol no que tange a hipotensão e ou bradicardia.

Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, no estudo que comparou ambos os fármacos no que tange extubação, tempo de permanência na UTI e no hospital (CHUICH et al., 2019) os autores verificaram que a dexmedetomidina foi associada a uma extubação mais precoce, no entanto os demais tempos não alteraram. Tal fato pode ser creditado, como já citado, a condição que levou o paciente ao hospital, pois o fármaco utilizado como sedativo em si não melhora esta condição.

Em estudo no pós-operatório de cirurgias abdominais, os pesquisadores avaliaram unicamente o perfil hemodinâmico da sedação com dexmedetomidina ou propofol (CHANG et al., 2018), encontrando como resultados que os pacientes tratados com dexmedetomidina apresentaram pressão arterial média e frequência cardíaca menores quando comparado ao propofol. Entretanto é interessante observarmos que a incidência de complicações, como bradicardia, hipotensão ou débito cardíaco muito baixa não diferiu entre grupos. Ou seja, apesar de a dexmedetomidina reduzir estas variáveis, ela não reduz a ponto de necessitar de um tratamento para tal.

Em pacientes sépticos, o perfil hemodinâmico da dexmedetomidina foi comparado ao propofol, encontrando resultados interessantes no estudo, onde apesar de não observar diferença estatística na incidência de eventos hemodinâmicos adversos, a porcentagem destes eventos foi bem maior nos pacientes tratados com propofol quando comparado aos pacientes tratados com dexmedetomidina (34,4% Vs 16,1%), apesar de o valor de p ter sido 0,065 (BENKEN et al., 2019). Outro resultado interessante é que os pacientes tratados com propofol apresentaram uma maior queda na pressão arterial sistólica (47,3 Vs 34,7 mmHg).

Assim como os resultados do estudo anterior, em uma população agora com choque séptico (MORELLI et al., 2019), os autores verificaram que ao realizar a troca do protocolo de sedação do propofol para a dexmedetomidina, observaram que o requerimento de norepinefrina reduziu de $0,69 \pm 0,72 \mu\text{g/kg/min}$ para $0,3 \pm 0,25 \mu\text{g/kg/min}$, ou seja, reduziu a necessidade de vasoativos empregado. Ainda neste cenário de sepse, outro estudo realizou uma análise do perfil renal, observando menores concentrações séricas de creatina quando comparado aos pacientes

tratados com o protocolo sem a dexmedetomidina, além de observar menores escores de injúria renal (NAKASHIMA et al., 2020).

Por fim, o estudo SPICE III (SHEHABI et al., 2019) foi o maior já realizado comparando a dexmedetomidina com a terapia usual para manutenção da sedação prolongada, envolvendo quatro mil pacientes. Os autores não identificaram diferenças quanto aos desfechos propostos, como mortalidade e delírio, entretanto a hipotensão arterial e a bradicardia foram mais frequentes nos pacientes tratados com dexmedetomidina. No entanto, vale atentar que a dexmedetomidina como realizada no estudo, de maneira isolada, foi insuficiente para promover a sedação almejada, necessitando muitas vezes de sedação suplementar com propofol (64%), midazolam (3%) ou ambos (7%). Com isto, essa maior incidência de bradicardia e hipotensão pode não ser inerente somente a dexmedetomidina, mas sim ao efeito sinérgico dos fármacos.

1.6 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

É notório que temos diversos estudos publicados na área médica sobre diferentes protocolos de sedação prolongada. Entretanto, apesar da importância destes estudos como formadores de condutas para médicos, os mesmos podem ser vistos como ideias novas para os pacientes veterinários, tomando-se alguns cuidados que serão discutidos nos parágrafos abaixo. Além disto, observarmos alguns dados interessantes no que tange a população destes estudos.

Todos os estudos citados trataram de uma população relativamente heterogênea, ou seja, pacientes de diversas classes, alguns sépticos, outros no pós-operatório de diversas cirurgias, outros politraumatizados e outros sedados para facilitar a ventilação mecânica. Entretanto, é válido ressaltar que foram realizadas em todos os estudos a ventilação mecânica, ou seja, todos estes pacientes foram ventilados mecanicamente, de maneiras distintas. Por exemplo, estudos dos anos 2000 e anteriores ventilavam os pacientes de maneira distinta aos estudos dos anos 2019, uma vez que as condutas frente a tratamentos para diversas complicações ao longo dos anos em terapia intensiva.

Outro ponto chave, é que entre os estudos a conduta de como era induzido a sedação era distinta de instituição para instituição, por exemplo, alguns estudos acabaram utilizando bolus dos fármacos enquanto outros não realizavam tal conduta. Observamos que grande parte dos estudos que encontraram efeitos depressores dos fármacos estudados são justamente os estudos que utilizavam bolus para a indução do coma. Entretanto, outros que encontraram tais efeitos depressores não utilizaram bolus, podendo tais efeitos serem devidos a população empregada.

Tendo em vista os efeitos adversos das infusões, mesmo com estudos afirmando que os fármacos são seguros e que não promovem grandes alterações, ressaltarmos que a monitoração constante do paciente quando utilizados tais protocolos é uma boa prática, sabendo-se que foi verificada depressão cardiovascular com todos os três fármacos discutidos. Vale atentar que nos estudos que foi visto depressão cardiovascular, caracterizada por hipotensão arterial, esta geralmente não apresentou diferenças entre os grupos, ou seja, possivelmente nestes estudos era algo inerente aquela população de pacientes frente a utilização de sedativos e não ao sedativo exclusivamente.

Outro ponto chave que devemos ressaltar é que foi notório que alguns estudos ao empregar a dexmedetomidina observaram uma redução significativa da frequência cardíaca. Este fato já foi verificado em medicina veterinária também, entretanto, o que acaba sendo novo e interessante é que em pacientes veterinários é bem relatado a fase de hipertensão ao empregarmos a dexmedetomidina (MORAN-MUÑOZ et al., 2017; PASCOE, 2015; QUIRÓS-CARMONA et al., 2017). Mas temos relatos também de quadros hipotensivos, chegando a atingir cerca de 55% dos pacientes submetidos a ovariectomia, quando empregada como medicação pré-anestésica, porém quando realizado em uma população que recebeu diversos tipos de medicação concomitantemente, sendo difícil afirmar qual é o real grau de incidência hipotensiva com a dexmedetomidina (MARTIN-FLORES et al., 2019), devendo-se portanto avaliar individualmente cada paciente.

Por fim, todos esses resultados são importantes para a medicina veterinária para termos noções de protocolos e condutas, mas ao transpassarmos estes resultados para a rotina em terapia intensiva veterinária devemos nos atentar as doses empregadas e a alguns efeitos dos fármacos. Como um exemplo clássico são os benzodiazepínicos, que em cães ao serem empregados de maneira isolada podem promover um estado de excitação paradoxal. Além disto, é interessante também ajustarmos a dose, como exemplo, podemos citar novamente o midazolam, cujas doses empregadas nos estudos ficaram entre 0,01 mg/kg/h e 0,08 mg/kg/h, doses muito baixas se compararmos ao já utilizado em estudos com cães, que foi em média $0,5 \pm 0,1$ mg/kg/h (ETHIER et al., 2008; REGALIN et al., 2017a).

1.7 ESTUDOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

Um dos primeiros estudos realizado neste sentido (ETHIER et al., 2008) comparou dois protocolos bem distintos de sedação prolongada em cães, um deles utilizando medetomidina

(1,0 $\mu\text{g/kg/h} \pm 0,4 \mu\text{g/kg/h}$) associada a morfina (0,6 $\text{mg/kg/h} \pm 0,6 \text{mg/kg/h}$) e um benzodiazepínico, diazepam ou midazolam (0,5 $\text{mg/kg/h} \pm 0,1 \text{mg/kg/h}$) e o outro utilizando propofol (2,5 $\text{mg/kg/h} \pm 1,3 \text{mg/kg/h}$) associado ao fentanil (18 $\mu\text{g/kg/h} \pm 2,5 \mu\text{g/kg/h}$) e um benzodiazepínico, diazepam ou midazolam (0,5 $\text{mg/kg/h} \pm 0,1 \mu\text{g/kg/h}$) durante 24 horas. Em todos os protocolos a taxa de infusão foi variada a fim de o animal permitir a permanência do traqueotubo e facilitar a ventilação ciclada a volume, com volume corrente de 15 mL/kg. Uma limitação do presente estudo foi que o benzodiazepínico (entre 0,3 mg/kg/h e 0,7 mg/kg/h) e os opioides (morfina: entre 0,4 mg/kg/ e 0,8 mg/kg/h ; fentanil: entre 10 $\mu\text{g/kg/h}$ e 20 $\mu\text{g/kg/h}$) foram administrados por infusão contínua (IC) inicialmente sem *bolus*, administrando-se o *bolus* (benzodiazepínico: 0,4 mg/kg ; morfina: 0,1 mg/kg ; fentanil: 2 $\mu\text{g/kg}$) somente se o paciente necessitasse de sedação ou analgesia. Se mesmo após a administração de ambos os *bolus* o paciente necessitasse de sedação adicional administrava-se medetomidina (0,5 $\mu\text{g/kg}$) ou propofol (1 mg/kg). Se o paciente necessitasse dois ou mais *bolus* de sedativos adicionais, iniciava-se a IC dos mesmos (medetomidina: entre 0,5 $\mu\text{g/kg/h}$ e 3 $\mu\text{g/kg/h}$; propofol entre 3 mg/kg/h e 10 mg/kg/h). O fato de não se iniciar administrando-se o *bolus* é uma limitação do estudo, tendo em vista que ao observar o número de *bolus* administrado de cada medicação, este valor foi igual ou superior ao número de animais no estudo, ou seja, alguns animais necessitaram de mais de um *bolus*.

Neste mesmo sentido de facilitar a ventilação, desta vez com ciclagem a pressão, com uma pressão inspiratória de 15 cmH_2O , outro estudo avaliou diferentes protocolos de sedação prolongada (REGALIN et al., 2017), utilizando em ambos os protocolos o propofol (18 mg/kg/h) como base para manter a sedação e diferindo somente os fármacos adjuvantes: cetamina (0,6 mg/kg/h) associada a morfina (0,26 mg/kg/h) em um grupo; e no outro midazolam (0,5 mg/kg/h) associado a fentanil (10 $\mu\text{g/kg/h}$). Entretanto, ao compararmos as doses empregadas neste estudo e no anterior (ETHIER et al., 2008), notamos que as doses deste estudo são doses mais elevadas. Não podemos comparar a profundidade de sedação em ambos os estudos, uma vez que eles utilizaram formas distintas de avaliar a sedação. Entretanto, em ambos os estudos foi possível a ventilação mecânica dos pacientes.

A sedação profunda não é desejada na maioria dos cenários em terapia intensiva, sendo planos superficiais de sedação já correlacionados a maiores tempos livre do ventilador, menor tempo de permanência na UTI e no ambiente hospitalar (ARAGÓN et al., 2019; DEVLIN et al., 2018). Com isto, os estudos citados anteriormente servem para termos noções de doses para empregarmos quando necessitamos de ventilação mecânica e sedações prolongadas mais

profundas, podendo tais doses serem demasiadamente elevadas quando queremos manter a função respiratória espontânea dos pacientes.

Além destes estudos, cujo objetivo dos protocolos era de manter o traqueotubo e ventilar os pacientes, outros pesquisadores estudaram a utilização de α -2 agonistas a fim de promover um estado de sedação mais superficial, podendo o paciente levantar a cabeça. A infusão contínua de dexmedetomidina ($1 \mu\text{g/kg/h}$) durante a anestesia de cães com propofol ou isoflurano por um período de 2 horas e após o encerramento da anestesia, a mesma foi mantida por mais 22 horas, totalizando 24 horas de infusão de dexmedetomidina, já foi avaliada em cães (LIN et al., 2008). Apesar de os autores encontrarem diferenças em diversos parâmetros avaliados entre os grupos no que tange a manutenção anestésica, no período pós-anestesia os dados obtidos foram escassos, obtendo como parâmetros somente a frequência cardíaca, respiratória e temperatura, sem nem mesmo avaliar o grau de sedação dos animais, afirmando somente durante a discussão do presente artigo que a sedação no período pós-operatório foi moderada, não trazendo também nenhuma escala ou como foi qualificado como moderada. Desta forma, não se pode inferir muito sobre a utilização da dexmedetomidina para sedação prolongada em cães, permanecendo portando com muitas incógnitas com relação a utilização deste agente na sedação de pacientes na UTI. Além disto, o estudo citado avaliou somente a dexmedetomidina, sem compará-la a nenhum fármaco.

Anos mais tarde, outro estudo avaliou duas doses de medetomidina, uma mistura racêmica contendo a forma ativa, a dexmedetomidina, sendo o objetivo do estudo comparar dois regimes de doses diferentes de medetomidina, $2 \mu\text{g/kg/h}$ e $4 \mu\text{g/kg/h}$ (LAMONT et al., 2012). As concentrações plasmáticas foram maiores no grupo de dose mais alta assim como os escores de sedação, sendo que em média durante o período avaliado, 8 horas, os animais segundo a escala utilizada permaneceram com uma sedação moderada, caracterizada por decúbito lateral, podendo levantar a cabeça quando estimulados, enquanto nos pacientes da dose mais conservadora, a sedação foi leve, com os animais atáxicos e permanecendo em decúbito esternal. Apesar de avaliar de maneira mais adequada as alterações cardiorrespiratórias e a sedação que a medetomidina pode causar, uma limitação do estudo foi também que a medetomidina não foi comparada a nenhum outro fármaco. Além disto, os autores trazem como uma limitação do estudo que um dos principais efeitos adversos dos α -2 agonistas são as alterações cardiovasculares, embora tenham sido avaliadas somente a pressão arterial invasiva e frequência cardíaca, sem poder inferir nada sobre alterações no valor de débito cardíaco, contratilidade ou resistência vascular.

Apesar dos estudos citados acima comparar diferentes medicações para a manutenção da sedação prolongada em cães, temos estudos que utilizaram tanto infusão contínua de propofol quanto de dexmedetomidina para manutenção anestésica em cães, como é o caso do próprio estudo do Lin et al (2008), que avaliou a IC de dexmedetomidina, associada a anestesia inalatória com isoflurano com o a anestesia com infusão contínua de propofol, também associada a IC de dexmedetomidina, por um período de 2 horas, observando que a dexmedetomidina quando utilizada em conjunto com o propofol, aumentou os valores de resistência vascular sistêmica, apresentou valores de débito cardíaco menores e menores valores de saturação venosa central também quando comparada a sua utilização com a anestesia inalatória com isoflurano. Vale ressaltar que as doses empregadas nesse estudo eram doses para manutenção anestésica, o que, como já discutido acima, podendo ser maiores do que paciente em UTI necessitam e trazerem consequências adversas para os pacientes.

Conforme os resultados expressos no estudo citado no paragrafo anterior, podemos citar outro estudo (PASCOE, 2015) que avaliou duas doses de dexmedetomidina (dose alta: 3 µg/kg/h Vs dose baixa: 0,5 µg/kg/h) em pacientes submetidos a anestesia geral inalatória com isoflurano, sendo a vaporização ajustada a fim de manter plano de anestesia nestes pacientes. Os resultados são similares entre os estudos, onde a dexmedetomidina promoveu quando comparado ao basal reduções na frequência cardíaca, aumento das pressões arteriais e índice de resistência vascular sistêmica, porém na dose baixa não promoveu alterações no débito cardíaco, enquanto em doses maiores reduziu o débito cardíaco bem como a oferta de oxigênio, podendo-se sugerir que a depressão hemodinâmica da dexmedetomidina é dose-dependente.

Com estes estudos citados, verificamos que ainda temos questões importantes a serem levantadas quando se idealiza um protocolo de sedação prolongada. Um dos primeiros pontos, são os efeitos adversos do protocolo escolhido e se teremos condições de contorná-los. Se o protocolo deprimir significativamente a ventilação, deveremos ter em mente que teremos que ventilar mecanicamente este paciente. Segundo ponto importante é o intuito deste protocolo de sedação, se iremos utilizar para ventilar mecanicamente o paciente ou somente para fornecimento de analgesia, sedação, monitoração invasiva ou administração de oxigenioterapia. Terceiro e último ponto, é que nestes estudos utilizando os α -2 agonistas somente um deles, o de Lamont et al (2012), foi o que avaliou melhor o perfil clínico, com variáveis de pressão arterial de maneira invasiva, lactato e hemogasometrias seriadas, por exemplo, da infusão de medetomidina, desta forma ainda restam vários questionamentos do perfil do α -2 agonista no âmbito da UTI em protocolos de sedação prolongada, em cães.

1.8 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Com a crescente demanda por condutas clínicas mais refinadas têm-se procurado a utilização de protocolos de sedação prolongada. Um dos intuitos de tal conduta é facilitar o manejo e monitoração de pacientes gravemente enfermos, tendo como exemplo casos de trauma torácico, onde é prudente monitorar o paciente de maneira mais cautelosa e invasiva, através da inserção de cateteres arteriais e venosos centrais. Ainda o controle mais adequado do processo doloroso, tendo como exemplos pacientes que sofreram trauma automobilístico e que apresentam múltiplas fraturas ou pacientes com queimaduras graves com perda da solução de continuidade da pele. Além disto, a sedação facilita alguns cuidados de enfermagem, como a limpeza de feridas de grande magnitude ou nos casos de manejo de drenos torácicos para diversos fins. Por fim, a sedação estará indicada quando o paciente necessitar de ventilação mecânica, a fim de permitir a permanência do tubo endotraqueal e evitar a assincronia com o ventilador. O tempo necessário da sedação irá depender de diversos fatores, no entanto, o período da admissão do paciente no âmbito da unidade de terapia intensiva (UTI) e as primeiras 24 horas neste ambiente são imprescindíveis para o melhor desfecho do caso, devendo-se, portanto, que os protocolos de sedação prolongada estejam incorporados na vivência clínica do médico veterinário e quando necessário seja empregada de maneira eficaz. Na medicina os protocolos de sedação prolongada são bem definidos, possuindo diversos estudos comparando diferentes protocolos e combinações no âmbito da UTI. Já na medicina veterinária há poucos estudos comparando protocolos, sendo que, grande parte destes utilizam como fármaco base para manutenção da sedação o propofol, além de utilizar técnicas de ventilação controlada, ciclada a pressão ou volume, mantendo, desta forma, a normocapnia. A necessidade de ventilação mecânica quando se utiliza propofol, devido a depressão respiratória causada pelo fármaco, demonstra ser um dos grandes limitantes da disseminação do uso de sedação prolongada nos pacientes veterinários, tendo em vista que nem todos os estabelecimentos irão dispor de aparelhos adequados para realizar a ventilação mecânica por um período prolongado. Além disto, nem todos os pacientes que irão passar por sedação prolongada irão necessitar da ventilação, sendo a ventilação mecânica até algumas vezes associadas com lesões pulmonares. Neste cenário, temos a dexmedetomidina, fármaco extremamente seletivo para receptores α -2 adrenérgicos e que com base em alguns estudos em UTI's humanas, já foi verificado menores tempos de permanência na ventilação mecânica quando essa é empregada em comparação ao propofol. Na medicina veterinária o uso de dexmedetomidina para a sedação prolongada na UTI é ainda pouco explorada, possuindo em sua grande maioria estudos com a medetomidina,

uma mistura racêmica, com resultados promissores, porém, sem comparações ao padrão utilizado atualmente, o propofol.

1.9 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é avaliar o propofol ou a dexmedetomidina, ambos associados com midazolam e morfina, em infusão contínua por 24 horas a fim de promover sedação leve caracterizada por ausência de movimento espontâneo do paciente e manutenção da função respiratória espontânea, fazendo com que não seja necessário o emprego da ventilação mecânica, permitindo monitoração invasiva e administração de oxigenioterapia via sonda nasal. Além disto, avaliar possíveis complicações causadas pelos protocolos em relação ao sistema renal e cardiovascular.

1.10 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar os parâmetros relacionados a oxigenação, ventilação, hemodinâmica, perfusão, ecocardiografia e perfil renal das infusões de dexmedetomidina ou propofol, ambas associadas a morfina e midazolam, por um período de 24 horas em cães, buscando as alterações e características de cada uma destas associações em pacientes submetidos a sedação prolongada. Objetiva-se ainda, a caracterização dos efeitos de cada uma das associações farmacológicas, para prever os efeitos da sua administração e sugerir cuidados ao empregá-las, bem como possíveis indicações, contraindicações ou limitações.

1.11 HIPÓTESES

Em ambos os tratamentos a sedação ofertada será similar, indicando que a escolha do protocolo para cada caso basear-se-á nas características hemodinâmicas e respiratórias relacionadas a cada fármaco.

A dexmedetomidina irá manter os pacientes respirando de maneira espontânea, mantendo mesmo assim as variáveis de função ventilatória e de oxigenação arterial adequadas, porém com maior depressão hemodinâmica.

Já na sedação tendo como base o propofol, os pacientes irão manter-se respirando de maneira espontânea, mas a depressão respiratória será evidente, além disso, o perfil hemodinâmico será mais estável.

Apesar do perfil hemodinâmico ser grandemente afetado nos pacientes que receberem dexmedetomidina e levemente afetado nos que receberem propofol, em ambos os tratamentos este impacto hemodinâmico não irá implicar em alterações no metabolismo celular não gerando alterações nas variáveis perfusionais.

Ambos os protocolos, não apresentarão impacto negativo sob o sistema renal dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AKEJU, O. et al. Dexmedetomidine promotes biomimetic non-rapid eye movement stage 3 sleep in humans: A pilot study. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 1, p. 69–78, 2018.
- ARAGÓN, R. E. et al. Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2019.
- ARONOW, W. S. Hypertension and left ventricular hypertrophy. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 15, p. 5–8, 2017.
- ATKINS, P. M. et al. Characteristics and outcomes of patients who self-extubate from ventilatory support: A case-control study. **Chest**, v. 112, n. 5, p. 1317–1323, 1997.
- BARR, J. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 41, p. 263–306, 2013.
- BAZUAYE, E. A. et al. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. **Thorax**, v. 47, p. 609–611, 1992.
- BELEW, A. M.; BARLETT, T.; BROWN, S. A. Evaluation of the white-coat effect in cats. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 2, p. 134–142, 1999.
- BELLEVILLE, J. P. et al. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans I: Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. **Anesthesiology**, v. 77, p. 1125–1133, 1992.
- BENKEN, S. et al. Hemodynamic Effects of Propofol and Dexmedetomidine in Septic Patients Without Shock. **Annals of Pharmacotherapy**, 2019.
- BORLAUG, B. A. et al. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 16, p. 1570–1577, 2007.
- BOROW, K. M. et al. Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans. Normal values and sensitivity to inotropic state. **The American Journal of Cardiology**, v. 50, n. 6, p. 1301–1308, 1982.
- BOUDOULAS, H.; RITTGERS, S. E.; LEWIS, R. P. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. Implications for myocardial perfusion. **Circulation**, v. 58, n. 4 II, p. 164–169, 1978.
- BOUILLON, J. et al. Effects of dexmedetomidine on glucose homeostasis in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 4, p. 344–349, 2020.
- BRAGG, R. F. et al. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. **Javma**, v. 246, n. Jan 15, p. 212–215, 2015.
- CAMPS, A. S. et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 11, p. 3612–3619, 2000.
- CANTY, D. J. et al. The impact on cardiac diagnosis and mortality of focused transthoracic echocardiography in hip fracture surgery patients with increased risk of cardiac disease: A retrospective cohort study. **Anaesthesia**, v. 67, n. 11, p. 1202–1209, 2012.

- CARRASCO, G. et al. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients; A cost-benefit analysis. **Chest**, v. 103, n. 2, p. 557–564, 1993.
- CHANG, Y. F. et al. Comparison of dexmedetomidine versus propofol on hemodynamics in surgical critically ill patients. **Journal of Surgical Research**, v. 228, p. 194–200, 2018.
- CHEN, Z. et al. Effects of dexmedetomidine administered for postoperative analgesia on sleep quality in patients undergoing abdominal hysterectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 36, p. 118–122, 2017.
- CHEW, M. S. Haemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill : A Review. **Cardiology Research and Practice**, v. 2012, p. 1–7, 2012.
- CHUICH, T. et al. Perioperative Sedation in Mechanically Ventilated Cardiac Surgery Patients With Dexmedetomidine-Based Versus Propofol-Based Regimens. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 1, p. 5–12, 2019.
- CHUNG, C. S.; KARAMANOGLU, M.; KOVÁCS, S. J. Duration of diastole and its phases as a function of heart rate during supine bicycle exercise. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, n. 5 56-5, p. 2003–2008, 2004.
- CONTI-PATARA, A. et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 409–418, 2012.
- COURTOIS, M. et al. Factors Related to End-Systolic Volume Are Important Determinants of Peak Early Diastolic Transmitral Flow Velocity. **Circulation**, v. 85, p. 1132–1139, 1992.
- DE BACKER, D. Detailing the cardiovascular profile in shock patients. **Critical Care**, v. 21, n. Suppl 3, 2017.
- DEVLIN, J. W. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. **Critical care medicine**, v. 46, n. 9, p. e825–e873, 2018.
- DU, W. et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. **Journal of Critical Care**, v. 28, n. 6, p. 1110.e1-1110.e5, 2013.
- DUBOIS, M. J. et al. Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 8, p. 1297–1304, 2001.
- DUNN, J. O. . et al. Physiology of oxygen transport. **British Journal of Anaesthesia**, v. 16, n. 10, p. 341–348, 2016.
- DUNPHY, E. D. et al. Comparison of unilateral versus bilateral nasal catheters for oxygen administration in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 4, p. 245–251, 2002.
- EPSTEIN, J.; BRESLOW, M. J. The Stress Response of Critical Illness. **Critical Care Clinics**, v. 15, n. 1, p. 17–33, 1999.
- ERDMAN, M. J. et al. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 7, p. 1696–1702, 2014.

ERTLER, R. A. G. et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **BUMC Proceedings**, v. 14, p. 13–21, 1999.

ETHIER, M. R. et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1351–1359, 2008.

FAGERHOLM, V.; HAAPARANTA, M.; SCHEININ, M. A 2-Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 108, n. 6, p. 365–370, 2011.

FENG, M. et al. Transthoracic echocardiography and mortality in sepsis: analysis of the MIMIC-III database. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 884–892, 2018.

FERNÁNDEZ-PARRA, R. et al. Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. **Research in Veterinary Science**, v. 141, n. June, p. 129–137, 2021.

FIGUEIREDO, L. F. P. DE; SILVA, E.; CORRÊA, T. D. Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 2, p. 84, 2008.

FINCKE, R. et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 2, p. 340–348, 2004.

FLACHSKAMPF, F. A. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 8, n. 9, p. 1071–1093, 2015.

FLATO, U. A. P. et al. Ecocardiografia à beira do leito em terapia intensiva: uma realidade ou um sonho distante? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 21, n. 4, p. 437–445, 2009.

FRASER, G. L. et al. The Frequency and Cost of Patient-Initiated Device Removal in the ICU. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2001a.

FRASER, G. L. et al. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2001b.

GIOVANNITTI, J. A.; THOMS, S. M.; CRAWFORD, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. **Anesthesia Progress**, v. 62, n. 1, p. 31–38, 2015.

GÖRGES, M. et al. Effects of Dexmedetomidine on Blood Glucose and Serum Potassium Levels in Children Undergoing General Anesthesia: A Secondary Analysis of Safety Endpoints During a Randomized Controlled Trial. **Anesthesia and analgesia**, v. 129, n. 4, p. 1093–1099, 2019.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 5, p. 175–188, 1998.

GRODIN, J. L. et al. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 17, p. 689–696, 2015.

HALL, R. I. et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. **Chest**, v. 119, n. 4, p. 1151–1159, 2001.

HAMZAOUI, O.; TEBOUL, J. L. Importance of diastolic arterial pressure in septic shock: PRO. **Journal of Critical Care**, v. 51, p. 238–240, 2019.

HASKINS, S. et al. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p. 156–161, 2005.

HEIBERG, J. et al. Focused echocardiography: a systematic review of diagnostic and clinical decision-making in anaesthesia and critical care. **Anaesthesia**, v. 71, n. 9, p. 1091–1100, 2016.

HERR, D. L.; SUM-PING, S. T. J.; ENGLAND, M. ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine- Based Versus Propofol-Based Sedation Regimens. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, n. 5, p. 576–584, 2003.

HOPPER, K. **Basic mechanical ventilation**. Second Edi ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2014.

HSU, Y. W. et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I - Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. **Anesthesiology**, v. 101, n. 5, p. 1066–1076, 2004.

HUGHES, C. G.; MCGRANE, S.; PANDHARIPANDE, P. P. Sedation in the intensive care setting. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 4, p. 218–229, 2012.

JACOBI, J. et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. v. 30, n. 1, p. 119–141, 2002.

JAKON, S. T. et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 11, p. 1151–1160, 2012.

KAHAN, T.; BERGFELDT, L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Its arrhythmogenic potential. **Heart**, v. 91, n. 2, p. 250–256, 2005.

KANJI, H. D. et al. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 5, p. 700–705, 2014.

KELLIHAN, H. B. et al. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 282–292, 2015.

KOHEN, C. J. et al. Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration, base deficit, pH, and anion gap in canine and feline emergency patients. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 1, p. 54–61, 2018.

LAMONT, L. A. et al. Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 4, p. 308–316, 2012.

LANCELLOTTI, P. Grading aortic stenosis severity when the flow modifies the gradientvalve area correlation. **Cardiovascular diagnosis and therapy**, v. 2, n. 1, p. 6–9, 2012.

LARSEN, J. R. et al. Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: A transthoracic echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 183–188, 2007.

LEE, K. et al. Assessment of dexmedetomidine effects on left ventricular function using pressure–volume loops in rats. **Journal of Anesthesia**, v. 31, n. 1, p. 18–24, 2017.

- LIN, G.-Y. et al. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 2, p. 141–153, 2008.
- LIU, L. et al. Effects of propofol on respiratory drive and patient-ventilator synchrony during pressure support ventilation in postoperative patients: A prospective study. **Chinese Medical Journal**, v. 130, n. 10, p. 1155–1160, 2017.
- LU, W. et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. **Medicine**, v. 96, n. 23, p. 1–5, 2017.
- LUCINA, S. B.; SARRAFF-LOPES, A. P.; SOUSA, M. G. Use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE) in the veterinary emergency room. **Ciência Rural**, v. 47, n. 12, 2017.
- MAGDER, S. Right Atrial Pressure in the Critically Ill: How to Measure, What Is the Value, What Are the Limitations? **Chest**, v. 151, n. 4, p. 908–916, 2017.
- MALLAT, J. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock A prospective observational study. **European Journal of Anesthesiology**, v. 31, p. 371–380, 2014.
- MARTIN-FLORES, M. et al. Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 255, n. 2, p. 193–199, 2019.
- MCLEAN, A. S. Echocardiography in shock management. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2016.
- MIKI, S. et al. Dependence of Doppler echocardiographic transmitral early peak velocity on left ventricular systolic function in coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 67, n. 6, p. 470–478, 1991.
- MILLER, A.; MANDEVILLE, J. Predicting and measuring fluid responsiveness with echocardiography. **Echo Research and Practice**, v. 3, n. 2, p. G1–G12, 2016.
- MION, L. C. et al. Patient-initiated device removal in intensive care units: A national prevalence study. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 12, p. 2714–2720, 2007.
- MORAN-MUÑOZ, R. et al. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, v. 58, n. 7, p. 729–734, 2017.
- MORELLI, A. et al. The effect of propofol and dexmedetomidine sedation on norepinephrine requirements in septic shock patients: A crossover trial. **Critical Care Medicine**, v. 47, n. 2, p. E89–E95, 2019.
- NIEUWENHUIJS, D. et al. Respiratory Sites of Action of Propofol. **Anesthesiology**, v. 95, n. 4, p. 889–895, 2001.
- NOORANI, M. et al. Critical Oxygen Delivery in Conscious Humans Is Less than 7.3 ml. **Anesthesiology**, v. 92, n. 2, p. 407–413, 2000.
- O'REILLY NUGENT, A. et al. Measurement of oxygen concentration delivered via nasal cannulae by tracheal sampling. **Respirology**, v. 19, n. 4, p. 538–543, 2014.

- OH, C. S. et al. Impact of effect-site concentration of propofol on cardiac systolic function assessed by tissue Doppler imaging. **Journal of International Medical Research**, v. 44, n. 3, p. 453–461, 2016.
- OSPINA-TASCO, G. A. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock ? **Intensive Care Medicine**, v. 42, p. 211–221, 2016.
- OSPINA-TASCÓN, G. A. et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. 2013.
- PANDHARIPANDE, P. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 65, n. 1, p. 34–41, 2008.
- PANDHARIPANDE, P. P. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 22, p. 2644–2653, 2007.
- PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 360–368, 2015.
- PHILIPP, M.; BREDE, M.; HEIN, L. Physiological significance of $\alpha 2$ -adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 283, n. 2 52-2, p. 287–295, 2002.
- PSAROLOGAKIS, C. et al. Effects of Dexmedetomidine on Sleep Quality in Critically Ill Patients: A pilot Study. **Anesthesiology**, v. 121, p. 801–807, 2014.
- QUIMBY, J. M.; SMITH, M. L.; LUNN, K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 733–737, 2011.
- QUINONES, M. A.; GAASCH, W. H.; ALEXANDER, J. K. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. **Circulation**, v. 53, n. 2, p. 293–302, 1976.
- QUIRÓS-CARMONA, S. et al. A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 2, p. 228–236, 2017.
- REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 5, p. 1215–1224, 2017a.
- REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 5, p. 1215–1224, 2017b.
- RESTITUTTI, F. et al. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 481–485, 2012.
- RIKER, R. R. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients A

randomized trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 301, n. 5, p. 489–499, 2009.

RIZZELLO, V. Moderate gradient severe aortic stenosis: diagnosis, prognosis and therapy. **European Heart Journal Supplements**, v. 23, n. Supplement_E, p. E133–E137, 2021.

ROMERO-BERMEJO, F. J. et al. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. **current Cardiology Reviews**, v. 7, p. 146–156, 2011.

ROSENSTEIN, P. G.; TENNENT-BROWN, B. S.; HUGHES, D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 2, p. 85–105, 2018.

ROUSSOS, C.; KOUTSOUKOU, A. Respiratory failure. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 3–14, 2003.

RUOKONEN, E. et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 2, p. 282–290, 2009.

SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 653–658, 2010.

SANCHEZ-IZQUIERDO-RIERA, J. A. et al. Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, n. 6, p. 1219–1224, 1998.

SCHOBER, K. E.; LUIS FUENTES, V. L. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 9, p. 1447–1454, 2001.

SERRES, F. J. et al. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 11, p. 1772–1778, 2006.

SHEHABI, Y. et al. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: Sedative and cardiovascular effects. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 12, p. 2188–2196, 2004.

SHEHABI, Y. et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 26, p. 2506–2517, 2019.

SRIVASTAVA, V. K. et al. Comparison of dexmedetomidine, Propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. GC04–GC07, 2014.

TOSSAVAINEN, E. et al. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 14, n. 9, p. 890–897, 2013.

VASCHETTO, R. et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 1, p. 74–82, 2014.

VENN, R. M.; HELL, J.; GROUNDS, R. M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. **Critical Care**, v. 4, n. 5, p. 302–308, 2000.

VENN, R. M.; NEWMAN, P. J.; GROUNDS, R. M. A phase II study to evaluate the efficacy

of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 2, p. 201–207, 2003.

VINCENT, J.; BACKER, D. D. E. Oxygen uptake / oxygen supply dependency : Fact or fiction ? **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 39, p. 229–237, 1995.

WAIKAR, S. S.; BONVENTRE, J. V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 3, p. 672–679, 2009.

WALTON, R. A. L.; HANSEN, B. D. Venous oxygen saturation in critical illness. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 5, p. 387–397, 2018.

WANG, Y. C.; HUANG, C. H.; TU, Y. K. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Artery Acceleration Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 31, n. 2, p. 201- 210.e3, 2018.

WEINBROUM, A. A. et al. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. **Intensive Care Medicine**, v. 23, n. 12, p. 1258–1263, 1997.

YANG, H. S. et al. Impact of propofol anesthesia induction on cardiac function in low-risk patients as measured by intraoperative Doppler tissue imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 7, p. 727–735, 2013.

YARED, K. et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 24, n. 6, p. 687–692, 2011.

ZHOU, Y. et al. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. **Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 1–9, 2014.

2 CAPÍTULO 2: AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA, HEMOGASOMETRICA E PERFUSIONAL DE DOIS PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO PROLONGADA COM PROPOFOL OU DEXMEDETOMIDINA EM CÃES

2.1 RESUMO

Objetivou-se comparar a sedação prolongada, a fim de inibir a movimentação espontânea, com dexmedetomidina ou propofol em cães, durante 24 horas. Foram utilizados 18 cães, machos, sem raça definida, com peso médio e desvio padrão no grupo dexmedetomidina (GD) de $13,5 \pm 7,9$ e no grupo propofol (GP) de $10,4 \pm 4,2$, comprovadamente hígidos, sendo anestesiados com propofol, dose-efeito, e mantidos com isoflurano 2V% para instrumentação, como inserção de cateter venoso central e arterial, com isso a anestesia geral inalatória dose-efeito afim de os pacientes permanecerem com reflexo palpebral medial presente e globo ocular rotacionado. Após uma hora da indução anestésica, foram coletados os dados basais e os pacientes acordados. Após 15 minutos de os pacientes estarem acordados, administrou-se morfina (0,5 mg/kg) pela via intramuscular, aguardando-se mais 15 minutos para a indução da sedação prolongada, alocando os pacientes em 2 grupos distintos: GD que receberam dexmedetomidina (2,5 µg/kg) pela via intravenosa (GD); ou GP, que receberam propofol (2 mg/kg) pela via intravenosa. Em ambos os grupos foi administrado durante a indução midazolam 0,5 mg/kg, também pela via intravenosa. Ato contínuo os pacientes foram mantidos na infusão com doses as doses: de 1,5 µg/kg/h de dexmedetomidina; 0,05 mg/kg/min de propofol; 0,3 mg/kg/min; 0,5 mg/kg/h de midazolam. A monitorização foi realizada continuamente com monitor multiparamétrico, ecocardiografia e hemogasometria seriadas. Quando o gás carbônico no sangue arterial se apresentasse maior que 70 mmHg, os pacientes eram intubados e ventilados mecanicamente. Foi realizado teste de t para comparação entre os grupos, análise de Kaplan-Meier e teste de Fisher para a probabilidade de resgate ventilatório, sendo realizado a média global do momento basal e do momento de sedação, com avaliações a cada hora, e feita a comparação entre estes momentos de cada grupo. Na média global, a frequência cardíaca foi 47% menor no GD quando comparado ao GP, gerando um débito cardíaco 33% menor. A oferta de oxigênio aos tecidos foi menor em 28% no GD, levando a uma redução de 15% nos valores de saturação venosa central e um aumento de 81% na diferença venosa-arterial de gás carbônico neste grupo. A pressão arterial sistólica, diastólica, média, pressão venosa central e índice de resistência vascular sistêmica foram maiores no GD em relação ao GP (6%, 10%, 2,6%, 100%

e 58%, respectivamente). Houve uma maior probabilidade de receber suporte ventilatório no GP quando comparado ao GD (45% Vs 22%). Os valores de frequência respiratória foram 27% maiores no GD em relação ao GP, enquanto os valores de pressão parcial de dióxido de carbono foram 7% maiores no GP. Conclui-se que a dexmedetomidina promove uma maior depressão hemodinâmica quando comparado ao propofol, enquanto o propofol promove uma maior depressão ventilatória, sendo isto inerente a medicação, devendo-se portanto prezar em que alteração em determinado sistema orgânica será menos prejudicial ao paciente.

Palavras chave: Coma induzido; Unidade de Terapia intensiva; alfa dois agonista; propofol; dexmedetomidina.

2.2 ABSTRACT

The objective was to compare prolonged sedation, in order to inhibit spontaneous movement, with dexmedetomidine or propofol in dogs, for 24 hours. Eighteen male dogs, mixed breed, with mean weight and standard deviation in the dexmedetomidine group (DG) of $13,5 \pm 7,9$ and in the propofol group (PG) of $10,4 \pm 4,2$, demonstrably healthy, were anesthetized with propofol, dose-effect, and maintained with 2V% isoflurane to instrumentation, such as insertion of a central venous and arterial catheter, with this the dose-effect general inhalational anesthesia so that patients remain with the medial palpebral reflex present and the eyeball rotated. One hour after anesthetic induction, baseline data, and awake patients were collected. After 15 minutes of the patients being awake, morphine (0.5 mg/kg) was administered intramuscularly, waiting another 15 minutes for the induction of prolonged sedation, allocating patients into two different groups: DG who received dexmedetomidine (2.5 µg/kg) intravenously; or GP, who received propofol (2 mg/kg) intravenously. In both groups, intravenously, midazolam 0.5 mg/kg was administered during induction. Patients were maintained on continuous infusion with doses of: 1.5 µg/kg/h of dexmedetomidine; 0.05 mg/kg/min propofol; 0.3 mg/kg/min; 0.5 mg/kg/h of midazolam. Monitoring was performed continuously with a multiparametric monitor, echocardiography, and serial blood gas analysis. Patients were intubated and mechanically ventilated when carbon dioxide in arterial blood was greater than 70 mmHg. A T-test was performed to compare the groups, Kaplan-Meier analysis and Fisher's test for the probability of ventilatory rescue, with the global mean of the baseline time and the time of sedation being performed, with hourly assessments, and the comparison between these

moments of each group. On the global average, the heart rate was 47% lower in the DG compared to the PG, generating a cardiac output 33% lower. Tissue oxygen delivery was 28% lower in the DG, leading to a 15% reduction in central venous saturation values and an 81% increase in this group's venous-arterial carbon dioxide difference. Systolic, diastolic, mean, central venous pressure, and systemic vascular resistance index were higher in the DG compared to the PG (6%, 10%, 2.6%, 100%, and 58%, respectively). There was a greater probability of receiving ventilatory support in PG compared to DG (45% vs 22%). The respiratory rate values were 27% higher in the DG compared to the , while the carbon dioxide partial pressure values were 7% higher in the PG. It is concluded that dexmedetomidine promotes more significant hemodynamic depression when compared to propofol. Ventilatory depression, which is inherent to the medication. Therefore care should be taken that the alteration in a given organic system will be less harmful to the patient.

Keywords: Induced coma; Intensive care unit; alpha two agonist ; propofol ; dexmedetomidine.

2.3 INTRODUÇÃO

Na medicina veterinária, a ansiedade e o estresse em ambientes hospitalares já está bem documentada, sendo estes fatores condições que podem afetar negativamente o desfecho de paciente criticamente enfermos (BELEW; BARLETT; BROWN, 1999; QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011; BRAGG et al., 2015;). A remoção de dispositivos médicos no ambiente de terapia intensiva é frequente (ATKINS et al., 1997; FRASER et al., 2001; MION et al., 2007), podendo estas estatísticas ser ainda maiores na medicina veterinária, uma vez que os animais são pacientes não verbais e muitas vezes não se mostram cooperativos. Com isto, temos algumas indicações de sedação prolongada na medicina, sendo estas: prevenir assincronias quando em ventilação mecânica, reduzir a ansiedade e a agitação, bem como evitar que o paciente remova dispositivos de monitorização (BARR et al., 2013; DEVLIN et al., 2018; JACOBI et al., 2002).

Os protocolos de sedação devem ser seguros, tanto do ponto de vista cardiovascular quanto ventilatório, uma vez que serão utilizados em doentes críticos, que muitas vezes não possuem ou já esgotaram todas os mecanismos e respostas compensatórios. Na medicina veterinária em cães temos dois estudos avaliando protocolos de sedação a fim de permitir a

ventilação mecânica, onde o primeiro deles comparou a medetomidina ($1 \pm 0,4 \mu\text{g/kg/h}$) com o propofol ($2,5 \pm 1,3 \text{ mg/kg/h}$), ambos associados a diazepam ou midazolam ($0,5 \pm 0,1 \text{ mg/kg/h}$) e fentanil ($18 \mu\text{g/kg/h}$) ou morfina ($0,6 \text{ mg/kg/h}$) (ETHIER et al., 2008), e o outro comparou diferentes adjuvantes, cetamina ($0,6 \text{ mg/kg/h}$) e morfina ($4,4 \mu\text{g/kg/min}$) ou midazolam ($0,5 \text{ mg/kg/h}$) e fentanil ($10 \mu\text{g/kg/h}$), tendo como base sempre o propofol (REGALIN et al., 2017). É interessante observarmos que a finalidade foi de ventilar mecanicamente estes pacientes, podendo isto estar atrelado as doses altas empregadas dos fármacos nos estudos citados, como por exemplo, no primeiro a dose de fentanil foi de $18 \mu\text{g/kg/h}$ (ETHIER et al., 2008) e no segundo a dose de propofol foi de 18 mg/kg/h (REGALIN et al., 2017), podendo-se pensar que estes pacientes estavam em planos profundos de sedação, similar a uma anestesia geral. Alguns estudos recentes mostram que planos de sedação profundos não são vantajosos para os pacientes, uma vez que planos leves de sedação se relacionam a menores tempos de permanência no ventilador, menor tempo de UTI e hospitalar (ARAGÓN et al., 2019; DEVLIN et al., 2018).

Neste sentido, de que quanto menos sedativos e quanto menor o grau de sedação menor o tempo de UTI, alguns autores (LIN et al., 2008) descreveram a infusão de dexmedetomidina ($1 \mu\text{g/kg/h}$) em cães durante 2 horas de anestesia, sendo a infusão continuada por mais 22 horas após o término da anestesia, avaliando somente as variáveis de frequência cardíaca, frequência respiratória e de temperatura, a fim de verificar a viabilidade da sedação e possíveis efeitos deletérios. No entanto, foi deixado muitas variáveis e possíveis alterações de lado, uma vez que diversos parâmetros não foram avaliados, como a hemogasometria, o lactato e/ou os valores de pressão arterial. Anos mais tarde, outros autores (LAMONT et al., 2012) estudaram a medetomidina para obter uma sedação leve durante oito horas, em duas taxas distintas (2 ou $4 \mu\text{g/kg/h}$), entretanto, apesar dos autores avaliarem lactato e pressão arterial invasiva, não avaliaram as alterações hemodinâmicas de maneira completa, como débito cardíaco e resistência vascular.

Com o exposto, o objetivo deste estudo é comparar dois protocolos de sedação prolongada em cães, utilizando como base a dexmedetomidina ou o propofol, ambos associados a morfina e midazolam, propiciando sedação leve e imobilidade, mantendo a ventilação espontânea, sem que os pacientes apresentem movimentos para retirada de sondas e/ ou dispositivos de monitorização. A hipótese principal é que a dexmedetomidina irá promover alterações marcantes na hemodinâmica, reduzindo os valores de índice cardíaco, frequência cardíaca e aumentando a resistência vascular sistêmica, enquanto o propofol irá promover depressão respiratória profunda, promovendo aumento nos valores de dióxido de carbono no

sangue arterial, redução dos valores de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e nos valores de frequência respiratória.

2.4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido ao comitê de ética da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), sendo aprovado sob o número: 1220070519. Os tutores foram informados sobre o estudo e a sua finalidade e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. No dia do estudo os animais foram submetidos a jejum sólido de 8 horas. Foram utilizados 18 cães, machos, hígidos conforme exames hematológicos, bioquímicos (alanino amino-transferase, fosfatase alcalina, albumina sérica, proteína sérica total, gama glutamil-transferase, ureia e creatinina) e ecocardiografia completa. Os pacientes que apresentavam alterações nos parâmetros acima descritos, não foram utilizados no presente estudo.

No dia do estudo, os pacientes tiveram a veia cefálica cateterizada, com cateter 20G, e receberam propofol, dose-efeito, até que os mesmos perdessem o reflexo palpebral medial e o globo ocular estivesse rotacionado, permitindo a intubação endotraqueal. Com o paciente intubado, foi então conectado ao sistema circular valvular com reinalação parcial de gases administrando-se oxigênio, com uma fração inspirada de 100% e fluxo de gases frescos de 50 ml/kg/min além da administração de isoflurano a 2 V%, mensurado por meio do analisador de gases (E-CAiOVX, Carescape B650; GE Healthcare, Helsinki, Finland). Com isto iniciou-se o período de paramentação. Neste momento foi realizada a cateterização da artéria podal dorsal com cateter 22G. Foi introduzido na veia jugular externa o cateter venoso central 5Fr por meio da técnica de Seldinger, sendo o correto posicionamento na entrada do átrio direito confirmado pelo traçado de onda característico, sendo fixado na pele com o auxílio de fio nylon e de bandagens. Além disto, os animais tiveram a vesícula urinária sondada com sonda uretral de tamanho adequado e a bexiga esvaziada. Após todos estes procedimentos a fase de paramentação foi concluída, reduzindo-se a vaporização do isoflurano até que o paciente estivesse em plano superficial de anestesia, caracterizado como o globo ocular rotacionado e com reflexo palpebral medial presente, mantendo-se a vaporização neste valor, podendo ajustá-la em $\pm 0,2$ V%. Aguardou-se então até 1 hora do momento da indução anestésica com propofol, aferindo-se desta forma, o primeiro momento (Basal). Após isto interrompeu-se a anestesia inalatória, extubando os animais, permanecendo em ambiente tranquilo. Ao fim de 15 minutos após a extubação foi administrado morfina, na dose de 0,5 mg/kg pela via intramuscular e aguardado mais 15 minutos. Após este tempo, foi administrado o *bolus* do midazolam na dose

de 0,5 mg/kg pela via IV e os cães foram alocados em 2 grupos distintos (n = 9 cada): GD, que recebeu *bolus* de dexmedetomidina pela via intravenosa (IV), na dose de 2,5 µg/kg, durante 5 minutos; GP (n = 9), que recebeu *bolus* de propofol pela via IV, na dose de 2 mg/kg, durante 2 minutos. Ato contínuo foi iniciado a infusão contínua (IC) dos respectivos tratamentos: no GD administrou-se infusão contínua (IC) de dexmedetomidina na dose de 1,5 µg/kg/h; no GP administrou-se IC de propofol na dose de 0,05 mg/kg/min. Além destes tratamentos, em ambos os grupos foi administrado também midazolam, na taxa de 0,5 mg/kg/h, e morfina, na taxa de 0,3 mg/kg/h. O início das infusões foi simultâneo, onde o propofol ou a dexmedetomidina foram administrados em uma seringa e na outra seringa administrou-se midazolam e morfina, ambos com o auxílio de bomba de infusão de seringa. A diluição da dexmedetomidina, midazolam e morfina foram realizadas no dia do estudo, sendo diluídas em 60 ml de solução salina o volume dos fármacos necessários para administrá-los por 12 horas, sendo, portanto, a vazão da bomba programada para 5 mL/h. O propofol foi utilizado puro, sem diluir o mesmo. O tempo total de administração das infusões foi de 24 horas. O avaliador não foi cego aos tratamentos. O volume total de fluido infundido no paciente foi de 1 mL/kg/h.

Desta forma, iniciou-se o protocolo de sedação prolongada, em que o primeiro momento de avaliação após iniciada a sedação prolongada foi após 15 minutos do início (M15) e os momentos subsequentes em intervalos de 1 hora, até completar 24 horas do início da IC (T1, T2, T3...). Além disso, todos os animais foram suplementados com oxigênio a 100% via cateter nasal unilateral, com um fluxo 100 ml/kg/min desde o início da sedação prolongada, permanecendo suplementados por um período total de 24 horas. A fim de simular uma situação real de UTI e para o conforto dos pacientes, os mesmos foram mantidos em ambiente com temperatura controlada (entre 20°C e 25 °C) e aquecimento ativo com o auxílio de colchão térmico. Além disto, foram mantidos em decúbito lateral esquerdo ou direito, em uma superfície com colchão infantil, e realizada a troca de decúbito a cada 6 horas, além da utilização de colírio lubrificante para os olhos.

Em todos os momentos de avaliação, foram aferidos os seguintes parâmetros, utilizando-se um monitor multiparamétrico (Carescape B650, GE Healthcare, Helsinki, Finland): frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), por meio do eletrocardiograma na derivação DII; pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), em mmHg, por meio do acoplamento do cateter inserido na artéria podal dorsal com o transdutor de pressão, sendo o zero ajustado ao nível do manúbrio; pressão venosa central (PVC), por meio da conexão da saída do cateter venoso central com o transdutor de pressão, sendo o zero ajustado ao nível do manúbrio; frequência respiratória (f),

em movimentos por minutos (mpm), por meio da visualização da movimentação do gradil costal; temperatura corpórea retal (TC) por meio de termômetro digital; saturação periférica de oxigênio (SpO₂) com o auxílio do sensor de pulso oximetria conectado a língua do paciente.

No momento basal, M15, T1 e em todos os tempos pares (T2, T4...), além dos parâmetros descritos acima, foi realizada a coleta de 0,7 ml de sangue do acesso venoso central e arterial para a aferição da hemogasometria em seringa de heparina sódica, após a retirada de 1 mL de sangue dos acessos como descarte. Na hemogasometria arterial foi aferido: potencial hidrogênionico (pH); pressão parcial de oxigênio (PO₂) em mmHg; pressão parcial de gás carbônico (PCO₂) em mmHg; bicarbonato (HCO₃) em mmol/L; saturação arterial de oxigênio (SO₂) em %; déficit ou excesso de bases (DB) em mmol/L; concentração sérica de sódio (Na) em mmol/L; concentração sérica de potássio (K) em mmol/L; concentração sérica de cloro (Cl) em mmol/L; ânion GAP (AG) em mmol/L; e osmolaridade (Osm) em mmOsm/kg. Na hemogasometria venosa central, foram mensurados os mesmos parâmetros, porém só foi avaliado no estudo o valor de saturação venosa central (SvO₂) em %.

Além disto, no momento basal, T1, T6, T12 e T24 realizou-se a coleta de 3 ml de sangue do acesso venoso central em tubo de fluoreto de para análise laboratorial de lactato sérico, creatinina e glicose. A cada 6 horas, a bexiga urinária era esvaziada e o valor computado, onde ao final das 24 horas, obtivemos o valor de débito urinário (DU) durante estas 24 horas. Ao final das 24 horas, foram coletados 10 mL de urina e mensurado a creatinina urinária. Com os valores de creatinina sérica, creatinina urinária e débito urinário, foi calculado a taxa de filtração glomerular (TFG) através da seguinte fórmula: taxa de filtração glomerular (mL/min) = creatinina urinária (mg/dl) * débito urinário (ml/min) / creatinina sérica (mg/dl). O valor de TFG foi então dividido pelo peso do animal para fornecer o valor de TFG em ml/kg/min.

Por fim, no basal, T1, T6, T12 e T24 foi realizado o exame ecodopplercardiográfico, utilizando o aparelho Ultramedic Infinit 9V (Ultramedic, Porto Alegre, RS) para obter o valor de velocidade-tempo integral (VTI). Utilizou-se, portanto, na janela paraesternal esquerda, o corte apical de 5 câmaras. Com o auxílio do Doppler colorido, obteve-se o melhor alinhamento do Doppler pulsátil na via de saída do ventrículo esquerdo e com o Doppler pulsátil no local correto, obteve-se o valor de VTI. Para obter o valor do raio da via de saída do ventrículo esquerdo, utilizou-se na janela paraesternal direita, o corte do eixo curto na altura da válvula aórtica, obtendo-se o diâmetro da aorta (AO), em mm. O exame ecocardiográfico era realizado por um cardiologista experiente.

Com todos estes valores, foram calculado as variáveis: diferença venosa-arterial de dióxido de carbono (Dv-aCO₂) em mmHg; conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em mL/dL;

conteúdo venoso de oxigênio (CvO_2) em mL/dL; diferença entre os conteúdo arterial-venoso de oxigênio ($Da-vO_2$) em mL/dL; área da aorta em cm^2 ; relação PO_2/FiO_2 (P/ F); débito cardíaco (DC) em mL/min; débito cardíaco indexado pelo peso do paciente (*DC index*) em mL/kg/min; índice cardíaco (IC) em L/min/ m^2 ; volume sistólico (VS) em mL/bpm; volume sistólico indexado pelo peso do paciente (*VS index*) em mL/kg/bpm; oferta de oxigênio (DO_2) em mL/min/ m^2 ; consumo de oxigênio (VO_2) em mL/min/ m^2 ; taxa de extração de oxigênio (TEO_2) em %; índice de resistência vascular sistêmico (IRVS) em $dinas \cdot seg \cdot cm^{-5} / m^2$; índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE) em $kg \cdot min / m^2$. As formulas estão expressas na Tabela 1 (DUNPHY et al., 2002; HASKINS et al., 2005). Para o cálculo da relação PaO_2/FiO_2 , foi utilizado a fórmula expressa na Tabela 1, onde no momento basal o valor de FiO_2 foi de 1 (100%) e nos momentos da sedação foi de 0,38 (38%), sendo tal valor obtido por meio de fórmula expressa na mesma tabela citada (DUNPHY et al., 2002).

Em relação ao plano de sedação, foi adaptado nos planos de Guedel, onde o plano desejado era que os pacientes ficassem sem movimentos espontâneos de membros, cauda ou cabeça, com o globo ocular rotacionado e com reflexo palpebral medial presente. Foi considerado que o paciente estava em plano de sedação profunda quando o mesmo não apresentava mais reflexo palpebral medial, reduzindo-se, portanto, a dose da dexmedetomidina ou propofol em 20% em relação a dose do respectivo momento, avaliando-se o plano a quantidade de vezes necessárias até obter o plano considerado adequado, conforme citado acima. No caso de plano de sedação superficial, quando o animal apresentava-se com movimentos espontâneos de membros, cabeça ou cauda, ou reflexo palpebral medial espontâneo ou vigoroso, ocorria um acréscimo da dose em 20% em relação a dose do respectivo momento.

Quanto ao resgate para ventilação mecânica, o paciente era intubado e ventilado quando os valores de duas gasometrias arteriais seguidas mostrassem valores de PCO_2 maiores que 70 mmHg, sendo a segunda coleta realizada cerca de 15 minutos após a primeira. Nestes casos não foi realizado o aprofundamento do plano do paciente. Uma vez que os mesmos foram intubados, assim permaneciam até o final do estudo. A ventilação era programada para a variável de controle ser o volume, iniciando-se com um volume corrente de 7 mL/kg, relação I:E de 1:2, frequência respiratória de 15 movimentos por minuto, pressão positiva ao final da expiração de 4 cmH_2O e fração inspirada de oxigênio de 40%, sendo tais ajustes adaptados de revisão prévia (HOPPER, 2014). A variável de volume corrente e frequência eram ajustadas a fim de manter o PCO_2 menor que 70 mmHg, sendo os ajustes realizados de maneira gradativa em 1 mL/kg e 1 movimento respiratório por minuto durante 5 minutos até os valores de PCO_2 reduzirem para

Tabela 1 – Fórmulas utilizadas durante o estudo (DUNPHY et al., 2002; HASKINS et al., 2005)

Diferença venosa-arterial de dióxido de carbono	$Dv-aCO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$
Conteúdo arterial de oxigênio	$CaO_2 = (1,34 * Hb * SaO_2) + (0,0031 * PaO_2)$
Conteúdo venoso de oxigênio	$CvO_2 = (1,34 * Hb * SvO_2) + (0,0031 * PvO_2)$
Diferença conteúdo arterial-venoso de oxigênio	$Da-vO_2 = CaO_2 - CvO_2$
Área da Aorta	$\text{Área da aorta} = \pi * (AO/2)^2$
Débito cardíaco	$DC = VTI * \text{área aorta} * FC$
Débito cardíaco indexado pelo peso do paciente	$DC \text{ index} = DC / \text{Peso}$
Índice Cardíaco	$IC = DC / ASC$
Volume sistólico	$VS = DC / FC$
Volume sistólico indexado pelo peso do paciente	$VS \text{ index} = VS / FC$
Oferta de oxigênio	$DO_2 = CaO_2 * (IC * 10)$
Consumo de oxigênio	$VO_2 = Da-vO_2 * IC * 10$
Taxa de extração de oxigênio	$TEO_2 = VO_2 / DO_2$
Índice de resistência vascular sistêmica	$IRVS = (PAM - PVC) * 79,92 / IC$
Índice de Trabalho Cardíaco Esquerdo	$ITCE = IC * PAM * 0,0144$
Fração inspirada de Oxigênio	$FiO_2 = 19,94 + (0,187 * \text{Fluxo de Gases Frescos})$
Relação PO ₂ e FiO ₂	$P/F = PO_2 / 0,38$

valores menores que 70 mmHg, caso não obtivesse sucesso, o processo era repetido. A variável de relação I:E era ajustada a fim de evitar a auto-PEEP por meio da avaliação gráfica, observando a curva fluxo por tempo e ajustando a relação a fim de que a curva de fluxo expiratório chegasse até o valor de 0. Por fim, a PEEP era ajustada conforme a variável de SaO₂, mantendo-se um valor maior que 94%, aumentando a mesma em 1cmH₂O quando os valores de SaO₂ estivessem abaixo de 94%. Tais ajustes foram realizados com base em revisão prévia (HOPPER, 2014).

Ao final do estudo, após a avaliação T24, os animais tiveram as infusões descontinuadas e foram intubados e então conectado ao sistema circular valvular com reinalação parcial de gases, administrando-se oxigênio, com uma fração inspirada de 100% e fluxo de gases frescos de 50 ml/kg/min, além da administração de isoflurano, sendo a vaporização ajustada a fim de manter um plano anestésico de cirurgia (globo ocular rotacionado, sem tônus mandibular e ausência de reflexo palpebral medial). Caso o paciente estivesse na ventilação mecânica, o mesmo era mantido até o final da cirurgia, realizando então o desmame do paciente reduzindo o volume minuto e frequência respiratória de maneira gradual. Ato contínuo, os pacientes foram submetidos ao bloqueio intratesticular com lidocaína 2% sem vasoconstritor. Após 10 minutos, foi realizada a orquiectomia eletiva, administrando-se ao término da cirurgia meloxicam 0,2 mg/kg e dipirona 25 mg/kg, ambos pela via intravenosa.

Para a análise estatística, foi utilizado o software GraphPad Prim 8.0, onde todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foi utilizado a média global de cada momento, ou seja, os valores do momento basal de cada grupo geraram um valor de média e desvio padrão, bem como os valores do momento da sedação de cada grupo gerou também um valor de média e desvio padrão. Foi comparado a média do momento basal de cada grupo, com a média de todos os momentos da sedação prolongada, denominando este momento de sedação, a fim de verificar diferenças em relação ao basal em um mesmo grupo. Para avaliar diferenças entre os grupos foi comparado os momentos basais e os momentos sedação de cada grupo. O teste utilizado para realizar as comparações acima descritas, foi o teste de t. Para avaliar a probabilidade de intubação foi utilizado o teste de Kaplan Meier, para avaliar diferença na incidência do evento intubação utilizado o teste de Fisher e para avaliar o tempo total que cada animal permaneceu ventilado foi utilizado também o teste de Fisher. Para avaliar o tempo total, foi utilizado o valor de 216 horas totais de sedação prolongada. Foi considerado um grau de significância quando $p \leq 0,05$.

2.5 RESULTADOS

Não foram observadas diferenças quanto ao peso entre os grupos, onde a média e o desvio padrão foram de $13,5 \pm 7,9$ e $10,4 \pm 4,2$ no GD e GP, respectivamente ($p = 0,3351$). O tempo de paramentação também não diferiu entre os grupos 22 ± 3 minutos no GD e 25 ± 4 minutos GP ($p = 0,1145$). Com relação aos dados do momento basal, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos em nenhum dos parâmetros estudados (Tabela 2, Tabela

3, Tabela 4 e Tabela 5). Durante o período de sedação prolongada, a taxa de infusão média foi de $1,5 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/h}$ no GD e de $0,09 \pm 0,02 \text{ mg/kg/min}$ no GP.

No GD os seguintes parâmetros foram maiores durante a sedação em relação ao seu momento basal: PAS ($p = 0,0039$); PVC ($p < 0,0001$); PCO_2 ($p = 0,0169$); Da-vCO_2 ($p < 0,0001$); Da-vO_2 ($p < 0,0001$); VS indexado ($p < 0,0001$); VO_2 ($p < 0,0001$); TEO_2 ($p < 0,0001$); IRVS ($p = 0,0008$). Estes dados estão expressos na Tabela 2, Tabela 3 e Tabela 4.

Os valores descritos na sequência do GD que foram menores durante a sedação em relação ao seu momento basal: FC ($p < 0,0001$); pH ($p = 0,0079$); P/F ($p < 0,0001$); SaO_2 ($p = 0,0022$); SvO_2 ($p < 0,0001$); CvO_2 ($p < 0,0001$); DC indexado ($p < 0,0001$); IC ($p < 0,0001$); DO_2 ($p < 0,0001$); ITCE ($p = 0,0333$); Lactato ($p = 0,0315$); e Glicose ($p = 0,0438$). Estes dados estão expressos na Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5.

Os parâmetros apresentados a seguir foram maiores durante a sedação em relação ao basal no GP, sendo estes: PAS ($p < 0,0001$); PAM ($p = 0,0213$); PVC ($p = 0,0285$); PCO_2 ($p = 0,0016$); Da-vO_2 ($p = 0,0003$); VO_2 ($p = 0,0123$); TEO_2 ($p = 0,0002$); IRVS ($p = 0,0015$). Estes dados estão expressos na Tabela 2, Tabela 3 e Tabela 4.

Tabela 2 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), saturação periférica de oxigênio (SpO_2), temperatura corpórea, fração expirada de isoflurano (EtISO), fração expirada de dióxido de carbono (Et CO_2) e taxa de infusão em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).

	GD		GP	
	BASAL	SEDAÇÃO	BASAL	SEDAÇÃO
FC (bpm)	105 ± 19	$44 \pm 9 \text{ Aa}$	106 ± 12	$82 \pm 20 \text{ Ab}$
FR (mpm)	15 ± 5	$19 \pm 5 \text{ a}$	15 ± 4	$15 \pm 5 \text{ b}$
PAS (mmHg)	111 ± 21	$128 \pm 16 \text{ Aa}$	95 ± 9	$121 \pm 17 \text{ Ab}$
PAD (mmHg)	67 ± 16	$67 \pm 14 \text{ a}$	59 ± 7	$61 \pm 9 \text{ b}$
PAM (mmHg)	79 ± 17	$85 \pm 14 \text{ a}$	71 ± 6	$78 \pm 9 \text{ Ab}$
PVC (mmHg)	3 ± 1	$6 \pm 2 \text{ Aa}$	2 ± 1	$3 \pm 2 \text{ Ab}$
SpO_2 (%)	97 ± 1	$97 \pm 2 \text{ a}$	97 ± 2	$96 \pm 2 \text{ Ab}$
TC ($^{\circ}\text{C}$)	$36,8 \pm 1,2$	$36,4 \pm 1,1$	$36,8 \pm 0,9$	$36,5 \pm 1,1$
EtISO (V%)	$1,8 \pm 0,1$		$1,7 \pm 0,2$	
Et CO_2 (mmHg)	43 ± 7		42 ± 2	
Taxa Infusão (GD: $\mu\text{g/kg/h}$; GP: mg/kg/min)	$1,52 \pm 0,3$		$0,09 \pm 0,02$	

Legenda: A, diferença dentro do mesmo grupo em relação ao momento basal; a,b, diferença entre os grupos.

Fonte: Próprio autor (2023).

Tabela 3 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros hemogasométricos arteriais de potencial hidrogeniônico (pH), relação PO₂/ FiO₂ (P/ F), pressão parcial de oxigênio (PO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), bicarbonato (HCO₃), déficit de base (DB), concentração sérica de sódio (Na), osmolaridade (Osm), concentração sérica de cloro (Cl), concentração sérica de potássio (K), ânion GAP (AG) além da saturação venosa central (SvO₂) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).

	GD		GP	
	BASAL	SEDAÇÃO	BASAL	SEDAÇÃO
pH	7,342 ± 0,03	7,293 ± 0,05 Aa	7,326 ± 0,04	7,ao 222 ± 0,04 Ab
P/F	448 ± 52	316 ± 87 Aa	415 ± 89	295 ± 59 Ab
PO ₂ (mmHg)	448 ± 52	120 ± 33 Aa	415 ± 89	112 ± 22,8 Ab
PCO ₂ (mmHg)	41,5 ± 6,1	48,5 ± 8 Aa	42,2 ± 3,6	52,0 ± 8,5 Ab
SaO ₂ (%)	99,9 ± 0,1	98,0 ± 2 A	100 ± 0,05	97,8 ± 1,2 A
HCO ₃ (mmol/L)	21,7 ± 2,2	22,7 ± 2,6	21,6 ± 1,7	22,8 ± 3,2
DB (mmol/L)	-3,1 ± 1,5	-4,3 ± 2,4	-4,3 ± 2,0	-4,5 ± 1,9
Na (mmol/L)	152,3 ± 3,3	153,5 ± 3,1 a	151,3 ± 2,8	151,3 ± 3,0 b
Osm (mOsm/Kg)	300,7 ± 5,9	303,8 ± 6,1	300,1 ± 5,9	300 ± 5,7
Cl (mmol/L)	117,7 ± 6,9	115,8 ± 3,7 a	115,9 ± 5,6	113,7 ± 3,8 b
K (mmol/L)	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,7	3,8 ± 0,5	3,4 ± 0,4
AG (mmol/L)	17,9 ± 1,7	18,5 ± 2,2	17,6 ± 3,9	18,0 ± 2,5
SvO ₂ (%)	95,4 ± 2,1	65,4 ± 7,8 Aa	96,1 ± 2,2	80,7 ± 6,5 Ab

Legenda: A, diferença dentro do mesmo grupo em relação ao momento basal; a,b, diferença entre os grupos.

Fonte: Próprio autor (2023).

Já os parâmetros que foram menores durante a sedação do GP quando comparado ao seu basal foram: FC (p = 0,0017); SpO₂ (p = 0,0296); pH (p = 0,0008); P/F (p < 0,0001); SaO₂ (p < 0,0001); SvO₂ (p < 0,0001); CvO₂ (p = 0,0003); DC indexado (p = 0,0032); IC (p = 0,0054); DO₂ (p < 0,0001); e Lactato (p = 0,0082). Estes dados estão expressos na Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5.

Entre os grupos, os parâmetros que foram menores no GD em relação ao GP foram: FC (p < 0,0001); PAS (p < 0,0001); PAD (p < 0,0001); PAM (p < 0,0001); PVC (p < 0,0001); PCO₂ (p = 0,0010); SvO₂ (p < 0,0001); CvO₂ (p < 0,0001); DC indexado (p < 0,0001); IC (p < 0,0001); DO₂ (p < 0,0001); ITCE (p = 0,0136). Já os parâmetros descritos a seguir, foram maiores no GD em relação ao GP durante a sedação: f (p < 0,0001); SpO₂ (p < 0,0001); pH (p < 0,0001); Na (p = 0,0033); Cl (p = 0,0233); P/F (p = 0,0295); Da-vCO₂ (p < 0,0001); Da-vO₂ (p < 0,0001); VS indexado (p = 0,0002); VO₂ (p = 0,0055); TEO₂ (p < 0,0001); IRVS (p <

Tabela 4 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros de diferença venosa arterial de dióxido de carbono (Dv-aCO₂), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂), conteúdo venoso de oxigênio (CvO₂), diferença arterio-venosa de oxigênio (Da-vO₂), débito cardíaco indexado (DC index), índice cardíaco (IC), volume sistólico indexado (VS index), oferta de oxigênio (DO₂), consumo de oxigênio (VO₂), taxa de extração de oxigênio (TEO₂), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITCE) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).

	GD		GP	
	BASAL	SEDAÇÃO	BASAL	SEDAÇÃO
Dv-aCO ₂ (mmHg)	3,5 ± 1,7	9,8 ± 4,2 Aa	5 ± 2	5,4 ± 3,9 b
CaO ₂ (mg/dL)	22,5 ± 2,4	21,3 ± 2,9	22,9 ± 3,6	21,3 ± 3,7
CvO ₂ (mg/dL)	20,5 ± 2,7	14,0 ± 2,6 Aa	21,0 ± 3,3	17,5 ± 2,8 Ab
Da-vO ₂ (mmHg)	2,0 ± 0,5	7,3 ± 1,9 Aa	1,7 ± 0,5	3,9 ± 1,6 Ab
DC index (mL/kg/min)	213,5 ± 47,4	134,5 ± 28 Aa	237,7 ± 34,4	200 ± 31,5 Ab
IC (L/min/m ²)	4,95 ± 1,7	3,1 ± 1,0 Aa	5,2 ± 0,9	4,3 ± 0,7 Ab
VS index (mL/kg/bpm)	2,1 ± 0,6	3,1 ± 0,6 Aa	2,3 ± 0,4	2,5 ± 0,5 b
DO ₂ (mL/kg/m ²)	1126 ± 430,5	664,2 ± 221,9 Aa	1235 ± 227,1	933,4 ± 166,9 Ab
VO ₂ (mL/kg/m ²)	102,6 ± 41,6	218,4 ± 70 Aa	94,0 ± 24,2	168,1 ± 78,7 Ab
ERO ₂ (%)	9,1 ± 2,7	34,1 ± 7,7 Aa	7,6 ± 2,0	17,9 ± 6,8 Ab
IRVS (dinas*seg*cm ⁻⁵ /m ²)	1393 ± 716,6	2212 ± 577,6 Aa	1099 ± 214,2	1403 ± 246,3 Ab
ITCE (kg * min/m ²)	5,6 ± 2,2	4,1 ± 1,9 Aa	5,3 ± 1,0	4,9 ± 1,1 b

Legenda: A, diferença dentro do mesmo grupo em relação ao momento basal; a,b, diferença entre os grupos.

Fonte: Próprio autor (2023).

0,0001); Creatinina (p = 0,0046); Glicose (p = 0,0006); e Débito urinário (p = 0,0315). Estes dados estão expressos na Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5.

Com relação ao resgate para intubação, os pacientes do GP tiveram uma maior probabilidade de serem intubados (p = 0,05) (Figura 1). Deste mesmo modo, das 216 horas totais de sedação prolongada, os pacientes do GD permaneceram somente 7,41% deste tempo intubados, enquanto no GP os pacientes permaneceram 21,76% deste tempo intubados (p < 0,0001). Além disto, o GP teve maior porcentagem de pacientes intubados, com 45%, enquanto no GD somente 22% foram intubados (p = 0,0009).

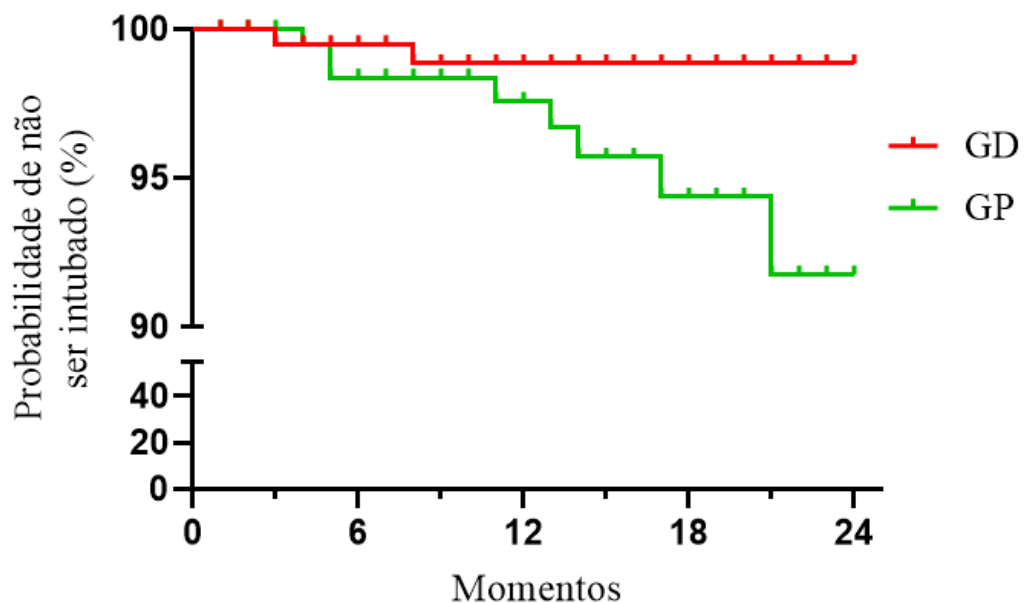
Tabela 5 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros de creatinina, glicose, lactato, clareamento de lactato, taxa de filtração glomerular e débito urinário em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).

	GD		GP	
	BASAL	SEDAÇÃO	BASAL	SEDAÇÃO
Creatinina (mg/dL)	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,1 a	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2 b
Glicose (mg/dL)	96 ± 11	113 ± 22 Aa	88 ± 11	94 ± 16 b
Lactato (mg/dL)	10 ± 6,8	6,7 ± 2,9 A	9 ± 3,2	6,2 ± 2,4 A
TFG (mL/kg/h)		313,1 ± 159,1		388,1 ± 158,4
Débito urinário (mL/kg/h)		0,88 ± 0,23 a		0,68 ± 0,10 b

Legenda: a,b, diferença entre os grupos.

Fonte: Próprio autor (2023).

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de não ser intubado e ventilado mecanicamente em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).



2.6 DISCUSSÃO

Ambos os protocolos foram eficazes em promover a sedação prolongada em cães, com o intuito de monitorização invasiva e demais procedimentos, confirmando as hipóteses apresentadas, onde a dexmedetomidina apresentou uma maior depressão hemodinâmica e perfusional, enquanto a sedação com propofol apresentou uma maior depressão respiratória. Apesar de ter sido realizado a comparação com os momentos basais, tais alterações já estão

bem descritas em cães tanto utilizando IC de potentes α -2 agonistas, quanto utilizando IC de propofol (ETHIER et al., 2008; LIN et al., 2008; PASCOE, 2015; REGALIN et al., 2017a). Além disto, durante o período basal, não houve diferença entre os grupos em nenhuma variável, desta forma, podemos atribuir as diferenças após aquele momento somente aos tratamentos em si. Como o presente estudo visa comparar os dois protocolos entre si, a discussão aqui apresentada está focada nesta comparação.

Quanto as variáveis hemodinâmicas, elas denotam que a principal diferença entre os grupos foi na FC, mostrando que a dexmedetomidina ao reduzir de maneira mais intensa os valores de FC impactou desta maneira diretamente no DC, mesmo tendo apresentado um aumento no VS. Estes dados vão ao encontro de estudo realizado com sedação prolongada em cães (LIN et al., 2008). Isto pode ser explicado pelo estímulo da dexmedetomidina no subtipo de receptor α -2A, reduzindo o tônus simpático do sistema nervoso autônomo (GIOVANNITTI; THOMS; CRAWFORD, 2015; PHILIPP; BREDE; HEIN, 2002). Neste sentido, devemos ter em mente também que a elevação do IRVS atuou como um fator aditivo no impacto da dexmedetomidina sob a FC e por consequência no DC. Diferentemente do subtipo de receptor citado acima, aqui temos um outro subtipo de receptor, o receptor α -2B, sendo este receptor responsável pela vasoconstrição (GIOVANNITTI; THOMS; CRAWFORD, 2015; PHILIPP; BREDE; HEIN, 2002).

Como o exposto, observamos também valores maiores de PAD e PAM no GD, onde o tônus vascular e a FC são os fatores que afetam de maneira diretamente proporcional a PAD (HAMZAOUI; TEBOUL, 2019), ou seja, como houve aumento nos valores de IRVS, observamos também um aumento no valor de PAD. Como a FC afeta de maneira diretamente proporcional o valor de PAD, as alterações de FC não explicam as alterações em PAD, já que os valores de FC foram menores e os de PAD foram maiores. Com relação ao aumento do valor de PAS, atribuímos que o GD apresentou um valor de PAS maior devido ao fato de o VS ter sido maior neste mesmo grupo, sendo o VS o principal determinante da PAS.

Com relação aos maiores valores de PVC no GD, estas alterações ocorreram devido a este grupo ter apresentado uma maior alteração na função cardíaca, representada pela redução acentuada no DC e IC. É importante ressaltar que ao avaliarmos a PVC integramos as funções cardíacas e de retorno venoso, uma vez que estes são os dois principais determinantes dos seus valores (MAGDER, 2017). Estudos que avaliaram a infusão de dexmedetomidina encontraram que a mesma aumentou os valores de PCV quando comparado ao momento basal (LIN et al., 2008; PASCOE, 2015).

A variável de ITCE é uma variável que integra o fluxo (IC) e o quanto de pressão (PAM) este fluxo está gerando, sendo ela uma variável que nos ajuda a entender sobre acoplamento ventrículo-arterial. Este dado se torna importante pois quanto menor é o seu valor, pior é o acoplamento ventrículo-arterial, ou seja, o coração estará gastando energia, porém estará gerando pouco fluxo e/ou pressão, desperdiçando energia. Uma variável derivada similar do ITCE é o *Cardiac Power Index* (CPI), que assim como o ITCE é o produto entre IC e PAM, porém aqui divididos o resultado por uma constante padronizada para humanos (451). O CPI é a variável mais forte afim de prever mortalidade em paciente com choque cardiogênico (FINCKE et al., 2004; GRODIN et al., 2015). No presente estudo, portanto, a dexmedetomidina foi a que afetou negativamente o acoplamento-ventrículo-arterial, mesmo tendo gerado valores maiores de PAM, uma vez que reduziu de maneira desproporcional o valor de IC em comparação ao aumento no valor de PAM.

As alterações nas variáveis de DC e IC repercutiram também na DO_2 aos tecidos, onde no GD foi menor. Aliado a este resultado, o VO_2 foi maior no GD, resultando, portanto, em uma TEO_2 maior neste grupo, já que este valor é a relação entre VO_2 e DO_2 . Com uma TEO_2 maior no GD, os valores de SvO_2 foram menores neste grupo, assim como os valores de CvO_2 . Tal fato é explicado pela independência do VO_2 sobre os valores de DO_2 , ou seja, a DO_2 pode ser reduzida, porém o VO_2 dos tecidos se mantém constantes as custas de um aumento na TEO_2 . Isto ocorre até chegar um limite, chamado de DO_2 crítica, onde após novas quedas da DO_2 , teremos queda também no VO_2 , sendo chamado de dependência patológica e após este ponto temos a instauração do metabolismo anaeróbico (DUNN et al., 2016; NOORANI et al., 2000). A dependência patológica não foi atingida no presente estudo, tendo em vista que em média a DO_2 foi de 28,64 mL/kg/min e estudos em humanos sugerem valores menores que 7 mL/kg/min, podendo chegar a valores até menores que 4 mL/kg/min (DUNN et al., 2016; NOORANI et al., 2000). Aliado a estes valores, temos que ao atingir a dependência patológica, temos a instauração do metabolismo anaeróbico, evidenciado pelo aumento de lactato, o que não foi observado no presente estudo.

Ao se tratar desta junção entre hemodinâmica e perfusão tecidual, é interessante também observarmos os valores de VO_2 em separado, onde estes valores foram maiores no GD. A grande alteração na TEO_2 e SvO_2 se deu devido a um efeito aditivo de redução na DO_2 , comentado mais a fundo anteriormente, e um VO_2 maior. Uma justificativa para este VO_2 maior no GD seria que ao contrário do propofol, que é um hipnótico amplamente utilizado em anestésias gerais, a dexmedetomidina é somente um sedativo, e um dos fatores que gera redução diretamente proporcional no VO_2 é a sedação/ anestesia (DUNN et al., 2016; WALTON;

HANSEN, 2018). Com isto sugerimos que mesmo em doses baixas como as do presente estudo, o propofol é capaz de reduzir de maneira mais intensa o VO_2 dos tecidos, enquanto a dexmedetomidina não promove este estado, uma vez que ela promove somente sedação, sendo isto uma das justificativas para as alterações encontradas nos valores de VO_2 . Além disto, a dexmedetomidina vêm sendo relacionada com a melhora da qualidade do sono de paciente críticos e de pós-operatório, sugerindo que uma parte da sua sedação seja devido a um “sono” muito similar ao sono fisiológico (AKEJU et al., 2018; CHEN et al., 2017; LU et al., 2017; PSAROLOGAKIS et al., 2014), não sendo necessariamente um plano de anestesia tão profundo quanto do propofol.

No que tange a perfusão tecidual, a dexmedetomidina foi a que mais alterou esta variável, tendo em vista as alterações supracitadas de SvO_2 , e a Da-vCO_2 que foi maior no GD, sendo as alterações na Da-vCO_2 advindas de alterações no fluxo na microcirculação e/ ou alterações a nível celular (OSPINA-TASCO et al., 2016; OSPINA-TASCÓN et al., 2013). Porém, quando avaliamos os dois valores em conjuntos, SvO_2 menor e Da-vCO_2 maior no GD, verificamos que tal alteração se dá devido ao baixo fluxo que está levando a uma disóxia, ou seja uma utilização anormal do oxigênio (DE BACKER, 2017; DU et al., 2013). Esta alteração de redução do fluxo tecidual se deu devido à redução nos valores de DC e de IC.

Ao se tratar das variáveis ventilatórias, evidenciamos que a dexmedetomidina não promoveu uma depressão respiratória tão intensa quando comparada com o propofol por meio das variáveis de frequência respiratória e PCO_2 . Este achado é endossado por estudos prévios em que pacientes humanos saudáveis que receberam doses crescentes de dexmedetomidina apresentaram mínimas alterações respiratórias (BELLEVILLE et al., 1992). Além disto, pacientes que receberam dexmedetomidina ou placebo no pós-operatório de cirurgias cardíacas não apresentaram alterações nas variáveis de ventilação, como frequência respiratória e PCO_2 , quando comparado ao placebo (VENN; HELL; GROUNDS, 2000). Nossos resultados para tempo total de ventilação e incidência de intubação e ventilação, nitidamente demonstram que os pacientes que receberam propofol apresentaram maior tempo de ventilação e maior necessidade de resgate ventilatório quando comparado ao tratamento com dexmedetomidina (Figura 1), ou seja, foram intubados mais precocemente e mais pacientes necessitaram de suporte ventilatório. Em um estudo avaliando os efeitos da dexmedetomidina sobre a resposta ventilatória à hipercapnia (*hypercapnic ventilatory response* - HCVR) e sobre o índice de apneia/ hipopneia (*apnea/hypopnea index* – AHI), verificou-se que o fármaco em si não promoveu alterações na HCVR, reduziu o AHI e quando avaliado o padrão respiratório, este apresentou um pico, algo similar ao que ocorre durante o sono (HSU et al., 2004), ou seja, o

fármaco não altera a resposta do bulbo frente as alterações de CO₂. Enquanto isto, o propofol altera as respostas dos quimiorreceptores centrais somente as alterações de CO₂ (NIEUWENHUIJS et al., 2001), sendo tal fato evidenciado em estudos prospectivos e randomizados em pacientes de UTI submetidos a ventilação mecânica onde a sedação com propofol foi associado a assincronia como o paciente não conseguir disparar o ciclo respiratório do ventilador pela redução do drive respiratório (LIU et al., 2017; VASCHETTO et al., 2014).

Com relação as variáveis laboratoriais, os efeitos da dexmedetomidina sobre a glicemia vão ao encontro de resultados prévios em felinos, crianças e cães (BOUILLON et al., 2020; GÖRGES et al., 2019; RESTITUTTI et al., 2012), onde tal efeito pode ser explicado devido ao agonismo no receptor α -2A, inibindo a liberação de insulina, promovendo portanto um aumento nos valores de glicemia (FAGERHOLM; HAAPARANTA; SCHEININ, 2011), tal redução já foi evidenciada em estudo em cães (RESTITUTTI et al., 2012). Apesar disto, tais valores não foram maiores que os valores de referência para cães, não sendo algo preocupante no que tange os pacientes hígidos submetidos a sedação prolongada como os do presente estudo. Além disto é ressaltamos que no presente estudo não se empregou nutrição parenteral por se tratar de paciente hígidos, e mesmo sem a nutrição parenteral, os valores de glicemia permaneceram dentro dos valores de referência. Entretanto, não podemos afirmar que não houve no tempo do estudo algum grau de catabolismo.

Com relação a função renal, apesar dos valores de creatinina terem sido maiores nos pacientes que receberam dexmedetomidina, não acreditamos que tal diferença tenha significado clínico, pois a diferença foi de 0,1 mg/dL, sendo que segundo a *International Renal Interest Society* (IRIS), para um paciente ser qualificado como tendo injúria renal aguda de grau I (o menor de todos os graus), ele terá que ter aumento de 0,3 mg/dL nos valores de creatinina. Isto se dá devido a cinética de creatinina, onde aumentos de 0,3 mg/dL correspondem a redução de 19% a 29% no seu clareamento (WAIKAR; BONVENTRE, 2009). Os autores frisam que apesar da diferença, os valores de creatinina permaneceram dentro do valor de referência bem como dentro do proposto pela IRIS para diagnóstico de injúria renal aguda. Apesar disto, pela IRIS, em ambos os grupos o débito urinário foi menor que 1 mL/kg/h, indicando que estes pacientes estivessem com uma injúria renal de grau I. Entretanto, os autores justificam tal débito urinário baixo devidos as taxas de fluidoterapia (1 mL/kg/h total) de manutenção conservadora utilizadas no estudo.

Uma das maiores limitações do presente estudo, está na avaliação da oxigenação. Apesar de observarmos diferença na relação P/ F e SpO₂, onde o propofol apresentou valores menores, não podemos inferir que o propofol é mais prejudicial para a oxigenação, uma vez

que os pacientes estavam com sonda nasal para suplementação de oxigênio, sendo o real valor de FiO_2 afetado por diversos fatores, como posição da boca, frequência respiratória e volume minuto (BAZUAYE et al., 1992; O'REILLY NUGENT et al., 2014), mesmo que tenhamos utilizado uma formula para estimar a FiO_2 (DUNPHY et al., 2002), não podemos excluir que algum ou múltiplos fatores tenham afetado os resultados de FiO_2 . Vale ressaltar que o valor de CaO_2 e SaO_2 não diferiram entre os grupos, onde para o cálculo do CaO_2 o fator mais impactante é o valor de hemoglobina e de SaO_2 , ou seja, caso o propofol afete a oxigenação, esta interferência será mínima, uma vez que o valor de PO_2 interfere pouco no cálculo do conteúdo de oxigênio. Neste sentido, outra limitação se deu em alguns parâmetros calculados, como os valores de VO_2 por exemplo, onde pequenas alterações devido as multiplicações nas fórmulas, irão gerar grandes alterações no valor final.

Outro viés do estudo foi o valor de PCO_2 utilizado como valor de corte para instituir a ventilação mecânica, ter sido maior do que o recomendado (HOPPER, 2014), que é no valor de 60 mmHg. Entretanto, justifica-se tal alterações devido a estudos pilotos onde o valor de PCO_2 aumentou e não observou-se efeitos adversos advindos deste aumento. Caso tivesse sido optado pelo valor de 60 mmHg, teríamos verificado uma taxa de intubação ainda maior ainda no GP, com isso, perderia o sentido do estudo de avaliar protocolos que não necessitassem de ventilação mecânica ser prejudicado. Neste sentido, outro viés do presente estudo foi que após a anestesia geral inalatória no período de paramentação, os pacientes não tiveram os pulmões recrutados, podendo o oxigênio a 100% ter gerado graus de atelectasia e impactar nos desfechos subsequentes. Esta limitação, porém, foi igual em ambos os grupos, sendo que isto não afetou os resultados, pois em ambos os grupos tivemos a administração de oxigenioterapia a 100% e os demais momentos a única diferença entre os grupos em questão foi o fármaco utilizado para manter a sedação prolongada, sendo possivelmente a atelectasia encontrada entre os grupos similar, uma vez que nenhum parâmetro antes da alocação dos pacientes nos seus grupo diferiram entre si.

2.7 CONCLUSÕES

A dexmedetomidina promove alterações hemodinâmicas, como redução no débito cardíaco, desacoplamento ventrículo-arterial, aumento de resistência vascular sistêmica e redução na oferta de oxigênio. Entretanto o propofol foi o fármaco que maior promoveu depressão respiratória, como redução da frequência respiratória e aumento do dióxido de

carbono, e teve maior probabilidade de intubação e ventilação mecânica. Cada qual dos fármacos, possui características de depressão distintas devendo-se levar em consideração quais sistemas orgânicos estão alterados e quais o paciente suportaria tais alterações.

REFERÊNCIAS

- AKEJU, O. et al. Dexmedetomidine promotes biomimetic non-rapid eye movement stage 3 sleep in humans: A pilot study. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 1, p. 69–78, 2018.
- ARAGÓN, R. E. et al. Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2019.
- ARONOW, W. S. Hypertension and left ventricular hypertrophy. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 15, p. 5–8, 2017.
- ATKINS, P. M. et al. Characteristics and outcomes of patients who self-extubate from ventilatory support: A case-control study. **Chest**, v. 112, n. 5, p. 1317–1323, 1997.
- BARR, J. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 41, p. 263–306, 2013.
- BAZUAYE, E. A. et al. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. **Thorax**, v. 47, p. 609–611, 1992.
- BELEW, A. M.; BARLETT, T.; BROWN, S. A. Evaluation of the white-coat effect in cats. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 2, p. 134–142, 1999.
- BELLEVILLE, J. P. et al. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans I: Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. **Anesthesiology**, v. 77, p. 1125–1133, 1992.
- BENKEN, S. et al. Hemodynamic Effects of Propofol and Dexmedetomidine in Septic Patients Without Shock. **Annals of Pharmacotherapy**, 2019.
- BORLAUG, B. A. et al. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 16, p. 1570–1577, 2007.
- BOROW, K. M. et al. Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans. Normal values and sensitivity to inotropic state. **The American Journal of Cardiology**, v. 50, n. 6, p. 1301–1308, 1982.
- BOUDOULAS, H.; RITTGERS, S. E.; LEWIS, R. P. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. Implications for myocardial perfusion. **Circulation**, v. 58, n. 4 II, p. 164–169, 1978.
- BOUILLON, J. et al. Effects of dexmedetomidine on glucose homeostasis in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 4, p. 344–349, 2020.
- BRAGG, R. F. et al. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. **Javma**, v. 246, n. Jan 15, p. 212–215, 2015.
- CAMPS, A. S. et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized,

critically ill patients: Efficacy and safety comparison. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 11, p. 3612–3619, 2000.

CANTY, D. J. et al. The impact on cardiac diagnosis and mortality of focused transthoracic echocardiography in hip fracture surgery patients with increased risk of cardiac disease: A retrospective cohort study. **Anaesthesia**, v. 67, n. 11, p. 1202–1209, 2012.

CARRASCO, G. et al. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients; A cost-benefit analysis. **Chest**, v. 103, n. 2, p. 557–564, 1993.

CHANG, Y. F. et al. Comparison of dexmedetomidine versus propofol on hemodynamics in surgical critically ill patients. **Journal of Surgical Research**, v. 228, p. 194–200, 2018.

CHEN, Z. et al. Effects of dexmedetomidine administered for postoperative analgesia on sleep quality in patients undergoing abdominal hysterectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 36, p. 118–122, 2017.

CHEW, M. S. Haemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill : A Review. **Cardiology Research and Practice**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

CHUICH, T. et al. Perioperative Sedation in Mechanically Ventilated Cardiac Surgery Patients With Dexmedetomidine-Based Versus Propofol-Based Regimens. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 1, p. 5–12, 2019.

CHUNG, C. S.; KARAMANOGLU, M.; KOVÁCS, S. J. Duration of diastole and its phases as a function of heart rate during supine bicycle exercise. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, n. 5 56-5, p. 2003–2008, 2004.

CONTI-PATARA, A. et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 409–418, 2012.

COURTOIS, M. et al. Factors Related to End-Systolic Volume Are Important Determinants of Peak Early Diastolic Transmitral Flow Velocity. **Circulation**, v. 85, p. 1132–1139, 1992.

DE BACKER, D. Detailing the cardiovascular profile in shock patients. **Critical Care**, v. 21, n. Suppl 3, 2017.

DEVLIN, J. W. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. **Critical care medicine**, v. 46, n. 9, p. e825–e873, 2018.

DU, W. et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. **Journal of Critical Care**, v. 28, n. 6, p. 1110.e1-1110.e5, 2013.

DUBOIS, M. J. et al. Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 8, p. 1297–1304, 2001.

DUNN, J. O. . et al. Physiology of oxygen transport. **British Journal of Anaesthesia**, v. 16, n. 10, p. 341–348, 2016.

DUNPHY, E. D. et al. Comparison of unilateral versus bilateral nasal catheters for oxygen administration in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 4, p. 245–251, 2002.

EPSTEIN, J.; BRESLOW, M. J. The Stress Response of Critical Illness. **Critical Care Clinics**, v. 15, n. 1, p. 17–33, 1999.

ERDMAN, M. J. et al. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 7, p. 1696–1702, 2014.

ERTLER, R. A. G. et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **BUMC Proceedings**, v. 14, p. 13–21, 1999.

ETHIER, M. R. et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1351–1359, 2008.

FAGERHOLM, V.; HAAPARANTA, M.; SCHEININ, M. A 2-Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 108, n. 6, p. 365–370, 2011.

FENG, M. et al. Transthoracic echocardiography and mortality in sepsis: analysis of the MIMIC-III database. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 884–892, 2018.

FERNÁNDEZ-PARRA, R. et al. Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. **Research in Veterinary Science**, v. 141, n. June, p. 129–137, 2021.

FIGUEIREDO, L. F. P. DE; SILVA, E.; CORRÊA, T. D. Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 2, p. 84, 2008.

FINCKE, R. et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 2, p. 340–348, 2004.

FLACHSKAMPF, F. A. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 8, n. 9, p. 1071–1093, 2015.

FLATO, U. A. P. et al. Ecocardiografia à beira do leito em terapia intensiva: uma realidade ou um sonho distante? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 21, n. 4, p. 437–445, 2009.

FRASER, G. L. et al. The Frequency and Cost of Patient-Initiated Device Removal in the ICU. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2001a.

FRASER, G. L. et al. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2001b.

GIOVANNITTI, J. A.; THOMS, S. M.; CRAWFORD, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. **Anesthesia Progress**, v. 62, n. 1, p. 31–38, 2015.

GÖRGES, M. et al. Effects of Dexmedetomidine on Blood Glucose and Serum Potassium Levels in Children Undergoing General Anesthesia: A Secondary Analysis of Safety Endpoints During a Randomized Controlled Trial. **Anesthesia and analgesia**, v. 129, n. 4, p. 1093–1099, 2019.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 5, p. 175–188, 1998.

GRODIN, J. L. et al. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with

- advanced heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 17, p. 689–696, 2015.
- HALL, R. I. et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. **Chest**, v. 119, n. 4, p. 1151–1159, 2001.
- HAMZAOUI, O.; TEBOUL, J. L. Importance of diastolic arterial pressure in septic shock: PRO. **Journal of Critical Care**, v. 51, p. 238–240, 2019.
- HASKINS, S. et al. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p. 156–161, 2005.
- HEIBERG, J. et al. Focused echocardiography: a systematic review of diagnostic and clinical decision-making in anaesthesia and critical care. **Anaesthesia**, v. 71, n. 9, p. 1091–1100, 2016.
- HERR, D. L.; SUM-PING, S. T. J.; ENGLAND, M. ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine- Based Versus Propofol-Based Sedation Regimens. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, n. 5, p. 576–584, 2003.
- HOPPER, K. **Basic mechanical ventilation**. Second Edi ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2014.
- HSU, Y. W. et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I - Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. **Anesthesiology**, v. 101, n. 5, p. 1066–1076, 2004.
- HUGHES, C. G.; MCGRANE, S.; PANDHARIPANDE, P. P. Sedation in the intensive care setting. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 4, p. 218–229, 2012.
- JACOBI, J. et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. v. 30, n. 1, p. 119–141, 2002.
- JAKON, S. T. et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 11, p. 1151–1160, 2012.
- KAHAN, T.; BERGFELDT, L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Its arrhythmogenic potential. **Heart**, v. 91, n. 2, p. 250–256, 2005.
- KANJI, H. D. et al. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 5, p. 700–705, 2014.
- KELLIHAN, H. B. et al. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 282–292, 2015.
- KOHEN, C. J. et al. Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration, base deficit, pH, and anion gap in canine and feline emergency patients. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 1, p. 54–61, 2018.
- LAMONT, L. A. et al. Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 4, p. 308–316, 2012.
- LANCELLOTTI, P. Grading aortic stenosis severity when the flow modifies the gradient/valve area correlation. **Cardiovascular diagnosis and therapy**, v. 2, n. 1, p. 6–9, 2012.

- LARSEN, J. R. et al. Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: A transthoracic echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 183–188, 2007.
- LEE, K. et al. Assessment of dexmedetomidine effects on left ventricular function using pressure–volume loops in rats. **Journal of Anesthesia**, v. 31, n. 1, p. 18–24, 2017.
- LIN, G.-Y. et al. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 2, p. 141–153, 2008.
- LIU, L. et al. Effects of propofol on respiratory drive and patient-ventilator synchrony during pressure support ventilation in postoperative patients: A prospective study. **Chinese Medical Journal**, v. 130, n. 10, p. 1155–1160, 2017.
- LU, W. et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. **Medicine**, v. 96, n. 23, p. 1–5, 2017.
- LUCINA, S. B.; SARRAFF-LOPES, A. P.; SOUSA, M. G. Use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE) in the veterinary emergency room. **Ciência Rural**, v. 47, n. 12, 2017.
- MAGDER, S. Right Atrial Pressure in the Critically Ill: How to Measure, What Is the Value, What Are the Limitations? **Chest**, v. 151, n. 4, p. 908–916, 2017.
- MALLAT, J. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock A prospective observational study. **European Journal of Anesthesiology**, v. 31, p. 371–380, 2014.
- MARTIN-FLORES, M. et al. Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 255, n. 2, p. 193–199, 2019.
- MCLEAN, A. S. Echocardiography in shock management. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2016.
- MIKI, S. et al. Dependence of Doppler echocardiographic transmitral early peak velocity on left ventricular systolic function in coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 67, n. 6, p. 470–478, 1991.
- MILLER, A.; MANDEVILLE, J. Predicting and measuring fluid responsiveness with echocardiography. **Echo Research and Practice**, v. 3, n. 2, p. G1–G12, 2016.
- MION, L. C. et al. Patient-initiated device removal in intensive care units: A national prevalence study. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 12, p. 2714–2720, 2007.
- MORAN-MUÑOZ, R. et al. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, v. 58, n. 7, p. 729–734, 2017.
- MORELLI, A. et al. The effect of propofol and dexmedetomidine sedation on norepinephrine requirements in septic shock patients: A crossover trial. **Critical Care Medicine**, v. 47, n. 2, p. E89–E95, 2019.
- NIEUWENHUIJS, D. et al. Respiratory Sites of Action of Propofol. **Anesthesiology**, v. 95, n. 4, p. 889–895, 2001.

NOORANI, M. et al. Critical Oxygen Delivery in Conscious Humans Is Less than 7.3 ml. **Anesthesiology**, v. 92, n. 2, p. 407–413, 2000.

O'REILLY NUGENT, A. et al. Measurement of oxygen concentration delivered via nasal cannulae by tracheal sampling. **Respirology**, v. 19, n. 4, p. 538–543, 2014.

OH, C. S. et al. Impact of effect-site concentration of propofol on cardiac systolic function assessed by tissue Doppler imaging. **Journal of International Medical Research**, v. 44, n. 3, p. 453–461, 2016.

OSPINA-TASCO, G. A. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? **Intensive Care Medicine**, v. 42, p. 211–221, 2016.

OSPINA-TASCÓN, G. A. et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. 2013.

PANDHARIPANDE, P. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 65, n. 1, p. 34–41, 2008.

PANDHARIPANDE, P. P. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 22, p. 2644–2653, 2007.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 360–368, 2015.

PHILIPP, M.; BREDE, M.; HEIN, L. Physiological significance of α_2 -adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 283, n. 2, p. 287–295, 2002.

PSAROLOGAKIS, C. et al. Effects of Dexmedetomidine on Sleep Quality in Critically Ill Patients: A pilot Study. **Anesthesiology**, v. 121, p. 801–807, 2014.

QUIMBY, J. M.; SMITH, M. L.; LUNN, K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 733–737, 2011.

QUINONES, M. A.; GAASCH, W. H.; ALEXANDER, J. K. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. **Circulation**, v. 53, n. 2, p. 293–302, 1976.

QUIRÓS-CARMONA, S. et al. A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 2, p. 228–236, 2017.

REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 5, p. 1215–1224, 2017a.

REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 5, p. 1215–1224, 2017b.

- RESTITUTTI, F. et al. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 481–485, 2012.
- RIKER, R. R. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients A randomized trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 301, n. 5, p. 489–499, 2009.
- RIZZELLO, V. Moderate gradient severe aortic stenosis: diagnosis, prognosis and therapy. **European Heart Journal Supplements**, v. 23, n. Supplement_E, p. E133–E137, 2021.
- ROMERO-BERMEJO, F. J. et al. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. **current Cardiology Reviews**, v. 7, p. 146–156, 2011.
- ROSENSTEIN, P. G.; TENNENT-BROWN, B. S.; HUGHES, D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 2, p. 85–105, 2018.
- ROUSSOS, C.; KOUTSOUKOU, A. Respiratory failure. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 3–14, 2003.
- RUOKONEN, E. et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 2, p. 282–290, 2009.
- SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 653–658, 2010.
- SANCHEZ-IZQUIERDO-RIERA, J. A. et al. Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, n. 6, p. 1219–1224, 1998.
- SCHOBBER, K. E.; LUIS FUENTES, V. L. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 9, p. 1447–1454, 2001.
- SERRES, F. J. et al. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 11, p. 1772–1778, 2006.
- SHEHABI, Y. et al. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: Sedative and cardiovascular effects. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 12, p. 2188–2196, 2004.
- SHEHABI, Y. et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 26, p. 2506–2517, 2019.
- SRIVASTAVA, V. K. et al. Comparison of dexmedetomidine, Propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. GC04–GC07, 2014.
- TOSSAVAINEN, E. et al. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 14, n. 9, p. 890–897, 2013.
- VASCHETTO, R. et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 1, p. 74–82, 2014.

VENN, R. M.; HELL, J.; GROUNDS, R. M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. **Critical Care**, v. 4, n. 5, p. 302–308, 2000.

VENN, R. M.; NEWMAN, P. J.; GROUNDS, R. M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 2, p. 201–207, 2003.

VINCENT, J.; BACKER, D. D. E. Oxygen uptake / oxygen supply dependency : Fact or fiction ? **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 39, p. 229–237, 1995.

WAIKAR, S. S.; BONVENTRE, J. V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 3, p. 672–679, 2009.

WALTON, R. A. L.; HANSEN, B. D. Venous oxygen saturation in critical illness. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 5, p. 387–397, 2018.

WANG, Y. C.; HUANG, C. H.; TU, Y. K. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Artery Acceleration Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 31, n. 2, p. 201- 210.e3, 2018.

WEINBROUM, A. A. et al. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. **Intensive Care Medicine**, v. 23, n. 12, p. 1258–1263, 1997.

YANG, H. S. et al. Impact of propofol anesthesia induction on cardiac function in low-risk patients as measured by intraoperative Doppler tissue imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 7, p. 727–735, 2013.

YARED, K. et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 24, n. 6, p. 687–692, 2011.

ZHOU, Y. et al. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. **Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 1–9, 2014.

3 CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA DE CÃES SUBMETIDOS A SEDAÇÃO PROLONGADA COM DEXMEDETOMIDINA OU PROPOFOL, AMBOS ASSOCIADOS A MORFINA E MIDAZOLAM

3.1 RESUMO

Objetivou-se avaliar a função sistólica e diastólica através da ecocardiografia em cães submetidos a sedação prolongada com dexmedetomidina ou propofol. Foram utilizados 18 cães, machos, comprovadamente hígidos, os quais foram submetidos ao término das avaliações ao procedimento de orquiectomia eletiva. Foram anestesiados com propofol (intravenoso e dose-efeito) e mantidos com isoflurano para a paramentação com EtISO de 2 V%, sendo inserido o cateter arterial e venoso central e realizado o esvaziamento da vesícula urinária. Após uma hora do final da indução foi encerrada a anestesia e os pacientes foram acordados. Após 15 minutos administrou-se morfina (0,5 mg/kg) pela via intramuscular, aguardando-se mais 15 minutos para a indução da sedação prolongada com midazolam (0,5 mg/kg) pela via intravenosa associada a: dexmedetomidina (2,5 µg/kg) pela via intravenosa (GD); ou propofol (2 mg/kg) pela via intravenosa (GP). Ato contínuo os pacientes foram mantidos na infusão das medicações listadas acima, com doses de 1,5 µg/kg/h de dexmedetomidina, 0,05 mg/kg/min de propofol, 0,3 mg/kg/min e 0,5 mg/kg/h de midazolam. Os exames ecocardiográficos foram realizados 1 hora após a indução anestésica, considerando este o momento basal, e 1, 6, 12 e 24 horas após o início da sedação prolongada. Foi realizado teste de t para comparação entre os grupos e teste de Fisher para a ocorrência de regurgitação. Com relação as variáveis de função sistólica, a fração de encurtamento, fração de ejeção, movimento do anulo da valva mitral foram menores no GD em relação ao GP (19%, 16% e 29%, respectivamente), e a separação septal do ponto E da valva mitral, diâmetro e volume do ventrículo esquerdo em sístole foram maiores no GD em relação ao GP (36%, 13% e 59%, respectivamente). Quanto a função diastólica, no GD a onda E foi 29% menor e a onda A foi 35% maior quando comparado ao GP, levando a uma relação onda E/ A de 50% menor no GD. O tempo de aceleração pulmonar foi 26% menor no GD em relação ao GP. Quanto a regurgitação, ela foi presente somente no GD, em 55% dos pacientes. Conclui-se que a dexmedetomidina promove disfunção sistólica e diastólica em maior grau que quando comparado ao propofol. Com estes resultados sugere-se que a pressão na artéria pulmonar possa se elevar ao se administrar dexmedetomidina.

Palavras chave: Coma induzido; Unidade de Terapia intensiva; alfa dois agonista; ecocardiograma; avaliação hemodinâmica.

3.2 ABSTRACT

The objective was to evaluate the systolic and diastolic function through echocardiography in dogs submitted to prolonged sedation with dexmedetomidine or propofol. Eighteen proven healthy male dogs were used, which were submitted to the elective orchiectomy procedure at the end of the evaluations. They were anesthetized with propofol (intravenous and dose-effect) and maintained with isoflurane for dressing, with 2 V% EtISO. One hour after the end of induction, anesthesia was terminated and patients were awakened. After 15 minutes, morphine (0.5 mg/kg) was administered intramuscularly, waiting another 15 minutes for the induction of prolonged sedation with midazolam (0.5 mg/kg) intravenously associated with: dexmedetomidine (2.5 µg/kg) intravenously (GD); or propofol (2 mg/kg) intravenously. Patients were continuously infused with the medications listed above, with doses of 1.5 µg/kg/h of dexmedetomidine, 0.05 mg/kg/min of propofol, 0.3 mg/kg/min, and 0.5 mg/kg/h of midazolam. Echocardiographic examinations were performed 1 hour after anesthetic induction, considering this the baseline moment, and 1, 6, 12, and 24 hours after the beginning of prolonged sedation. A t-test was performed for comparison between groups and Fisher's test for the occurrence of regurgitation. Regarding the systolic function variables, the shortening fraction, ejection fraction, and mitral valve annulus movement were lower in the DG compared to the GP (19%, 16%, and 29%, respectively), and the septal separation of the point And for the mitral valve, diameter and volume of the left ventricle in systole were greater in the DG compared to the GP (36%, 13%, and 59%, respectively). As for the diastolic function, in the DG, the E wave was 29% smaller and the A wave was 35% larger when compared to the PG, leading to an E/A wave ratio of 50% lower in the DG. Pulmonary acceleration time was 26% lower in DG compared to GP. As for regurgitation, it was present only in the DG, in 55% of the patients. It is concluded that dexmedetomidine promotes systolic and diastolic dysfunction to a greater degree than when compared to propofol. These results suggest that pulmonary artery pressure may increase when dexmedetomidine is administered.

Keywords : Induced coma; Intensive care unit; alpha two agonist; echocardiogram ; hemodynamic evaluation.

3.3 INTRODUÇÃO

Com o advento da ecocardiografia, cada vez mais profissionais conseguem treinar e extrair informações importantes destes exames, e isto é válido principalmente no cenário do paciente crítico. Tal ferramenta pode ser utilizada em diversos casos, como por exemplo nos choques hemorrágico, cardiogênico, obstrutivo, séptico, na avaliação da responsividade à fluidoterapia e expansão volêmica, no trauma e para avaliação hemodinâmica (FLATO et al., 2009; LUCINA; SARRAFF-LOPES; SOUSA, 2017; MCLEAN, 2016).

Alguns estudos demonstram que a ecocardiografia além de alterar a tomada de decisões, também impacta positivamente na redução da mortalidade, em populações gerais em leito de UTI, pacientes de risco submetido a cirurgias de joelho e pacientes sépticos (CANTY et al., 2012; FENG et al., 2018; KANJI et al., 2014). Em uma revisão sobre a utilização da ecocardiografia como ferramenta para tomada de decisões em uma população geral, foi avaliado 18 estudos em humanos, porém destes estudos, somente dois deles compararam a mortalidade quando utilizado ou não a ecocardiografia, apontando como resultados que em ambos os estudos que o exame foi utilizado, a mortalidade também foi reduzida (HEIBERG et al., 2016). Além disto, este mesmo estudo trouxe que 7 dos 18 estudos mostraram que quando utilizada, a ecocardiografia mudou o diagnóstico inicialmente proposto e 6 destes 18 estudos apontaram mudanças na conduta clínica após o exame.

A ansiedade e o estresse é descrito em paciente veterinários, principalmente quando estes estão em ambientes hospitalares, sendo este um dos números fatores que podem afetar negativamente os pacientes criticamente enfermos (BELEW; BARLETT; BROWN, 1999; BRAGG et al., 2015; QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011). Além disto, a remoção de dispositivos para monitorização e também para condutas terapêuticas é descrito na medicina (ATKINS et al., 1997; FRASER et al., 2001b; MION et al., 2007), sendo isto algo que ocorre também na rotina de pequenos animais, uma vez que os pacientes são não verbais e não cooperativos. Tais fatores citados, podem ser indicações para sedar os pacientes críticos, sendo neste sentido necessário o emprego de protocolos seguros e com estabilidade hemodinâmica e ventilatória.

Na medicina veterinária temos alguns estudos avaliando protocolos de sedação prolongada, avaliando fármacos diferentes como base para manutenção da sedação, comparando a medetomidina ($1 \pm 0,4 \mu\text{g/kg/h}$) com o propofol ($2,5 \pm 1,3 \text{ mg/kg/h}$), ambos associados a diazepam ou midazolam ($0,5 \pm 0,1 \text{ mg/kg/h}$) e fentanil ($18 \mu\text{g/kg/h}$) ou morfina ($0,6 \text{ mg/kg/h}$) (ETHIER et al., 2008). Em outro estudo foi utilizado como base para manter a sedação o propofol em ambos os grupos, porém foi comparado medicações adjuvantes para

manutenção da sedação prolongada, sendo estas, cetamina (0,6 mg/kg/h) e morfina (4,4 µg/kg/min) ou midazolam (0,5 mg/kg/h) e fentanil (10 µg/kg/h) (REGALIN et al., 2017). A finalidade de tais estudos era de manter os pacientes sedados a ponto destes permitirem a ventilação mecânica, podendo isto estar relacionado a doses relativamente altas utilizadas nestes estudos, gerando consequentemente planos de sedação profundos. Com isto, alguns efeitos adversos cardiovasculares verificados em tais estudos, como por exemplo redução do débito cardíaco podem vir das doses empregadas. Entretanto, a função sistólica e diastólica não foi estudada, logo, não podemos inferir em nada sobre o impacto destas medicações sobre essas funções cardíacas.

Com isto, o objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar as alterações na função sistólica e diastólica de dois protocolos de sedação prolongada em cães, tendo um deles como base a dexmedetomidina e o outro o propofol, ambos associados a morfina e midazolam. Nossa hipótese é de que ambos os protocolos irão reduzir a função sistólica e não promoverão alteração na função diastólica.

3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido ao comitê de ética da Universidade do Estado de Santa Catarina, sendo aprovado sob o número: 1220070519. Foram utilizados 18 cães, machos, hígidos conforme exames hematológicos, bioquímicos (alanino amino-transferase, fosfatase alcalina, albumina sérica, proteína sérica total, gama glutamil-transferase, ureia e creatinina) e ecocardiografia completa. Os pacientes que apresentavam alterações nos parâmetros acima descritos, não foram utilizados no presente estudo. Os tutores foram informados sobre o estudo e a sua finalidade e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. No dia do estudo os animais foram submetidos a jejum sólido de 8 horas.

No dia do estudo, os pacientes tiveram a veia cefálica cateterizada, com cateter 20G, e receberam propofol, dose-efeito, até que os mesmos perdessem o reflexo palpebral medial e o globo ocular estivesse rotacionado, permitindo a intubação endotraqueal. Com o paciente intubado, o mesmo foi então conectado ao sistema circular valvular com reinalação parcial de gases administrando-se oxigênio, com uma fração inspirada de 100% e fluxo de gases frescos de 50 ml/kg/min além da administração de isoflurano a 2 V%, mensurado por meio do analisador de gases (E-CAiOVX, Carescape B650; GE Healthcare, Helsinki, Finland). Os paciente foram paramentados com cateter arterial e venoso central pois estavam sendo

submetidos a outro estudo paralelo a este. Após toda a fase de paramentação, reduziu-se a vaporização do isoflurano até que o paciente estivesse em plano superficial de anestesia, caracterizado como o globo ocular rotacionado e com reflexo palpebral medial presente, mantendo-se a vaporização neste valor, podendo ajusta-la em $\pm 0,2$ V%. Aguardou-se então até 1 hora do momento da indução anestésica com propofol, aferindo-se desta forma, o primeiro momento (Basal). Após isto interrompeu-se a anestesia inalatória, permitindo a extubação dos animais, permanecendo em ambiente tranquilo. Ao fim de 15 minutos após a extubação foi administrado morfina, na dose de 0,5 mg/kg pela via intramuscular e aguardado mais 15 minutos. Após este tempo, foi administrado o *bolus* do midazolam na dose de 0,5 mg/kg pela via IV e os cães foram alocados em 2 grupos distintos (n = 9 cada): GD, que recebeu *bolus* de dexmedetomidina pela via intravenosa (IV), na dose de 2,5 μ g/kg, durante 5 minutos; GP (n = 9), que recebeu *bolus* de propofol pela via IV, na dose de 2 mg/kg, durante 2 minutos. Ato contínuo foi iniciado a infusão contínua (IC) dos respectivos tratamentos: no GD administrou-se IC de dexmedetomidina na dose de 1,5 μ g/kg/h; no GP administrou-se IC de propofol na dose de 0,05 mg/kg/min. Além destes tratamentos, em ambos os grupos foi administrado também midazolam, na taxa de 0,5 mg/kg/h, e morfina, na taxa de 0,3 mg/kg/h. O início das infusões foi simultâneo, onde o propofol ou a dexmedetomidina foram administrados em uma seringa e na outra seringa administrou-se midazolam e morfina, ambos com o auxílio de bomba de infusão de seringa. A diluição da dexmedetomidina, midazolam e morfina foram realizadas no dia do estudo, sendo diluídas em 60 ml de solução salina o volume dos fármacos necessários para administrá-los por 12 horas, sendo, portanto, a vazão da bomba programada para 5 mL/h. O propofol foi utilizado puro, sem diluir o mesmo. O tempo total de administração das infusões foi de 24 horas. O avaliador não foi cego aos tratamentos. O total de fluidos administrado nos pacientes foi de 1 mL/kg/h

Desta forma, iniciou-se o protocolo de sedação prolongada, em os pacientes foram avaliado clinicamente, com dados de frequência cardíaca, pressão arterial invasiva, frequência respiratória e temperatura após 15 minutos do início da mesma (M15) e os momentos subsequentes em intervalos de 1 hora, até completar 24 horas do início da IC (T1, T2, T3...). Além disso, todos os animais foram suplementados com oxigênio a 100% via cateter nasal unilateral, com um fluxo de gases frescos de 100 ml/kg/min desde o início da sedação prolongada, permanecendo suplementados por um período total de 24 horas. A fim de simular uma situação real de UTI e para o conforto dos pacientes, os mesmos foram mantidos em ambiente com temperatura controlada (entre 20°C e 25 °C) e aquecimento ativo com o intuito de manter a temperatura corpórea. Além disto, foram mantidos em decúbito lateral esquerdo ou

direito, em uma superfície com colchão infantil, e realizada a troca de decúbito a cada 6 horas, além da utilização de colírio lubrificante para os olhos.

A avaliação ecocardiográfica foi realizada por um cardiologista experiente, com o auxílio de um aparelho de ultrassom com o módulo de cardiologia (Ultramedic Infinit 9V, Ultramedic, Porto Alegre, Brasil) com a sonda setorial pediátrica. Foi avaliado o modo bidimensional (modo-B), o modo multidimensional (modo-M) e o modo Doppler pulsátil (PW) e fluxo de cores. Pelo modo-B foi feita a avaliação qualitativa, fornecendo informações quanto ao movimento, anatomia cardíaca e relação espacial. Pelo modo-M realizou-se a avaliação quantitativa referente ao diâmetro da aorta (AO), do átrio esquerdo (AE), relação do tamanho entre AE e AO, diâmetro da artéria pulmonar (AP), diâmetro interno do ventrículo esquerdo, septo interventricular e parede livre de ventrículo esquerdo, tanto em sístole (DIVEs, SIVs e PLVEs) quanto em diástole (DIVED, SIVd e PLVED), para determinar a fração de encurtamento (%FS), fração de ejeção (FE) pelo método de Teicholz e diâmetro sistólico e diastólico normalizado pelo peso (VEs e VEd, respectivamente), além da aferição da separação septal do ponto E da mitral (SSPE). Os valores de volume diastólico final (EDV) e volume sistólico final (ESV) serão calculados pelo próprio equipamento pelo método de Teicholz.

Pela ecocardiografia, utilizando o modo Doppler colorido foi possível identificar os fluxos sanguíneos no coração e grandes vasos, avaliando possíveis turbilhonamentos. Foi utilizada na janela paraesternal direita no corte de quatro câmaras e saída de ventrículo esquerdo para avaliar presença de jato regurgitante em mitral, tricúspide e aórtico, bem como a avaliação do fluxo máximo aórtico (Vel Max AO), gradiente de fluxo aórtico (Grad Ao), velocidade-tempo integral aórtico (VTI AO), tempo de aceleração aórtico (TA AO), onda E e onda A mitral. Para avaliação do fluxo pulmonar utilizou-se o corte transversal da base cardíaca, onde foi avaliado a presença de jato regurgitante, velocidade de fluxo (Vel Max Pul), gradiente de fluxo pulmonar (Grad Pul), velocidade-tempo integral pulmonar (VTI Pul) e tempo de aceleração pulmonar (TA Pul).

Em relação ao plano de sedação, o plano desejado era que os pacientes ficassem sem movimentos espontâneos de membros, cauda ou cabeça, com o globo ocular rotacionado e com reflexo palpebral medial presente. Foi considerado que o paciente estava em plano de sedação profunda quando o mesmo não apresentava mais reflexo palpebral medial, reduzindo-se, portanto, a dose da dexmedetomidina ou propofol em 20% em relação a dose do respectivo momento, avaliando-se o plano a quantidade de vezes necessárias até obter o plano considerado adequado, conforme citado acima. No caso de plano de sedação superficial, quando o animal apresentava-se com movimentos espontâneos de membros, cabeça ou cauda, ou reflexo

palpebral medial espontâneo ou vigoroso, ocorria um acréscimo da dose em 20% em relação a dose do respectivo momento.

Ao final do estudo, após a avaliação T24, os animais tiveram as infusões descontinuadas e foram intubados e então conectado ao sistema circular valvular com reinalação parcial de gases, administrando-se oxigênio, com uma fração inspirada de 100% e fluxo de gases frescos de 50 ml/kg/min, além da administração de isofurano, sendo a vaporização ajustada a fim de manter um plano anestésico de cirurgia (globo ocular rotacionado, sem tônus mandibular e ausência de reflexo palpebral medial). Caso o paciente estivesse na ventilação mecânica, o mesmo era mantido até o final da cirurgia, realizando então o desmame do paciente reduzindo o volume minuto e frequência respiratória de maneira gradual. Ato contínuo, os pacientes foram submetidos ao bloqueio intratesticular com lidocaína 2% sem vasoconstritor. Após 10 minutos, foi realizada a orquiectomia eletiva, administrando-se ao término da cirurgia meloxicam 0,2 mg/kg e dipirona 25 mg/kg, ambos pela via intravenosa. Os animais foram acompanhados no pós-operatório para computar os tempos de recuperação total.

Para a análise estatística, foi utilizado o software GraphPad Prim 8.0, onde todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foi utilizado a média global de cada momento, ou seja, os valores do momento basal de cada grupo geraram um valor de média e desvio padrão, bem como os valores do momento da sedação de cada grupo gerou também um valor de média e desvio padrão. Foi comparado a média do momento basal de cada grupo, com a média de todos os momentos da sedação prolongada, denominando este momento de sedação, a fim de verificar diferenças em relação ao basal em um mesmo grupo. Para avaliar diferenças entre os grupos foi comparado os momentos basais e os momentos sedação de cada grupo. O teste utilizado para realizar as comparações acima descritas, foi o teste de t. Foi considerado um grau de significância quando $p \leq 0,05$.

3.5 RESULTADOS

Não houve diferença entre os grupos quanto ao peso e em nenhuma variável no momento basal. O tempo para a paramentação foi igual entre os grupos (22 ± 3 minutos no GD Vs 25 ± 4 minutos no GP) ($p = 0,1145$). O peso médio e o desvio padrão do peso no GD e GP foram, respectivamente $13,5 \pm 7,9$ Kg e $10,4 \pm 4,2$ Kg ($p = 0,3351$). Os dados ecocardiográficos estão todos expressos na tabela 7. Durante o período de sedação prolongada, a taxa de infusão média foi de $1,5 \pm 0,3$ µg/kg/h no GD e de $0,09 \pm 0,02$ mg/kg/min no GP.

Tabela 6 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros diâmetro da aorta (AO), diâmetro do átrio esquerdo (AE), relação átrio esquerdo e aorta (AE/ AO), diâmetro da artéria pulmonar (AP), diâmetro do septo ventricular em diástole e sístole (SIVd e SIVs, respectivamente), diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (PLVEd e PLVEs, respectivamente), diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (VEd e VEs, respectivamente), fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FS), volume diastólico final (EDV), volume sistólico final (ESV), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), separação septal do ponte E da valva mitral (SSPE), velocidade máxima aórtica e pulmonar (Vel Max AO e Vel Max PULM, respectivamente), gradiente aórtico e pulmonar (Grad AO e Grad PULM, respectivamente), velocidade tempo-integral aórtico e pulmonar (VTI AO e VTI PULM, respectivamente), tempo de aceleração aórtico e pulmonar (TA AO e TA PULM, respectivamente), velocidade da onda E (Onda E), velocidade da onda A (Onda A), relação entre onda E e Onda A (E/ A), tempo de relaxamento isovolumétrico (IRT), tempo de incursão do ânulo da valvular tricúspide e mitral (TAPSE e MAPSE, respectivamente), MAPSE indexado pela área de superfície corpórea (MAPSE indexado) e duração da onda A (Adur) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).

(Continua)

	GD		GP	
	BASAL	SEDAÇÃO	BASAL	SEDAÇÃO
AO (mm)	14,9 ± 3,5	15,3 ± 3,1	14,3 ± 1,9	14,4 ± 1,9
AE (mm)	19,8 ± 4,1	19,9 ± 3,1	19,6 ± 2,3	19,7 ± 2,6
AE/ AO	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1 a	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1 b
AP (mm)	12,5 ± 2,5	12,2 ± 2,3	13,3 ± 2,0	13,2 ± 2,0
SIVd (mm)	7,4 ± 1,9	7,8 ± 1,1 a	6,8 ± 1,2	6,9 ± 0,9 b
SIVs (mm)	10,9 ± 2,7	11,0 ± 1,5	10,4 ± 1,8	10,7 ± 1,6
PLVEd (mm)	7,1 ± 1,7	7,5 ± 1,5 a	6,9 ± 1,5	6,8 ± 1,1 b
PLVEs (mm)	9,9 ± 1,8	10,4 ± 1,5	9,0 ± 3,6	10,4 ± 1,5
VEd (mm)	29,8 ± 6,8	30,1 ± 5,7	27,0 ± 4,7	27,8 ± 5,6
VEs (mm)	20,5 ± 4,8	21,3 ± 4,9 a	18,6 ± 4,2	17,7 ± 4,1 b
FS (%)	30,9 ± 4,6	29,8 ± 5,3 a	31,5 ± 7	36,8 ± 4,8 Ab
EDV (mL)	37,6 ± 21,9	38,0 ± 17,4	28,2 ± 11,2	31,0 ± 15,1
ESV (mL)	15,3 ± 9,1	16,3 ± 9,6 a	11,5 ± 5,8	10,2 ± 5,7 b
FE (%)	60 ± 7,3	57,0 ± 9,1 a	60,2 ± 9,2	67,8 ± 6,3 Ab
SSPE (mm)	3,6 ± 1,1	3,8 ± 1,2 a	3,4 ± 1,3	2,8 ± 0,9 b
Vel Max AO (mm/s)	73,3 ± 15,7	96,4 ± 17,4 A	82,8 ± 17,6	94,0 ± 18,3
Grad AO (mmHg)	2,2 ± 1,0	3,8 ± 1,5 A	2,9 ± 1,2	3,7 ± 1,5
VTI AO (mm)	15,0 ± 3,6	21,0 ± 4,0 Aa	15,7 ± 4,5	17,4 ± 4,8 b

Tabela 7 - Valores médios e desvio padrão dos parâmetros diâmetro da aorta (AO), diâmetro do átrio esquerdo (AE), relação átrio esquerdo e aorta (AE/ AO), diâmetro da artéria pulmonar (AP), diâmetro do septo ventricular em diástole e sístole (SIVd e SIVs, respectivamente), diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (PLVEd e PLVEs, respectivamente), diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (VEd e VEs, respectivamente), fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FS), volume diastólico final (EDV), volume sistólico final (ESV), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), separação septal do ponte E da valva mitral (SSPE), velocidade máxima aórtica e pulmonar (Vel Max AO e Vel Max PULM, respectivamente), gradiente aórtico e pulmonar (Grad AO e Grad PULM, respectivamente), velocidade tempo-integral aórtico e pulmonar (VTI AO e VTI PULM, respectivamente), tempo de aceleração aórtico e pulmonar (TA AO e TA PULM, respectivamente), velocidade da onda E (Onda E), velocidade da onda A (Onda A), relação entre onda E e Onda A (E/ A), tempo de relaxamento isovolumétrico (IRT), tempo de incursão do ânulo da valvular tricúspide e mitral (TAPSE e MAPSE, respectivamente), MAPSE indexado pela área de superfície corpórea (MAPSE indexado) e duração da onda A (Adur) em cães submetidos a sedação prolongada com midazolam e morfina associados com dexmedetomidina (GD) ou propofol (GP).

(Conclusão)

TA AO (ms)	62 ± 22	40 ± 21 A	58 ± 23	55 ± 20
VEL MAX PULM (mm/s)	88,0 ± 16,9	86,5 ± 18,1	77,6 ± 17,0	79,8 ± 15,9
GRAD PULM (mmHg)	3,2 ± 1,3	3,1 ± 1,3	2,3 ± 0,9	3,3 ± 1,7
VTI PULM (mm/s)	17,8 ± 7,2	19,5 ± 6,2	15,1 ± 3,7	18,7 ± 4,3 A
TA PULM (ms)	114 ± 14	92 ± 22 a	136 ± 36	124 ± 21 b
Onda E (mm/s)	54 ± 11,6	35,4 ± 8,6 Aa	47,6 ± 10,1	49,9 ± 13,2 b
Onda A (mm/s)	35,7 ± 5,1	56,1 ± 10,2 Aa	38,2 ± 5,7	41,6 ± 8,8 b
E/ A	1,5 ± 0,35	0,65 ± 0,25 Aa	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,5 b
IRT ms	0,104 ± 0,02	0,104 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,02
TAPSE (mm)	0,45 ± 0,20	0,49 ± 0,19	0,56 ± 0,23	0,54 ± 0,19
MAPSE (mm)	0,46 ± 0,1	0,44 ± 0,17 a	0,47 ± 0,11	0,60 ± 0,17 b
MAPSE INDEX (%)	0,74 ± 0,3	0,85 ± 0,33 a	0,97 ± 0,24	1,2 ± 0,33 b
A DUR (ms)	0,073 ± 0,01	0,12 ± 0,02 Aa	0,08 ± 0,02	0,1 ± 0,02 Ab

Legenda: A, diferença dentro do mesmo grupo em relação ao momento basal; a,b, diferença entre os grupos.

Fonte: Próprio autor (2023).

No GD os seguintes parâmetros foram maiores em relação ao momento basal: V Max AO (p = 0,0008); VTI Ao (p = 0,0002); Onda A (p < 0,0001); Adur (p < 0,0001). Ainda no GD os seguintes parâmetros foram menores em relação ao momento basal: Grad AO (p = 0,0033); TA AO (p = 0,0358); Onda E (p < 0,0001); E/ A (p < 0,0001). Já no GP, os parâmetros descritos

na sequência foram maiores do momento basal: FS ($p = 0,0111$), FE ($p = 0,0052$), VTI PULM ($p = 0,0257$); Adur ($p = 0,0004$). Todos estes dados estão expressos na Tabela 7.

Com relação as diferenças entre os grupos no momento sedação, as variáveis que foram maiores no GD em relação ao GP são: AE/ Ao ($p = 0,0092$); SIVd ($p = 0,0012$); PLVEd ($p = 0,0332$); VEs ($p = 0,0013$); ESV ($p = 0,0016$); SSPE ($p = 0,0004$); VTI AO ($p = 0,0011$); Onda A ($p < 0,0001$); Adur ($p = 0,0004$). Estes dados estão expressos na Tabela 7.

Já as variáveis que foram menores no GD em relação ao GP são: FS ($p < 0,0001$); FE ($p < 0,0001$); MAPSE ($p = 0,0012$); MAPSE *index* ($p = 0,0003$); TA PULM ($p = 0,0051$); Onda E ($p < 0,0001$); E/ A ($p < 0,0001$). Estes dados estão expressos na Tabela 7.

Com relação a distúrbios no fluxo, 5 pacientes do GD apresentaram alterações, 2 na válvula tricúspide e 3 na mitral, enquanto nenhum paciente do GP apresentou alterações no fluxo ($p = 0,0294$). Em ambos os locais, o distúrbio apresentado foi de regurgitação leve.

3.6 DISCUSSÃO

Em relação ao basal, a dexmedetomidina não alterou variáveis clássicas de função sistólica, como fração de encurtamento, fração de ejeção e movimento do anulo da válvula mitral, entretanto aumentou as variáveis de velocidade máxima aórtica e VTI aórtico. Indo ao encontro destes resultados, em estudo realizado em cães, a dexmedetomidina administrada pela via intramuscular nas doses de 5 $\mu\text{g/kg}$ ou 10 $\mu\text{g/kg}$ não promoveram alterações na fração de ejeção e velocidade máxima aórtica, porém reduziram a fração de encurtamento somente com 60 minutos após a aplicação intramuscular (KELLIHAN et al., 2015). A diferença entre este estudo e o presente estudo, está na dose e via de administração, podendo isto justificar as diferenças encontradas nos estudos, onde administrações pela via intramuscular poderão levar a concentrações plasmáticas menores que quando administradas pela via intravenosa.

Além disto, é válido ressaltar que o estudo citado acima (KELLIHAN et al., 2015), mostrou uma redução nos valores de débito cardíaco, porém com valores de volume sistólico aumentados, sendo o responsável pela redução no débito cardíaco a redução encontrada na frequência cardíaca. Indo ao encontro destes resultados, alguns autores (LEE et al., 2017) avaliaram a dexmedetomidina na função ventricular de ratos, demonstrando que ela aumenta a contratilidade, e apresenta maiores valores de inclinação máxima do aumento da pressão sistólica (dP/dT_{max}) e de relação entre pressão sistólica final e volume (ESPVR), sendo a primeira variável de contratilidade, porém também influenciada pela pré-carga, e a segunda

uma variável de contratilidade independente da pré-carga. Estes autores (LEE et al., 2017) sugerem que o aumento na contratilidade se deu para contrabalancear a redução na frequência cardíaca, sendo que no seu estudo não houve alterações de débito cardíaco em ratos.

Apesar disto, é necessário avaliarmos com cuidado tais resultados, uma vez que a fração de encurtamento e de ejeção são afetadas de maneira diretamente proporcional pela pré-carga e contratilidade, e inversamente proporcional a pós-carga e frequência cardíaca (BOROW et al., 1982; QUINONES; GAASCH; ALEXANDER, 1976). Isto é reforçado por (FERNÁNDEZ-PARRA et al., 2021) que avaliaram parâmetros convencionais e avançados de função sistólica em cães que receberam dexmedetomidina na dose de 5 µg/kg pela via intramuscular, encontrando reduções nas variáveis de função sistólica somente quando avaliado as variáveis avançadas, como *Speckle tracking* e Doppler tecidual. Com isto, no presente estudo, observamos uma frequência cardíaca baixa, impactando, portanto, em uma FE e FS maiores, enquanto o aumento da resistência vascular como foi observado no estudo pode ter induzido a uma FE e FS menores. Com isto, estas alterações na frequência cardíaca e resistência vascular podem ter obscurecido as possíveis alterações na contratilidade, devendo-se avaliar individualmente cada paciente após administrar tais fármacos, pois a redução na FC poderá gerar valores de fração de encurtamento e ejeção elevados, enquanto o aumento no IRVS poderá gerar valor destas mesmas variáveis reduzida e com isto, o valor de fração de encurtamento e ejeção não refletir necessariamente os valores de contratilidade e/ou débito cardíaco.

Com relação ao menor tempo de aceleração aórtico e ao maior gradiente aórtico, em relação aos valores do basal, tal fato pode ser devido ao aumento da resistência vascular enfrentada pelo ventrículo esquerdo, reduzindo desta forma o tempo para que se atinja o fluxo máximo, bem como o gradiente (diferença de pressão) imposta entre o ventrículo esquerdo e a aorta esteja maior. Alguns estudos na medicina utilizam o gradiente aórtico para diagnosticar a estenose aórtica (LANCELLOTTI, 2012; RIZZELLO, 2021), sendo que quanto maior o seu valor maior é a gravidade do quadro. Além disto, alguns estudos relacionam também o tempo de aceleração, neste caso na válvula pulmonar, com o grau de hipertensão pulmonar, onde quanto menor este valor, mais rápido se chega na velocidade máxima e maior é a probabilidade de hipertensão pulmonar (WANG; HUANG; TU, 2018; YARED et al., 2011). Tais relações são impostas quando se tem uma pós carga elevada, o que corrobora afirmarmos que tais alterações são advindas de uma resistência vascular maior

Com relação a função diastólica, ao avaliarmos a onda E, que é fluxo transmitral entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo durante a fase de enchimento rápido, é importante entendermos que ela depende de alguns fatores, como o gradiente pressórico entre as duas

câmaras, da complacência ventricular e da rigidez ventricular em sua fisiologia normal (GRAZIOSI, 1998). Entretanto, é sabido que alterações na fisiologia das pressões e volumes, como alterações na frequência cardíaca, bem como condições patológicas, irão alterar a velocidade da onda E. Um exemplo disto é quando temos aumento na pós-carga, seja ela decorrente da uma redução da função sistólica ou aumento do tônus vasomotor, que irá ocasionar alterações no gradiente pressórico entre as câmaras e por consequência irá reduzir os valores de velocidade da onda E (BORLAUG et al., 2007; COURTOIS et al., 1992; MIKI et al., 1991). Devido as alterações de resistência vascular, que creditamos, no presente estudo, a alteração na onda E.

Além da fase de enchimento rápido, com o fluxo transmitral, após a onda E termos uma onda menor, chamada de onda A, que significa a contração atrial, sendo esta onda fisiologicamente influenciada pela rigidez do ventrículo, contração atrial, sincronia entre o átrio e o ventrículo (GRAZIOSI, 1998). Conforme a velocidade de enchimento rápido ventricular vai reduzindo, como evidenciado pela redução da velocidade da onda E, a contração atrial vai se tornando mais importante para o adequado enchimento deste ventrículo, gerando portanto um aumento na velocidade da onda A, sendo isto um mecanismo compensatório para a redução na velocidade da onda E (FLACHSKAMPF et al., 2015). Com isto, os autores creditam este aumento na onda A como uma consequência da redução da velocidade de enchimento ventricular.

Apesar de termos discutido os fluxos transmitrais de maneira separada, é importante observarmos que a relação entre a onda E e a onda A, é quem irá fornecer um parâmetro de graduação da disfunção diastólica do paciente, onde valores menores que 1 indicam um comprometimento no relaxamento deste ventrículo (FLACHSKAMPF et al., 2015; SCHOBER; LUIS FUENTES, 2001). Em estudo realizado em cães, a dexmedetomidina por via intramuscular, nas doses de 5 µg/kg ou 10 µg/kg, promoveram um aumento da relação onda E/A, chegando até valores de 4,5, sendo isto causado pelo aumento da onda E, caracterizando portando o último e mais grave padrão de disfunção diastólica, o padrão restritivo (KELLIHAN et al., 2015). Uma possível explicação para a diferença entre os estudos são as doses e vias, pois no estudo citado, as doses foram de 5 a 10 vezes maiores que as utilizadas no presente estudo, portanto a concentração plasmática foi muito maior, e por consequência, a disfunção diastólica também, demonstrando-se dose dependente.

Com relação as alterações na função sistólica encontradas no grupo propofol, como fração de encurtamento e ejeção maiores que o valor basal, devemos novamente discutir as causas de interferência nos valores de fração de encurtamento e de ejeção antes de afirmarmos

que o propofol incrementa esta função. Assim como citado anteriormente, são diversos os fatores que podem influenciar a função sistólica (BOROW et al., 1982; QUINONES; GAASCH; ALEXANDER, 1976), podendo, por exemplo, a redução na frequência cardíaca ser a responsável pelo incremento nestes valores, uma vez que o tempo diastólico será aumentado, incrementando o enchimento ventricular, podendo gerar um valor de função sistólica aumentado. Neste sentido, variáveis de função sistólica mais precoces, como o movimento do anulo da válvula mitral (MAPSE) não diferiram em relação ao basal, podendo-se sugerir de que tais aumentos se deram por alterações na pré-carga e/ ou FC e não por um aumento na contratilidade em si. Outro fator que corrobora com o citado, é que a duração da onda A foi maior, podendo-se sugerir um tempo diastólico total maior, provocado pela redução na frequência cardíaca, o que pode ter gerado os valores de fração de encurtamento e ejeção maiores que o basal .

Além disso, é interessante analisarmos que o valor de débito cardíaco reduziu, devido a queda da frequência cardíaca, sem ter um aumento do volume sistólico, sendo que são diversos os estudos realizados que endossam que o propofol promove efeito de inotropismo e cronotropismo negativo (LARSEN et al., 2007; OH et al., 2016; YANG et al., 2013), sendo os achados em fração de encurtamento e fração de ejeção confundidos por outras variáveis que afetam eles, como a frequência cardíaca (BOROW et al., 1982; QUINONES; GAASCH; ALEXANDER, 1976). É valido ressaltar que os estudos em que foi verificado uma redução na função sistólica, utilizaram a técnica de doppler tecidual, o que não foi utilizado no presente estudo.

Com relação as diferenças entre os grupos, os valores do diâmetro do septo ventricular esquerdo em diástole e da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole foram maiores nos pacientes que receberam dexmedetomidina possivelmente devido a maior pós-carga enfrentada por este ventrículo, devido aos valores de resistência vascular sistêmica terem sido também maiores neste mesmo grupo, gerando uma hipertrofia ventricular. Este quadro em pacientes humanos é multifatorial, sendo um dos fatores que apontamos para esta alteração a severidade do aumento da pós-carga, uma vez que o valor de resistência quase duplicou em relação ao basal, a duração que foi por um período de 24 horas, a rapidez do aumento da pós-carga e a regurgitação, que foi presente somente neste grupo (ARONOW, 2017; KAHAN; BERGFELDT, 2005).

Entre os grupos, a dexmedetomidina foi quem mais alterou negativamente a função sistólica, tendo em vista as alterações encontradas nos valores de fração de encurtamento, fração de ejeção, separação septal do ponte E da mitral, tempo de incursão do ânulo da válvula mitral,

diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole e volume do ventrículo esquerdo no final da sístole. Ao avaliarmos estes dados em conjunto com os valores de débito cardíaco reduzido nos pacientes tratados com dexmedetomidina, é inerente pensarmos que o fármaco em questão afeta mais a função sistólica que o propofol, porém é importante observarmos que estas alterações podem ser atribuídas não somente a alteração na função sistólica, mas também a alteração na resistência vascular sistêmica.

Entretanto, ao avaliarmos o valor de VTI Ao e o valor de volume sistólico gerado, estes valores foram maiores no grupo dexmedetomidina, porém é interessante observarmos que o valor de débito cardíaco bem como as outras variáveis de função sistólica foram menores neste mesmo grupo, sendo isto impactado pela intensa redução nos valores de frequência cardíaca. Com a redução na frequência cardíaca, teríamos um maior tempo diastólico (BOUDOULAS; RITTGERS; LEWIS, 1978; CHUNG; KARAMANOGLU; KOVÁCS, 2004), que pode ser confirmado ao avaliarmos que a duração da onda A foi maior nos pacientes tratados com dexmedetomidina, possibilitando um maior enchimento ventricular e como o coração está possivelmente operando ainda na porção ascendente da curva de Frank-Starling de pré-carga dependência, onde o aumento na sua pré-carga é capaz de gerar um aumento no volume sistólico (MILLER; MANDEVILLE, 2016), ele gerou este valor maior de volume sistólico.

É importante frisar que a avaliação hemodinâmica utilizando o ecocardiograma em pacientes em UTI ou anestesia não deve ser utilizada obtendo-se parâmetros únicos de função sistólica ou diastólica, devendo-se observar sempre o conjunto da condição do paciente, condições de pré-carga, pós-carga, fármacos empregados e técnica utilizada (CHEW, 2012; FLATO et al., 2009; LUCINA; SARRAFF-LOPES; SOUSA, 2017; ROMERO-BERMEJO et al., 2011), uma vez que estes fatores irão impactar diretamente as variáveis ecocardiográficas. Isto ocorreu no presente estudo, onde a grande maioria das variáveis de função sistólica foram possivelmente mais impactadas pelo aumento na pós-carga, enquanto os valores de VTI possivelmente foram mais impactados pela pré-carga. Devemos, portanto, olhar para as variáveis como um todo, e não para uma única exclusivamente.

Quanto a função diastólica, como citado anteriormente, a dexmedetomidina comprometeu o relaxamento ventricular, ao gerar valor de onda E menores que os valores de onda A, logo a relação entre a onda E e a onda A foi menor que 1. Isto se deu devido ao aumento da pós-carga e consequentemente ao comprometimento pressórico entre o átrio e o ventrículo, reduzindo a fase de enchimento ventricular rápido (onda E), tornando a fase de enchimento tardio mais impactante para o correto enchimento ventricular (onda A) (FLACHSKAMPF et al., 2015; GRAZIOSI, 1998; SCHOBBER; LUIS FUENTES, 2001).

Outro achado do presente estudo, reflete sobre o impacto da dexmedetomidina sobre a hemodinâmica pulmonar é da possibilidade de em comparação com o propofol ela ter gerado pressões na artéria pulmonar maiores, uma vez que o tempo de aceleração pulmonar foi menor nos pacientes tratados com dexmedetomidina. O tempo de aceleração é correlato a pressões pulmonares maiores (TOSSAVAINEN et al., 2013; WANG; HUANG; TU, 2018; YARED et al., 2011), sendo que quanto menor o seu valor, maior a probabilidade do paciente ter hipertensão pulmonar. Uma possível causa desta hipertensão pode ser a atuação da dexmedetomidina sobre a vasculatura pulmonar, promovendo um aumento da resistência vascular pulmonar, ou este achado ter sido uma repercussão da regurgitação mitral provocada pela dexmedetomidina, promovendo uma pressão maior no átrio esquerdo e isto repercutindo em um aumento da pressão na artéria pulmonar. Em estudo com cães com doença valvar mitral, foi detectado uma prevalência da hipertensão pulmonar de 13,9% na população geral de cães com doença valvar mitral estudada, porém conforme a doença se torna mais grave, esta prevalência chegou a mais de 72,2% (SERRES et al., 2006).

Apesar de não ter sido calculado outros parâmetros para avaliar a pressão da artéria pulmonar, com os dados citados acima em conjunto com valores maiores de relação átrio esquerdo e aorta, podemos sugerir que a dexmedetomidina promove não somente um aumento na resistência vascular sistêmica, mas sim também da resistência vascular pulmonar.

Com relação as limitações encontradas no presente estudo, podemos citar como a mais impactante, a não realização de técnicas ecocardiográficas avançadas para detecção precoce de disfunções sistólicas e diastólicas, como o *Speckle tracking* e doppler tecidual. É de conhecimento que tais técnicas são mais precoces em detectar alterações nestas funções, creditando algumas perguntas não respondidas no estudo a falta destas técnicas, uma vez que ao se tratar de pacientes hígidos, eles detinham boa reserva cardiovascular, podendo responder de formas distintas a alterações cardiovasculares, algumas das vezes portanto não sendo estas alterações evidenciadas pelas técnicas convencionais. Com isto, podemos inferir que os protocolos estudados alteram as variáveis de origem cardiovascular aferidas neste estudo e discutidas acima, porém não podemos ir além ou fazer conclusões sobre o real impacto em pacientes cuja reserva cardiovascular esteja comprometida, uma vez que não foi estudado variáveis que se alteram de maneira precoce. Não obstante, temos também uma variação intra e inter individual no que tange a avaliação ecocardiográfica, com isso ressaltasse a importância de medidas seriadas, como a realizada no estudo para avaliação do débito cardíaco. x

Outro fator limitante do presente estudo foi a utilização de paciente hígidos, uma vez que estes dados irão servir como uma base do que possivelmente cada protocolo poderá causar,

porém não sabemos o real impacto destes protocolos em pacientes com alguma disfunção, como por exemplo doenças cardíacas em si (doenças valvares e/ ou cardiomiopatias), doenças de origem renal (síndrome cardiorrenal, injúria renal aguda ou doença renal crônica) ou disfunções sistêmicas graves (sepse, queimaduras).

3.7 CONCLUSÕES

A dexmedetomidina promoveu uma redução marcante na função sistólica devido ao aumento na pós-carga e redução na frequência cardíaca, quando comparada ao propofol. A função diastólica também foi mais afetada nos pacientes tratados com dexmedetomidina, com um padrão de comprometimento no relaxamento ventricular, além de promover maior grau de regurgitações. Por fim, sugere-se que a dexmedetomidina possa gerar aumento na resistência vascular pulmonar, necessitando de estudos a fim de confirmar tal achado. Com estes achados, a dexmedetomidina foi o fármaco que promoveu alterações mais marcantes na performance cardiovascular, devendo seu uso ser ponderado em paciente com comprometimento deste sistema orgânico.

REFERÊNCIAS

- AKEJU, O. et al. Dexmedetomidine promotes biomimetic non-rapid eye movement stage 3 sleep in humans: A pilot study. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 1, p. 69–78, 2018.
- ARAGÓN, R. E. et al. Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2019.
- ARONOW, W. S. Hypertension and left ventricular hypertrophy. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 15, p. 5–8, 2017.
- ATKINS, P. M. et al. Characteristics and outcomes of patients who self-extubate from ventilatory support: A case-control study. **Chest**, v. 112, n. 5, p. 1317–1323, 1997.
- BARR, J. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 41, p. 263–306, 2013.
- BAZUAYE, E. A. et al. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. **Thorax**, v. 47, p. 609–611, 1992.
- BELEW, A. M.; BARLETT, T.; BROWN, S. A. Evaluation of the white-coat effect in cats. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 2, p. 134–142, 1999.
- BELLEVILLE, J. P. et al. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans I: Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. **Anesthesiology**, v. 77, p. 1125–1133, 1992.
- BENKEN, S. et al. Hemodynamic Effects of Propofol and Dexmedetomidine in Septic Patients Without Shock. **Annals of Pharmacotherapy**, 2019.
- BORLAUG, B. A. et al. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 16, p. 1570–1577, 2007.
- BOROW, K. M. et al. Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans. Normal values and sensitivity to inotropic state. **The American Journal of Cardiology**, v. 50, n. 6, p. 1301–1308, 1982.
- BOUDOULAS, H.; RITTGERS, S. E.; LEWIS, R. P. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. Implications for myocardial perfusion. **Circulation**, v. 58, n. 4 II, p. 164–169, 1978.
- BOUILLON, J. et al. Effects of dexmedetomidine on glucose homeostasis in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 4, p. 344–349, 2020.
- BRAGG, R. F. et al. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. **Javma**, v. 246, n. Jan 15, p. 212–215, 2015.
- CAMPS, A. S. et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 11, p. 3612–3619, 2000.
- CANTY, D. J. et al. The impact on cardiac diagnosis and mortality of focused transthoracic echocardiography in hip fracture surgery patients with increased risk of cardiac disease: A retrospective cohort study. **Anaesthesia**, v. 67, n. 11, p. 1202–1209, 2012.
- CARRASCO, G. et al. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients; A cost-benefit analysis. **Chest**, v. 103, n. 2, p. 557–564, 1993.

- CHANG, Y. F. et al. Comparison of dexmedetomidine versus propofol on hemodynamics in surgical critically ill patients. **Journal of Surgical Research**, v. 228, p. 194–200, 2018.
- CHEN, Z. et al. Effects of dexmedetomidine administered for postoperative analgesia on sleep quality in patients undergoing abdominal hysterectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 36, p. 118–122, 2017.
- CHEW, M. S. Haemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill : A Review. **Cardiology Research and Practice**, v. 2012, p. 1–7, 2012.
- CHUICH, T. et al. Perioperative Sedation in Mechanically Ventilated Cardiac Surgery Patients With Dexmedetomidine-Based Versus Propofol-Based Regimens. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 1, p. 5–12, 2019.
- CHUNG, C. S.; KARAMANOGLU, M.; KOVÁCS, S. J. Duration of diastole and its phases as a function of heart rate during supine bicycle exercise. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, n. 5 56-5, p. 2003–2008, 2004.
- CONTI-PATARA, A. et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 409–418, 2012.
- COURTOIS, M. et al. Factors Related to End-Systolic Volume Are Important Determinants of Peak Early Diastolic Transmitral Flow Velocity. **Circulation**, v. 85, p. 1132–1139, 1992.
- DE BACKER, D. Detailing the cardiovascular profile in shock patients. **Critical Care**, v. 21, n. Suppl 3, 2017.
- DEVLIN, J. W. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. **Critical care medicine**, v. 46, n. 9, p. e825–e873, 2018.
- DU, W. et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. **Journal of Critical Care**, v. 28, n. 6, p. 1110.e1-1110.e5, 2013.
- DUBOIS, M. J. et al. Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 8, p. 1297–1304, 2001.
- DUNN, J. O. . et al. Physiology of oxygen transport. **British Journal of Anaesthesia**, v. 16, n. 10, p. 341–348, 2016.
- DUNPHY, E. D. et al. Comparison of unilateral versus bilateral nasal catheters for oxygen administration in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 4, p. 245–251, 2002.
- EPSTEIN, J.; BRESLOW, M. J. The Stress Response of Critical Illness. **Critical Care Clinics**, v. 15, n. 1, p. 17–33, 1999.
- ERDMAN, M. J. et al. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 7, p. 1696–1702, 2014.
- ERTLER, R. A. G. et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **BUMC Proceedings**, v. 14, p. 13–21, 1999.

- ETHIER, M. R. et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1351–1359, 2008.
- FAGERHOLM, V.; HAAPARANTA, M.; SCHEININ, M. A 2-Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 108, n. 6, p. 365–370, 2011.
- FENG, M. et al. Transthoracic echocardiography and mortality in sepsis: analysis of the MIMIC-III database. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 884–892, 2018.
- FERNÁNDEZ-PARRA, R. et al. Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. **Research in Veterinary Science**, v. 141, n. June, p. 129–137, 2021.
- FIGUEIREDO, L. F. P. DE; SILVA, E.; CORRÊA, T. D. Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 2, p. 84, 2008.
- FINCKE, R. et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 2, p. 340–348, 2004.
- FLACHSKAMPF, F. A. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 8, n. 9, p. 1071–1093, 2015.
- FLATO, U. A. P. et al. Ecocardiografia à beira do leito em terapia intensiva: uma realidade ou um sonho distante? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 21, n. 4, p. 437–445, 2009.
- FRASER, G. L. et al. The Frequency and Cost of Patient-Initiated Device Removal in the ICU. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2001a.
- FRASER, G. L. et al. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2001b.
- GIOVANNITTI, J. A.; THOMS, S. M.; CRAWFORD, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. **Anesthesia Progress**, v. 62, n. 1, p. 31–38, 2015.
- GÖRGES, M. et al. Effects of Dexmedetomidine on Blood Glucose and Serum Potassium Levels in Children Undergoing General Anesthesia: A Secondary Analysis of Safety Endpoints During a Randomized Controlled Trial. **Anesthesia and analgesia**, v. 129, n. 4, p. 1093–1099, 2019.
- GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 5, p. 175–188, 1998.
- GRODIN, J. L. et al. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 17, p. 689–696, 2015.
- HALL, R. I. et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. **Chest**, v. 119, n. 4, p. 1151–1159, 2001.
- HAMZAOUI, O.; TEBOUL, J. L. Importance of diastolic arterial pressure in septic shock: PRO. **Journal of Critical Care**, v. 51, p. 238–240, 2019.
- HASKINS, S. et al. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p. 156–161, 2005.

- HEIBERG, J. et al. Focused echocardiography: a systematic review of diagnostic and clinical decision-making in anaesthesia and critical care. **Anaesthesia**, v. 71, n. 9, p. 1091–1100, 2016.
- HERR, D. L.; SUM-PING, S. T. J.; ENGLAND, M. ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine- Based Versus Propofol-Based Sedation Regimens. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, n. 5, p. 576–584, 2003.
- HOPPER, K. **Basic mechanical ventilation**. Second Edi ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2014.
- HSU, Y. W. et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I - Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. **Anesthesiology**, v. 101, n. 5, p. 1066–1076, 2004.
- HUGHES, C. G.; MCGRANE, S.; PANDHARIPANDE, P. P. Sedation in the intensive care setting. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 4, p. 218–229, 2012.
- JACOBI, J. et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. v. 30, n. 1, p. 119–141, 2002.
- JAKON, S. T. et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 11, p. 1151–1160, 2012.
- KAHAN, T.; BERGFELDT, L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Its arrhythmogenic potential. **Heart**, v. 91, n. 2, p. 250–256, 2005.
- KANJI, H. D. et al. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 5, p. 700–705, 2014.
- KELLIHAN, H. B. et al. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 282–292, 2015.
- KOHEN, C. J. et al. Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration, base deficit, pH, and anion gap in canine and feline emergency patients. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 1, p. 54–61, 2018.
- LAMONT, L. A. et al. Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 4, p. 308–316, 2012.
- LANCELLOTTI, P. Grading aortic stenosis severity when the flow modifies the gradientvalve area correlation. **Cardiovascular diagnosis and therapy**, v. 2, n. 1, p. 6–9, 2012.
- LARSEN, J. R. et al. Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: A transthoracic echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 183–188, 2007.
- LEE, K. et al. Assessment of dexmedetomidine effects on left ventricular function using pressure–volume loops in rats. **Journal of Anesthesia**, v. 31, n. 1, p. 18–24, 2017.
- LIN, G.-Y. et al. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 2, p. 141–153, 2008.

- LIU, L. et al. Effects of propofol on respiratory drive and patient-ventilator synchrony during pressure support ventilation in postoperative patients: A prospective study. **Chinese Medical Journal**, v. 130, n. 10, p. 1155–1160, 2017.
- LU, W. et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. **Medicine**, v. 96, n. 23, p. 1–5, 2017.
- LUCINA, S. B.; SARRAFF-LOPES, A. P.; SOUSA, M. G. Use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE) in the veterinary emergency room. **Ciência Rural**, v. 47, n. 12, 2017.
- MAGDER, S. Right Atrial Pressure in the Critically Ill: How to Measure, What Is the Value, What Are the Limitations? **Chest**, v. 151, n. 4, p. 908–916, 2017.
- MALLAT, J. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock A prospective observational study. **European Journal of Anesthesiology**, v. 31, p. 371–380, 2014.
- MARTIN-FLORES, M. et al. Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 255, n. 2, p. 193–199, 2019.
- MCLEAN, A. S. Echocardiography in shock management. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2016.
- MIKI, S. et al. Dependence of Doppler echocardiographic transmitral early peak velocity on left ventricular systolic function in coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 67, n. 6, p. 470–478, 1991.
- MILLER, A.; MANDEVILLE, J. Predicting and measuring fluid responsiveness with echocardiography. **Echo Research and Practice**, v. 3, n. 2, p. G1–G12, 2016.
- MION, L. C. et al. Patient-initiated device removal in intensive care units: A national prevalence study. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 12, p. 2714–2720, 2007.
- MORAN-MUÑOZ, R. et al. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, v. 58, n. 7, p. 729–734, 2017.
- MORELLI, A. et al. The effect of propofol and dexmedetomidine sedation on norepinephrine requirements in septic shock patients: A crossover trial. **Critical Care Medicine**, v. 47, n. 2, p. E89–E95, 2019.
- NIEUWENHUIJS, D. et al. Respiratory Sites of Action of Propofol. **Anesthesiology**, v. 95, n. 4, p. 889–895, 2001.
- NOORANI, M. et al. Critical Oxygen Delivery in Conscious Humans Is Less than 7.3 ml. **Anesthesiology**, v. 92, n. 2, p. 407–413, 2000.
- O'REILLY NUGENT, A. et al. Measurement of oxygen concentration delivered via nasal cannulae by tracheal sampling. **Respirology**, v. 19, n. 4, p. 538–543, 2014.
- OH, C. S. et al. Impact of effect-site concentration of propofol on cardiac systolic function assessed by tissue Doppler imaging. **Journal of International Medical Research**, v. 44, n. 3, p. 453–461, 2016.

OSPINA-TASCO, G. A. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock ? **Intensive Care Medicine**, v. 42, p. 211–221, 2016.

OSPINA-TASCÓN, G. A. et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. 2013.

PANDHARIPANDE, P. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 65, n. 1, p. 34–41, 2008.

PANDHARIPANDE, P. P. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 22, p. 2644–2653, 2007.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 360–368, 2015.

PHILIPP, M.; BREDE, M.; HEIN, L. Physiological significance of $\alpha 2$ -adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 283, n. 2 52-2, p. 287–295, 2002.

PSAROLOGAKIS, C. et al. Effects of Dexmedetomidine on Sleep Quality in Critically Ill Patients: A pilot Study. **Anesthesiology**, v. 121, p. 801–807, 2014.

QUIMBY, J. M.; SMITH, M. L.; LUNN, K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 733–737, 2011.

QUINONES, M. A.; GAASCH, W. H.; ALEXANDER, J. K. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. **Circulation**, v. 53, n. 2, p. 293–302, 1976.

QUIRÓS-CARMONA, S. et al. A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 2, p. 228–236, 2017.

REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 5, p. 1215–1224, 2017a.

REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 5, p. 1215–1224, 2017b.

RESTITUTTI, F. et al. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 481–485, 2012.

RIKER, R. R. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients A randomized trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 301, n. 5, p. 489–499, 2009.

RIZZELLO, V. Moderate gradient severe aortic stenosis: diagnosis, prognosis and therapy.

European Heart Journal Supplements, v. 23, n. Supplement_E, p. E133–E137, 2021.

ROMERO-BERMEJO, F. J. et al. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. **current Cardiology Reviews**, v. 7, p. 146–156, 2011.

ROSENSTEIN, P. G.; TENNENT-BROWN, B. S.; HUGHES, D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 2, p. 85–105, 2018.

ROUSSOS, C.; KOUTSOUKOU, A. Respiratory failure. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 3–14, 2003.

RUOKONEN, E. et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 2, p. 282–290, 2009.

SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 653–658, 2010.

SANCHEZ-IZQUIERDO-RIERA, J. A. et al. Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, n. 6, p. 1219–1224, 1998.

SCHOBBER, K. E.; LUIS FUENTES, V. L. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 9, p. 1447–1454, 2001.

SERRES, F. J. et al. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 11, p. 1772–1778, 2006.

SHEHABI, Y. et al. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: Sedative and cardiovascular effects. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 12, p. 2188–2196, 2004.

SHEHABI, Y. et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 26, p. 2506–2517, 2019.

SRIVASTAVA, V. K. et al. Comparison of dexmedetomidine, Propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. GC04–GC07, 2014.

TOSSAVAINEN, E. et al. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 14, n. 9, p. 890–897, 2013.

VASCHETTO, R. et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 1, p. 74–82, 2014.

VENN, R. M.; HELL, J.; GROUNDS, R. M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. **Critical Care**, v. 4, n. 5, p. 302–308, 2000.

VENN, R. M.; NEWMAN, P. J.; GROUNDS, R. M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 2, p. 201–207, 2003.

VINCENT, J.; BACKER, D. D. E. Oxygen uptake / oxygen supply dependency : Fact or

fiction ? **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 39, p. 229–237, 1995.

WAIKAR, S. S.; BONVENTRE, J. V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 3, p. 672–679, 2009.

WALTON, R. A. L.; HANSEN, B. D. Venous oxygen saturation in critical illness. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 5, p. 387–397, 2018.

WANG, Y. C.; HUANG, C. H.; TU, Y. K. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Artery Acceleration Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 31, n. 2, p. 201- 210.e3, 2018.

WEINBROUM, A. A. et al. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. **Intensive Care Medicine**, v. 23, n. 12, p. 1258–1263, 1997.

YANG, H. S. et al. Impact of propofol anesthesia induction on cardiac function in low-risk patients as measured by intraoperative Doppler tissue imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 7, p. 727–735, 2013.

YARED, K. et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 24, n. 6, p. 687–692, 2011.

ZHOU, Y. et al. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. **Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 1–9, 2014.

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, portador (a) do CPF de número _____, RG _____, residente na Rua _____, Bairro _____, sou a responsável legal pelo animal da espécie canina, cuja ficha de registro no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do Centro de Ciência Agroveterinárias (CAV) é _____.

Desta forma, fui informada pelo Médico Veterinário Samuel Jorge Ronchi portador do CPF de número 057.043489-04, RG 5977752-SSP e CRMV/SC 6932 de todos os procedimentos que serão realizados no projeto de pesquisa intitulado “Sedação prolongada na unidade de terapia intensiva: Comparação entre dexmedetomidina e propofol”, com aprovação do Comitê de Ética par ao Uso de Animais sob o protocolo _____.

Com isto, estou ciente dos riscos e autorizo a realização do:

- 1) Internamento do paciente no HCV – CAV durante o período estipulado.
- 2) Procedimento de Orquiectomia eletiva
- 3) Sedação prolongada por um período de 24 horas.

Assinatura do Responsável

Samuel Jorge Ronchi
CRMV/SC: 6932