

Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães

[Metabolic and hemodynamic evaluation of two long term sedation protocols in dogs]

D. Regalin¹, M. I. Gehrcke², F. Comassetto³, B.D.C. Regalin³, L. Rosa³, V.S. Padilha⁴,
I.T. Lima³, A.N. Moraes³, N. Oleskovicz³

¹Universidade Federal de Goiás – UFG – Jataí, GO

²Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Capão do Leão, RS

³Universidade do Estado de Santa Catarina – Udesc – Lages, SC

⁴Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Curitibanos, SC

RESUMO

Objetivou-se determinar a viabilidade de dois protocolos de sedação para ventilação prolongada em cães e seus efeitos hemodinâmicos e metabólicos. Doze cães, alocados aleatoriamente em dois grupos (n=6), receberam infusão contínua de midazolam (0,5mg/kg/h), fentanil (10µg/kg/h) e propofol (18mg/kg/h) no GMF ou cetamina (0,6mg/kg/h), morfina (0,26mg/kg/h) e propofol (18mg/kg/h) no GCM, durante 24 horas. Os cães foram ventilados mecanicamente com FiO₂ de 40%, mantendo-se a normocapnia. A FC diminuiu 32% no GMF e 34% no GCM ao longo do tempo, reduzindo o IC em 24% no GMF e em 29% no GCM. A CaO₂, o CvmO₂, a DO₂ e o VO₂ diminuíram no GCM (5%, 16%, 31% e 7%) e no GMF (4%, 19%, 26% e 15%), respectivamente. A TEO₂ aumentou 32% no GMF e 36% no GCM, sem diferenças entre grupos, porém a calorimetria indireta demonstrou diminuição do VO₂, minimizando a redução da DO₂. Não houve diferença entre os tempos para extubação, deambulação e recuperação total, com médias globais (minutos) de 33,8±15,9, 134,8±60,7 e 208±77,5, respectivamente. Conclui-se que ambos os protocolos permitiram a ventilação mecânica, com redução do IC e da DO₂, porém sem prejuízos hemodinâmicos e metabólicos, podendo ser utilizados com segurança em cães hígidos.

Palavras-chave: ventilação mecânica, propofol, cetamina, midazolam, opioides

ABSTRACT

We aimed to determine the hemodynamic and metabolic parameters of two sedative protocols for long-term ventilation in dogs. Twelve dogs, were randomly allocated in two groups (n=6) who received constant rate infusion (CRI) of midazolam (0,5mg/kg/h), fentanyl (10µg/kg/h) and propofol (18mg/kg/h) in GMF or ketamine (0,6 mg/kg/h), morphine (0,26mg/kg/h) and propofol (18mg/kg/h) in GCM, during 24 hours. The dogs were mechanically ventilated to normocapnia with FiO₂ of 40%. Heart rate decreased 32% in GMF and 34% in GCM during infusion time reducing CI in 24% at GMF and 29% at GCM. CaO₂, CmvO₂, DO₂ and VO₂ decreased in GCM (5%, 16%, 31% and 7% respectively) and GMF (4%, 19%, 26% and 15% respectively). Extraction ratio increased 32% in GMF and 36% in GCM without differences between groups; however, decreased VO₂, evaluated for indirect calorimetry, suggests minimization of DO₂ reduction. No differences between time to extubation, sternal recumbency and total recovery time were observed between groups, with an average of 33,8±15,9, 134,8±60,7 e 208±77,5 minutes respectively. We conclude that both protocols allowed mechanical ventilation with IC and DO₂ reduction without metabolic and hemodynamic impairment, and can be safely used in healthy dogs.

Keywords: mechanical ventilation, propofol, ketamine, midazolam, opioids

INTRODUÇÃO

O número de pacientes críticos admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) em medicina

veterinária vem crescendo anualmente. Nesses pacientes, as técnicas de ventilação mecânica são essenciais para manutenção da eucapnia e melhora da oxigenação tecidual (Hopper *et al.*, 2007); caso contrário, eles podem ir a óbito por

Recebido em 31 de outubro de 2016

Aceito em 3 de dezembro de 2016

E-mail: doughregalin@hotmail.com

falência respiratória progressiva. A ansiedade e o estresse desses pacientes na UTI desencadeiam eventos desfavoráveis, pois a liberação de catecolaminas aumenta o catabolismo e o consumo de oxigênio, que culminam em maior morbidade e mortalidade. O correto fornecimento de analgesia e sedação torna-se obrigatório como parte da abordagem multimodal, melhorando o manejo, o conforto e a sobrevivência desses pacientes (Walder e Tramèr, 2004). Entretanto, pouco se sabe a respeito desse assunto em medicina veterinária, pois apenas um estudo cita a utilização de protocolos de sedação a longo termo em cães (Ethier et al., 2008). Nesse sentido, objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos, hemogasométricos e metabólicos de dois protocolos de infusão contínua (cetamina/morfina ou fentanil/midazolam) associados ao propofol, durante 24 horas, em cães submetidos à ventilação mecânica.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da instituição de origem (protocolo 1.43/13). Foram utilizadas 12 cadelas, sem raça definida (SRD), com peso médio de $13,2 \pm 2,3$, comprovadamente híidas por meio de exames físicos e laboratoriais (hemograma e perfil bioquímico), exames ecocardiográfico e eletrocardiográfico. Os animais eram provenientes do Centro de Zoonoses e passaram por um período de adaptação de 30 dias após seleção para ambientação, castração, padronização da alimentação industrializada (ração premium) e vermifugação.

Previamente ao procedimento, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de oito horas. Na sequência, canularam-se ambas as veias cefálicas, e os pacientes foram induzidos à anestesia geral com propofol 8mg/kg, intubados com sonda endotraqueal de Murphy, com balonete de alto volume e baixa pressão, e mantidos durante o período de instrumentação em anestesia geral com isoflurano 2V% diluído em oxigênio a 40% (FiO_2 0,4) em sistema com reinalação parcial de gases, com a confirmação da concentração de isoflurano expirada por analisador de gases (Carescape B650, GE Health-Care, United Kingdom). Introduziu-se um cateter 22G na artéria podal dorsal e um cateter de Swan-Ganz

pediátrico (5F) de quatro vias na artéria pulmonar, conforme técnica utilizada por Corrêa et al. (2013), e, ainda, uma sonda urinária com sistema fechado de coleta para a aferição do débito urinário. Ao final da instrumentação, a vaporização expirada do isoflurano foi mantida em 1,3V%, sob ventilação espontânea, por um período de 15 minutos, para padronização do plano anestésico.

Em ato contínuo, foi realizada a aferição dos dados basais (M0), conforme parâmetros descritos a seguir; após, ocorreu a administração *bolus* de opioide, alocando-se os animais de forma aleatória em dois grupos: cetamina, morfina e propofol (GCM, n=6) ou midazolam, fentanil e propofol (GMF, n=6). O GCM recebeu 0,5mg/kg de morfina e o GMF recebeu fentanil 5µg/kg, ambos pela via intramuscular. Após 15 minutos, foi realizada nova avaliação dos parâmetros (M-15). Nesse momento, ocorreu a suspensão do isoflurano, e após a superficialização do plano anestésico, confirmada pela presença de reflexo de deglutição, administrou-se 1mg/kg de cetamina associado a 3mg/kg de propofol no GCM ou 0,5mg/kg de midazolam associado a 3mg/kg de propofol no GMF, iniciando-se infusão contínua no GCM com propofol, cetamina e morfina, nas doses de 18mg/kg/h, 0,6mg/kg/h e 0,26mg/kg/h, respectivamente, ou, propofol, midazolam e fentanil, nas doses de 18mg/kg/h, 0,5mg/kg/h e 10µg/kg/h, respectivamente, no GMF. As infusões ocorreram com auxílio de duas bombas de infusão de seringa (ST 6000, Samtronic, São Paulo, SP), com a infusão de propofol isolada pela veia cefálica direita, e a cetamina/morfina ou midazolam/fentanil diluídos em solução fisiológica em volume final de 0,33mL/kg/h pela veia cefálica esquerda, mantendo-se as taxas fixas durante 24 horas. Após o início da infusão, as avaliações foram realizadas com 30 minutos (M30m) e, então, após uma hora de infusão, foram realizadas em diferentes momentos para cada grupo de parâmetros (cardiovasculares, hemodinâmicos ou metabólicos) por até 24 horas (M24h). Concomitantemente ao período de infusão, os animais foram submetidos à ventilação controlada, com auxílio de um ventilador microprocessado (9100c GE Health-Care, United Kingdom), ciclada a pressão com pressão inspiratória de 15cm/H₂O, *f* (frequência respiratória) inicial de 10mpm (posteriormente alterada para a padronização da EtCO₂ em 35-

45mm/Hg), relação inspiração/expiração 1:2, FiO₂ de 40% e 4cm/H₂O de PEEP.

Os parâmetros prontamente disponíveis no monitor multiparamétrico: FC (frequência cardíaca), *f* (frequência respiratória), PAS, PAD, PAM (pressão arterial sistólica, diastólica e média), PVC (pressão venosa central), PAP (pressão da artéria pulmonar), PAPo (pressão da artéria pulmonar ocluída), EtCO₂ (concentração de dióxido de carbono ao final da expiração), T°C (temperatura central), consumo de oxigênio (VO₂), além da escala de sedação e da necessidade de resgates baseadas no plano anestésico, foram avaliados a cada uma hora (M1h a M24h) durante as 24 horas de infusão. A escala de sedação foi avaliada também a cada hora, pelos reflexos palpebral, corneal e pela posição do globo ocular, e estratificada em cinco planos (Tab. 1); em caso de superficialização (plano A), ocorria a administração de 1mg/kg IV de propofol. Em caso de planos profundos (D ou E), diminuir-se-ia a infusão de propofol em 25%.

Tabela 1. Grau de sedação estipulado de acordo com o posicionamento do globo ocular (centralizado = EC ou rotacionado ventralmente = ERV); presença (+) ou ausência (-) de reflexo palpebral (RP) ou corneal (RC)

Plano de sedação	Parâmetros avaliados
A-superficial	RP+;EC;RC+
B-superficial/médio	RP+;ERV;RC+
C-médio	RP-;ERV;RC+
D-médio/profundo	RP-;EC;RC+
E-profundo	RP-;EC;RC-

Adaptado de Ribeiro *et al.* (2009).

Os parâmetros hemodinâmicos DC (débito cardíaco), IC (índice cardíaco) e os índices calculados VS (volume sistólico), IRVS (índice de resistência vascular sistêmica), ITVE (índice de trabalho ventricular esquerdo), ITVD (índice de trabalho ventricular direito), CaO₂ (conteúdo arterial de oxigênio), CvmO₂ (conteúdo venoso misto de oxigênio), DO₂ (oferta de oxigênio), além dos parâmetros de hemogasometria arterial e mista, como potencial de hidrogênio (pH), pressão parcial de oxigênio (PO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂), íon bicarbonato (HCO₃⁻), saturação da oxihemoglobina (SO₂), déficit de base (DB), íon sódio (Na⁺), íon cloro (Cl⁻), íon cálcio (iCa⁺⁺), íon potássio (K⁺), ânion gap (AG) e concentração

total de hemoglobina, foram avaliados a cada duas horas do início da infusão, durante 24 horas.

Em caso de bradicardia (diminuição da FC abaixo de 60 batimentos por minuto), era administrada atropina, na dose de 0,022mg/kg, pela via intravenosa. Em caso de diminuição da PAM abaixo de 60mm/Hg, era administrada a infusão de dopamina, na dose de 5µg/kg/min, até a normalização e a estabilização da pressão arterial média e, então, descontinuada. Foram ainda realizados cuidados de terapia intensiva, com limpeza da cavidade oral, lubrificação ocular, troca de decúbito e fornecimento de nutrição parenteral na taxa de 3mL/kg/h. Após o término da infusão, os animais foram recuperados, e ainda aferidos os tempos necessários para extubação, deambulação e recuperação total (posição quadrupedal sem ataxia), bem como o volume total infundido de propofol, cetamina e morfina ou propofol, fentanil e midazolam, em mL totais.

Os dados foram submetidos à análise estatística, com auxílio do *software* Sigma Stat for Windows® (versão 12), e considerados significativos quando P≤0,05 em todas as análises. Após avaliação da distribuição dos dados pelo teste Shapiro-Wilk, os dados paramétricos referentes à avaliação entre momentos foram submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA-RM), seguidos pelo teste de Bonferroni. Para comparação entre os mesmos momentos dos diferentes grupos, empregou-se o teste *t* de Student. Os dados não paramétricos, como a escala de sedação, foram submetidos ao teste de Wilcoxon, para a avaliação entre tempos, e ao teste Mann-Whitney, para a avaliação entre grupos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ambos os grupos foram homogêneos, não havendo diferenças entre peso (13,4±2,8kg no GMF e 13,1±1kg no GCM), tempo de instrumentação (63±29min no GMF e 50±16min no GCM), volume total de propofol (587±118mL no GMF e 543±72mL no GCM) e infusão dos tratamentos midazolam/fentanil (105±21mL no GMF e cetamina/morfina 100±16mL no GCM).

No GCM, os animais permaneceram 92,9% do tempo em plano B, 3,2% em plano A e 3,9% em

plano C. No GMF, permaneceram 68,5% do tempo em plano B, 2% em plano A e 29,5% em plano C, o que sugere que os animais do GCM permaneceram maior parte do tempo em planos levemente superficiais, comparados ao GMF, porém sem diferença estatística entre grupos, visto que, em ambos os grupos, foram necessários resgates com propofol (1mg/kg) para manutenção do plano mínimo de sedação ($2,8 \pm 1,7$ no GMF e $3,4 \pm 1,7$ no GCM). A maioria dos resgates ocorreu nos momentos de troca de decúbito ou durante a realização de cuidados de terapia intensiva, devido ao maior estímulo proporcionado ao paciente. O midazolam foi utilizado próximo à dose teto de 0,6mg/kg/h (Seddigh *et al.*, 2011), a cetamina, por sua vez, foi utilizada em subdose anestésica de 10µg/kg/min (Muir *et al.*, 2003), com o intuito de promover analgesia sem maiores efeitos simpaticomiméticos. No presente estudo, não foram utilizadas doses equipotentes de morfina e fentanil para a infusão, e, dessa forma, possivelmente o sinergismo do protocolo midazolam/fentanil promoveu planos de sedação levemente mais profundos que a cetamina/morfina, porém sem diferença estatística.

A temperatura central (T°C) mensurada pelo termistor do cateter de Swan ganz foi menor no momento basal ($37,2 \pm 0,4$ no GMF e $37,1 \pm 0,5$ no GCM) quando comparada à temperatura fisiológica de cães acordados, 38,3 a 39,4°C, citada por Haskins *et al.* (2005), possivelmente pela anestesia geral inalatória com isoflurano durante instrumentação, o qual promove leve vasodilatação (Galloway *et al.*, 2004), favorecendo a troca de temperatura com o ambiente. A partir do início do estudo, a T°C retornou aos valores fisiológicos ($37,9 \pm 0,4$ no GMF e $37,6 \pm 0,5$ no GCM), pois o ambiente foi climatizado e os animais permaneceram sobre colchão térmico ativo.

A FC diminuiu em ambos os grupos desde o início até o final da infusão (Tab. 2), com redução média de 32% no GMF e de 34% no GCM (Tab. 3), permanecendo levemente abaixo dos valores de referência para cães de 87 (bat/min) (Haskins *et al.*, 2005). Em ambos os

grupos, foi necessária administração de anticolinérgico para controle da bradicardia ($FC < 50$ bat/min), nos quais 3/6 dos animais no GCM e 2/6 no GMF necessitaram de atropina 0,022mg/kg, porém sem diferença entre grupos para número de aplicações ($0,5 \pm 0,8$ no GMF e $1,5 \pm 2,3$ no GCM). O sinergismo entre opioides e propofol pode ter auxiliado a diminuição da FC no presente estudo, visto que os opioides induzem bradicardia, como resultado da estimulação vagal, inibição simpática central e possível ação nos receptores cardíacos (Grimm *et al.*, 2005; Muir *et al.*, 2003), assim como o propofol, possivelmente pelo efeito inibitório sobre o sistema nervoso simpático, fator esse também observado por Vieira *et al.* (2013) e Mannarino *et al.* (2012), com a utilização de propofol isolado. Ethier *et al.* (2008) observaram bradicardia em protocolos de sedação prolongada em cães, chegando a uma redução média de 40% no protocolo com infusão de propofol, diazepam/midazolam e fentanil, e citaram a infusão de opioides como causa da diminuição da FC.

No momento basal, o IC (Tab. 2) permaneceu dentro dos valores de referência para animais acordados (Haskins *et al.*, 2005), no entanto diminuiu em ambos os grupos (Tab. 3) durante as 24 horas de infusão, com redução média de 24% no GMF e de 29% no GCM. Corrêa *et al.* (2013) também citam uma redução do IC de 22% após infusão de propofol isolado (taxa 0,4mg/kg/min), associando a diminuição do IC com a diminuição do índice sistólico (IS), possivelmente pela diminuição da contratilidade do miocárdio, porém, no presente estudo, não foram observadas diferenças entre grupos ou entre momentos para o IS ($42,5 \pm 3,6$ e $42,3 \pm 3,0$ mL/bat/m²) no GMF e no GCM, respectivamente, permanecendo as médias dentro dos valores aceitos para a espécie (Haskins *et al.*, 2005). Dessa forma, sugere-se que a diminuição do IC ocorreu pela redução da FC. Reforçam esses achados os resultados obtidos por Ethier *et al.* (2008), que também observaram uma diminuição média de 16% no IC, relacionada à diminuição da FC no protocolo contendo propofol, midazolam/diazepam e fentanil.

Tabela 2. Valores médios \pm desvio-padrão da frequência cardíaca (FC) em (bpm), índice cardíaco (IC) em ($L/min/m^2$), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em ($dinas/seg/cm^5/m^2$) e pressão arterial média (PAM) em (mm/Hg) em cães submetidos à sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e submetidos à ventilação mecânica durante 24 horas

Dados	FC		IC		IRVP		PAM	
Grupo	GMF	GCM	GMF	GCM	GMF	GCM	GMF	GCM
Basal	104 \pm 17	104 \pm 12	3,9 \pm 0,7	4,1 \pm 1,3	162,6 \pm 47,5	160,3 \pm 39,3	66 \pm 6	64 \pm 5
2h	78 \pm 13A	73 \pm 16A	3,0 \pm 0,4A	3,2 \pm 1,0A	272,7 \pm 65,3A	227,0 \pm 71,3	63 \pm 4	66 \pm 5
4h	73 \pm 14A	69 \pm 5A	2,9 \pm 0,5A	2,6 \pm 0,7A	247,9 \pm 45,6A	229,1 \pm 62,1	64 \pm 3	67 \pm 7
8h	62 \pm 11A	68 \pm 15A	2,7 \pm 0,3A	2,6 \pm 0,9A	228,7 \pm 50,0	226,4 \pm 40,2	64 \pm 3	64 \pm 4
12h	69 \pm 18A	66 \pm 23A	2,6 \pm 0,4A	2,4 \pm 0,4A	267,9 \pm 38,7A	237,8 \pm 47,5	62 \pm 4	64 \pm 8
16h	72 \pm 16A	66 \pm 14A	3,2 \pm 0,4A	2,7 \pm 0,5A	238,5 \pm 34,2	237,1 \pm 59,2	63 \pm 4	65 \pm 4
20h	61 \pm 9A	68 \pm 24A	2,9 \pm 0,3A	3,0 \pm 0,8A	234,8 \pm 56,8	217,2 \pm 70,0	62 \pm 4	63 \pm 4
24h	63 \pm 11A	65 \pm 17A	2,8 \pm 0,3A	2,9 \pm 0,6A	266,7 \pm 63,1A	207,4 \pm 69,6	60 \pm 3	64 \pm 6

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni, $P \leq 0,05$).

Durante o momento basal, a PAM (Tab. 2) permaneceu em aproximadamente 65 mm/Hg em ambos os grupos, acima do limite mínimo aceitável (60mm/Hg) durante anestesia (Redondo *et al.*, 2007). Nesse momento, mesmo com uma leve vasodilatação causada pela vaporização de isoflurano (1,3V%), fato esse comprovado pelos valores de IRVS (Tab. 3) menores que os valores de referência, a PAM foi mantida pela manutenção do IC dentro dos valores de referência (Haskins *et al.*, 2005). Após suspensão do isoflurano e início da infusão dos tratamentos, a PAM permaneceu com valores médios de 62 \pm 4mm/Hg no GMF e de 64 \pm 5mm/Hg no GCM (Tab. 3). Mesmo com a redução ocorrida no IC durante a infusão, a PAM foi mantida constante pelo aumento do IRVS (Tab. 3) de 22% no GMF e de 48% no GCM, valores próximos aos de referência para a espécie (Haskins *et al.*, 2005). O propofol provoca vasodilatação dose-dependente, mas, em doses clínicas, causa mínima hipotensão. Leve diminuição da PA também foi observada por Corrêa *et al.* (2013) em infusão de propofol isolado na taxa de 0,4mg/kg/min, porém ainda dentro dos valores de referência para a anestesia. Os opioides podem promover leve hipotensão pela diminuição na FC e, conseqüentemente, do DC. No presente estudo, acredita-se que a perfusão tenha sido mantida, visto que os valores limítrofes de PA foram mantidos, entretanto um maior número de resgates de dopamina foi necessário no GMF (2,8 \pm 2,6) em comparação ao GCM (0,2 \pm 0,4) para a manutenção da PAM. Vários agentes anestésicos podem levar a quadros de hipotensão de maneira dose-

dependente. Iizuka *et al.* (2013) citam que o quadro de hipotensão pode ocorrer com a infusão de fentanil em associação com isoflurano ou propofol. Os planos de sedação mais profundos no GMF podem ter influenciado a maior necessidade de resgates com dopamina, visto que a maior profundidade de sedação pode levar à maior depressão cardiovascular.

O IRVP basal (Tab. 2) também estava levemente abaixo dos valores de referência em ambos os grupos (Haskins *et al.*, 2005), decorrente da utilização do isoflurano. Porém, com o início da infusão dos protocolos de sedação, o IRVP aumentou, em média, 58% no GMF e 41% no GCM (Tab. 3), com diferença significativa apenas no GMF acima dos valores de referência para a espécie (Haskins *et al.*, 2005). Visto que benzodiazepínicos (Colussi *et al.*, 2011) e opioides (Lopes e Nunes, 2008) não promovem efeito vascular direto em vasos pulmonares, o aumento do IRVP pode estar relacionado à leve diminuição da saturação de oxigênio venosa mista ($SvmO_2$), que ocorreu em ambos os grupos, 62,5 \pm 2,6% no GMF e 71,5 \pm 4,4% no GCM em M24h (24 horas de infusão), porém mais intensamente no GMF, o que pode ter levado a um leve quadro de hipóxia e conseqüente vasoconstrição dos vasos pulmonares, como já descrito em humanos (Gille *et al.*, 2012). Outro importante fator que pode ter auxiliado é o aumento na taxa de *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt) (Tab. 3), observado mais intensamente no GMF que no GCM (aumentos médios de 40% e de 14%, respectivamente), permanecendo acima dos valores de referência

para a espécie (Haskins *et al.*, 2005). Possivelmente o sinergismo do protocolo propofol/midazolam produziu maiores níveis de relaxamento muscular, o que ocasionou um maior relaxamento diafragmático e, assim, contribuiu para um maior índice de atelectasias e

shunt em relação ao GCM. A cetamina não produz um bom relaxamento muscular, todavia, em associação a relaxantes musculares, pode vir a produzir atelectasia/*shunt* (Lopes e Nunes, 2010).

Tabela 3. Valores médios±desvio-padrão da frequência cardíaca (FC) em (bat/min), pressão arterial média (PAM) em (mm/Hg), índice cardíaco (IC) em (L/min/m²), índice sistólico (IS) em (mL/min/m²), pressão venosa central (PVC) em (cm/H₂O), pressão da artéria pulmonar (PAP) e artéria pulmonar ocluída (PAPo) em (mm/Hg), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em (dinas/cm⁵/m²), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em (dinas/cm⁵/m²), índice do trabalho ventricular esquerdo (ITVE) e direito (ITVD) em (g/min/m²), *shunt* (Qs/Qt em %), conteúdo arterial (CaO₂), venoso misto (CvmO₂) de oxigênio em (mL/dL), oferta de oxigênio (DO₂) em (mL/min/m²), consumo de oxigênio (VO₂) em (mL/min) e taxa de extração de oxigênio (TEO₂) em (%), em cães submetidos à sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas

Parâmetro	Grupo	Basal	Valor médio em 24 horas	Redução (-) ou aumento (+) em 24h
FC	GMF	104±17	71±14	-32%
	GCM	104±12	69±15	-34%
PAM	GMF	66±6	62±4	-6%
	GCM	64±5	64±6	0%
IC	GMF	3,9±0,7	3±0,4	-24%
	GCM	4,1±1,3	2,9±0,5	-29%
IS	GMF	40,2±7,4	42,5±7,4	+6%
	GCM	42,3±7	42,8±7,6	+1%
PVC	GMF	4,1±2,3	3,9±1,9	-4%
	GCM	2,9±1,5	3,3±1,7	+12%
PAP	GMF	11,7±2,1	14,1±1,7	+20%
	GCM	11,0±1,9	12,5±1,6	+14%
PAPo	GMF	4,2±1,3	4,7±1,5	+12%
	GCM	3,9±1,8	4,9±1,6	+24%
IRVS	GMF	1323±199	1624±229	+22%
	GCM	1172±294	1739±348	+48%
IRVP	GMF	162±47	257±61	+58%
	GCM	160±39	227±64	+41%
ITVD	GMF	6,8±0,8	8,7±1,6	+27%
	GCM	6,8±1,7	7,6±1,8	+11%
ITVE	GMF	38,5±8,5	37,8±7,3	-2%
	GCM	39,3±6,5	38,5±7,1	-3%
Qs/Qt	GMF	4,4±0,8	6,2±1,1	+40%
	GCM	4,4±1,8	5,0±1,1	+14%
CaO ₂	GMF	17,6±1	16,9±1,7	-4%
	GCM	17,7±1,8	16,8±1,9	-5%
CvmO ₂	GMF	13,2±1	10,8±1,4	-19%
	GCM	13,3±1,3	11,1±1,6	-16%
DO ₂	GMF	690±118	512±77	-26%
	GCM	726±139	500±113	-31%
VO ₂	GMF	138,8±26,9	117,7±16,9	-15%
	GCM	129,3±30,8	119,8±16,8	-7%
TEO ₂	GMF	19,0±4,4	25,1±3,6	+32%
	GCM	19,9±4,7	26,4±5,5	+36%

O ITVD aumentou em ambos os grupos em relação ao basal, com aumento médio de 27% no GMF e de 11% no GCM (Tab. 3), porém com diferença estatística somente no GMF a partir de 16 horas do início da infusão, refletindo maior esforço do ventrículo direito para enviar sangue ao pulmão. Esse aumento pode estar relacionado à soma dos aumentos médios de 20% na PAP e a 6% de aumento do IS (Tab. 3), que, mesmo não sendo significativos isoladamente, podem ter promovido o aumento do ITVD, visto que os picos do aumento do ITVD e do PAP e IS ocorreram nos mesmos momentos (16, 22 e 24 horas). A PVC, a PAPo e o ITVE (Tab. 3) não alteraram durante o estudo, permanecendo dentro dos valores de referência para a espécie (Haskins *et al.*, 2005).

A *f*, após o início da ventilação mecânica (VM), foi ajustada para manutenção do EtCO₂ entre 35 e 45mm/Hg, permanecendo, assim, dentro dos valores esperados. A CaO₂ (Tab. 3) diminuiu, em média, 4% no GMF e 5% no GCM em relação ao basal. Visto que a PaO₂ e a SaO₂ permaneceram estáveis no GMF (193mm/Hg e 98,1%) e no GCM (195 mm/Hg e 98,3%), acredita-se que a redução da CaO₂ ocorreu devido à leve redução da hemoglobina (tHb) arterial de 10% no GMF e de 13% no GCM, permanecendo as médias em 12±1,2g/dL no GMF e em 11,9±1,3g/dL no GCM. Costa *et al.* (2013) citam leve diminuição gradativa da tHb durante infusão de propofol (0,7mg/kg/min), possivelmente devido à redistribuição de eritrócitos para locais não esplênicos. Outro fator que pode ter auxiliado a diminuição da tHb é a hemodiluição, visto que a lavagem dos cateteres a cada avaliação, a infusão dos tratamentos e o fornecimento de nutrição parenteral podem ter influenciado esses valores. Da mesma forma, a CvmO₂ diminuiu (Tab. 3), uma vez que a hemoglobina também é utilizada para o cálculo desta.

A DO₂ diminuiu em ambos os grupos durante o estudo, com reduções médias de 26% no GMF e de 31% no GCM (Tab. 3), ficando abaixo dos valores de referência para a espécie (Haskins *et al.*, 2005). A diminuição da DO₂ é decorrente da diminuição da CaO₂ e do IC observada durante o estudo. Ethier *et al.* (2008) citam uma diminuição de 15% na DO₂, com protocolo de propofol, diazepam/midazolam e fentanil, porém sem alteração da perfusão tecidual. A anestesia normalmente diminui a DO₂ (Haskins, 2006),

possivelmente pela ação dos fármacos na redução do IC ou, ainda, pela redistribuição de eritrócitos e consequente diminuição da hemoglobina circulante e da CaO₂ (Costa *et al.*, 2013). Porém, Haskins (2006) cita que normalmente, com a diminuição da DO₂, ocorre um aumento na taxa de extração de oxigênio (TEO₂) e, assim, o requerimento de oxigênio tecidual é mantido, sendo ainda nessa fase o consumo independente da oferta. A TEO₂ se encontrava com valor próximo aos de referência para a espécie, 20-25% (Christensen e Pgcert, 2012) em ambos os grupos, contudo aumentou a partir de 10h de infusão em relação ao basal, com um aumento médio de 31% no GMF e de 34% no GCM (Tab. 3), porém sem diferenças entre grupos. No presente estudo, a avaliação da calorimetria indireta demonstrou que a diminuição da DO₂ foi minimizada pela diminuição do VO₂ (redução média de 7% no GCM e de 15,9% no GMF). Em geral, os anestésicos ou os sedativos diminuem o VO₂ (Haskins *et al.*, 2006) pela diminuição do metabolismo e imobilidade promovida. Holzinger *et al.* (2015) citam a diminuição de aproximadamente 25% do VO₂ com a infusão de midazolam, fentanil associada a protocolo de hipotermia permissiva em humanos. Outro fator importante é a VM, a qual, como citam Pinheiro *et al.* (2002), diminui o VO₂ quando da utilização de modalidades ventilatórias controladas comparadas às modalidades assistidas.

O pH arterial (7,32±0,06 no GMF e 7,31±0,03 no GCM) e o venoso misto (7,29±0,07 no GMF e 7,26±0,06 no GCM) estavam levemente abaixo dos valores de referência no momento basal (Ha *et al.*, 2013), devido aos maiores valores da PaCO₂, de 47,9±6,6 no GMF e de 49,6±4,9mm/Hg no GCM nesse momento, possivelmente pela respiração espontânea sob anestesia geral inalatória, a qual pode promover depressão respiratória dose-dependente (Galloway *et al.*, 2004). Com o início da VM, os valores de pH e de PaCO₂ permaneceram dentro da faixa aceitável para animais anestesiados (pH 7,35-7,45mm/Hg e PaCO₂ 35-45mm/Hg), não havendo diferença entre grupos em nenhum momento do estudo. A PaO₂ permaneceu entre 160 e 200mm/Hg, valores esperados para a FiO₂ padronizada em 40%, sem diferenças entre momentos ou entre grupos. A PvmO₂ diminuiu 20% no GMF e 25% no GCM, levando a diminuição da SvmO₂ em 14% no GCM e em

15% no GCM, em relação ao basal ($79,6 \pm 2,6\%$ no GMF e $81,2 \pm 2,7\%$ no GCM) devido ao aumento da TEO_2 , que ocorreu em ambos os grupos (Haskins, 2006). Taxas de $SvmO_2$ acima de 74% têm sido associadas com melhor prognóstico em pacientes críticos (Conti-patara et al., 2012), porém a diminuição da taxa metabólica e de VO_2 promoveu adequação da necessidade fisiológica, não provocando hipoxemia. As médias do HCO_3^- no momento basal ($24,5 \pm 1,4$ no GMF e $24,7 \pm 2,8$ no GCM) permaneceram levemente acima dos valores preconizados para a espécie, de 20 a 23 mEq/L (Ha et al., 2013), possivelmente devido à tentativa de tamponar a leve acidemia observada pela diminuição do pH nesse momento. Após início da VM, ocorreu uma redução média de 9% no GMF e de 11% no GCM, permanecendo dentro dos valores de referência (Ha et al., 2013) durante todo o restante do estudo. Não foram observadas alterações para Na^+ , K^+ , iCa , Cl^- e AG durante todo o estudo.

O débito urinário (DU) avaliado em 24 horas foi $1,7 \pm 0,4$ no GMF e $1,4 \pm 0,2$ mL/kg/h no GCM, permanecendo dentro dos valores de referência de 1-2 mL/kg/h (Anderson e Day, 2008). Ethier et al. (2008) citam diminuição do DU em protocolo com propofol, midazolam/diazepam e fentanil, possivelmente devido à diminuição no DC. Anderson e Day (2008), com administração de fluidoterapia na taxa de 2,5 mL/kg/h, observaram diminuição do DU em infusão de morfina e fentanil em pacientes politraumatizados e hígidos, atribuindo a possível interação à liberação de vasopressina. No presente estudo, foi administrada nutrição parenteral, a qual, associada à lavagem dos cateteres e à administração dos tratamentos, proporcionou uma taxa de fluidoterapia de aproximadamente 4 mL/kg/h, minimizando a diminuição do DU.

Não foram observadas diferenças entre grupos para o tempo (em minutos) para extubação (38 ± 17 e 29 ± 14), deambulação (147 ± 73 e 122 ± 49) e recuperação total (225 ± 88 e 190 ± 68), no GMF e GCM, respectivamente. Cada animal recebeu aproximadamente 500 mL de propofol em 24 horas, e possivelmente o curto tempo para extubação e o moderado tempo para recuperação ocorreram devido ao baixo efeito cumulativo do propofol (Luiz et al., 2013). Em UTI humana, a associação de propofol e midazolam é normalmente utilizada, entretanto altas doses de

benzodiazepínicos têm sido associadas com aumento do tempo de recuperação e desmame da VM (Skrupky et al., 2015). Vieira et al. (2013) também não observaram diferenças no tempo para extubação, deambulação e recuperação total em cães submetidos à infusão de propofol e propofol/cetamina em taxas variadas durante 60 minutos, porém esses tempos aumentam consideravelmente em infusões para procedimentos de OSH, devido à necessidade de maiores doses para a manutenção dos planos. Como limitação do estudo, pode ser citado o baixo período de estabilização (15 minutos) do isoflurano (1,3V%) após instrumentação (2,0V%) para a avaliação do momento basal, no qual um maior tempo de estabilização possivelmente teria promovido valores basais mais próximos dos valores fisiológicos e observados em animais acordados, todavia os valores encontrados ainda estão próximos aos valores aceitáveis para a espécie.

CONCLUSÕES

Ambos os protocolos produzem redução do débito cardíaco, decorrente da diminuição da frequência cardíaca, culminando em redução da oferta de oxigênio, porém sem prejuízos hemodinâmicos e metabólicos adicionais, visto que a perfusão tecidual foi mantida. Dessa forma, ambos os protocolos de sedação prolongada podem ser utilizados com segurança para instituição e manutenção da ventilação mecânica em cães hígidos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro concedido para o estudo, processo nº 475241/2013-4.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, M.K.; DAY, T.K. Effects of morphine and fentanyl constant rate infusion on urine output in healthy and traumatized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.35, p.528-536, 2008.
- CHRISTENSEN, M.; PGCERT, M.A. Mixed venous oxygen saturation monitoring revisited: thoughts for critical care nursing practice. *Aust. Crit. Care.*, v.25, p.78-90, 2012.

- COLUSSI, G.L.; Di FABIO, A.; CATENA, C. *et al.* Involvement of endothelium-dependent and -independent mechanisms in midazolam-induced vasodilation. *Hypertens. Res.*, v.34, p.929-934, 2011.
- CONTI-PATARA, A.; CALDEIRA, J.A.; MATTOS-JUNIOR, E. *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. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, v.22, p.409-418, 2012.
- CORRÊA, A.L.; TAMANHO, R.B.; MORAES, A.N. *et al.* Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. *Ciênc. Rural*, v.43, p.1107-1113, 2013.
- COSTA, P.F.; NUNES, N.; BELMONTE, E.A. *et al.* Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.65, p.1306-1312, 2013.
- ETHIER, M.R.; MATHEWS, K.A.; VALVERDE, A. *et al.* Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.69, p.1351-1359, 2008.
- GALLOWAY, D.S.; KO, J.C.H.; REAUGHT, F. *et al.* Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.225, p.700-704, 2004.
- GILLE J.; SEYFARTH, H.J.; GERLACH, S. *et al.* Perioperative anesthesiological management of patients with pulmonary hypertension. *Anesthesiol. Res. Pract.*, v.2012, p.1-12, 2012.
- GRIMM K.A.; TRANQUILLI, W.J.; GROSS, D.R. *et al.* Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am. J. Vet. Res.*, v.66, p.1222-1226, 2005.
- HA, Y.S.; HOPPER, K.; EPSTEIN, S.E. Incidence, nature, and etiology of metabolic alkalosis in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v.27, p.847-853, 2013.
- HASKINS, S. Comparative cardiovascular and pulmonary effects of sedatives, anesthetic agents, and anesthetic drug selection for the trauma patient. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v.16, p.300-328, 2006.
- HASKINS, S.; PASCOE, P.J.; ILKIW, J.E. *et al.* Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comp. Med.*, v.55, p.156-161, 2005.
- HOLZINGER, U.; BRUNNER, R.; LOSERT, H. *et al.* Resting energy expenditure and substrate oxidation rates correlate to temperature and outcome after cardiac arrest - a prospective observational cohort study. *Crit. Care Med.*, v.19, p.1-9, 2015.
- HOPPER, K.; HASKINS, S.C.; KASS, P.H. *et al.* Indications, management, and outcome of long-term positive-pressure ventilation in dogs and cats: 148 cases (1990-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.230, p.64-75, 2007.
- IIZUKA, T.; KAMATA, M.; YANGAWA, M. NISHIMURA, R. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. *Vet. J.*, v.198, p.289-291, 2013.
- LOPES, P.C.F.; NUNES, N. Atelectasia pulmonar em cães durante anestesia geral. *Ciênc. Rural*, v.40, p.246-253, 2010.
- LOPES, P.C.F.; NUNES, N. Hipertensão pulmonar em cães: considerações para anestesia. *Rev. Port. Ciênc. Vet.*, v.103, p.17-23, 2008.
- LUIZ, R.M.; GEHRCKE, M. I.; LIMA, M.P.A. *et al.* Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em cães. *Ciênc. Rural*, v.43, p.1415-1421, 2013.
- MANNARINO R.; LUNA, S.P.L.; MONTEIRO, E.R. *et al.* Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.39, p.160-173, 2012.
- MUIR III, W.W.; WIESE, A.J.; MARCH, P.A. *et al.* Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.*, v.64, p.1155-1160, 2003.

PINHEIRO, B.V.; HOLANDA, M.A.; LARGES, C.M.; BEPPU, O.S. Ventilação mecânica volume-controlada versus pressão controlada em modelo canino de lesão pulmonar aguda: efeitos cardiorrespiratórios e sobre o custo de oxigênio da respiração. *J. Pneumol.*, v.28, p.15-22, 2002.

REDONDO, J.I.; RUBIO, M.; SOLER G. *et al.* Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A Review of 1281 Cases. *J. Vet. Med.*, v.54, p.470-477, 2007.

RIBEIRO, L.M.; FERREIRA, D.A.; BRÁS, S. *et al.* Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs during induction of anaesthesia with propofol. *Res. Vet. Sci.*, v.87, p.287-291, 2009.

SEDDIGHI, R.; EGGER C. M.; ROHRBACH B.W. *et al.* The effect of midazolam on end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movements in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 38, p.195 – 202, 2011.

SKRUPKY, L.P.; DREWRY, A.M.; WESSMAN, B. *et al.* Clinical effectiveness of a sedation protocol minimizing benzodiazepine infusions and favoring early dexmedetomidine: a before-after study. *Crit. Care.*, v.19, p.1-12, 2015.

VIEIRA, F.A.F.; LUNA, S.P.L.; CASSU, R.N. Propofol ou propofol/cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa em cães. *Vet. Bras. Med. Vet.*, v.35, p.197-204, 2013.

WALDER, B.; TRAMÈR, M.R. Analgesia and sedation in critical ill patients. *Swiss Med. Wkly.*, v.23/24, p.333-346, 2004.