

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

TESE DE DOUTORADO

**EFEITOS DA DOBUTAMINA OU LEVOSIMENDANA NAS VARIÁVEIS CARDIOPULMONARES APÓS
A DEXMEDETOMIDINA EM PÔNEIS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO PELO ISOFLURANO**

***Effects of dobutamine or levosimendan on cardiopulmonary variables after dexmedetomidine in
isoflurane-induced hypotension in ponies***

Autor: Ruben Lundgren Cavalcanti

**Porto Alegre
2016**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

EFEITOS DA DOBUTAMINA OU LEVOSIMENDANA NAS VARIÁVEIS CARDIOPULMONARES APÓS
A DEXMEDETOMIDINA EM PÔNEIS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO PELO ISOFLURANO

*Effects of dobutamine or levosimendan on cardiopulmonary variables after dexmedetomidine in
isoflurane-induced hypotension in ponies*

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Animal: Equinos,
para obtenção do título de Doutor

Autor: Ruben Lundgren Cavalcanti, Méd. Vet. Mestre
Orientador: Cláudio Corrêa Natalini, Méd. Vet., Mestre, PhD

Porto Alegre
2016

CIP - Catalogação na Publicação

LUNDGREN CAVALCANTI, RUBEN

EFEITOS DA DOBUTAMINA OU LEVOSIMENDANA NAS
VARIÁVEIS CARDIOPULMONARES APÓS A DEXMEDETOMIDINA EM
PÔNEIS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO PELO ISOFLURANO / RUBEN
LUNDGREN CAVALCANTI. -- 2016.

112 f.

Orientador: CLAUDIO CORREA NATALINI.

Coorientador: ANDRE SHIH.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de
Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. EQUINO. 2. DEXMEDETOMIDINA. 3. LEVOSIMENDANA.
4. DOBUTAMINA. 5. HIPOTENSÃO. I. CORREA NATALINI,
CLAUDIO, orient. II. SHIH, ANDRE, coorient. III.
Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS**

TÍTULO:

EFEITOS DA DOBUTAMINA OU LEVOSIMENDANA NAS VARIÁVEIS CARDIOPULMONARES APÓS
A DEXMEDETOMIDINA EM PÔNEIS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO PELO ISOFLURANO

APROVADO EM: 30 de Maio de 2016

AUTOR:

Ruben Lundgren Cavalcanti

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Claudio Correa Natalini

CO-ORIENTADOR NO EXTERIOR:

Dr. Andre Shih

PRESIDENTE DA BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Claudio Correa Natalini

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fernando Silvério Ferreira da Cruz

Dr. Alexandre da Silva Polydoro

Prof.^a Dr.^a Nadia Crosignani Outeda

Prof. Dr. Eutálio Pimenta

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Jesus, a face humana de Deus, pois
“Ele é antes de todas as coisas, e nele tudo subsiste”.
Apóstolo Paulo ao Colossenses Cap. 1, ver. 17;

À minha inspiração de vida Cibeli e ao meu mini-*self*, Benício, meu sucessor;

Aos meus pais sempre presentes: Daniel & Raquel e às minhas irmãs Carolina e Sophia;

Aos meus amigos mais chegados que irmãos, Gustavo e Márcia;

Aos meus avós Gabriel & Irene e João & Lourdes, pilares inabaláveis;

Ao meu orientador e amigo, Claudio Natalini;

Ao meu amigo super inteligente, mas virtuosamente empático, Andre Shih;

Aos meus amigos e sócios, Daniel e Eduardo, pela parceria certa;

Aos nobres colegas da banca, Nadia, Polydoro, Eutálio e Fernando,
pela disposição e ajuda imprescindíveis;

A todos os animais que involuntariamente nos ajudaram a desenvolver esta tese:
vocês são grande parte da nossa razão de melhorar como seres humanos.

Obrigado a todos, de coração!

RESUMO

Isoflurano reduz o débito cardíaco e produz vasodilatação periférica resultando em hipotensão sistêmica. Hipotensão pode contribuir para morbidade e mortalidade em equinos. Queda na pressão sanguínea pode ser tratada com inotrópicos e/ou vasopressores. Levosimendana é um inotrópico sensibilizador de cálcio que produz aumento na contratilidade e diminuição na resistência vascular periférica. Dexmedetomidina é um agonista de receptor adrenérgico α_2 que aumenta a resistência vascular periférica. Este estudo objetivou avaliar os efeitos cardiopulmonares da dobutamina *versus* levosimendana após infusão de dexmedetomidina em pôneis com hipotensão induzida pelo isoflurano. Dez pôneis saudáveis (média $13,9 \pm DP 2,4$ anos) foram anestesiados com detomidina, seguido por quetamina e midazolam e mantidos em um estado hipotensivo induzido por um nível profundo de anestesia com isoflurano (2 CAM). Os animais foram randomizados para receber dexmedetomidina e dobutamina (DD; n=5) ou dexmedetomidina e levosimendana (DL; n=5). Após 45 minutos do estado estável de hipotensão, as variáveis basais foram registradas. Dexmedetomidina foi administrada em 10 minutos ($3,5 \mu\text{g.Kg}^{-1}$) e as variáveis foram registradas; em seguida, infusão contínua de dexmedetomidina iniciou ($1,75 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$) e as variáveis foram registradas após 45 minutos. Dobutamina ($5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ou levosimendana ($12 \mu\text{g.Kg}^{-1}$) foram administradas e as variáveis foram registradas após 10 minutos, seguido por ITC de dobutamina ou de levosimendana ($0,2 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) com novo registro das variáveis após 45 minutos. Por fim, as infusões foram interrompidas e as variáveis foram registradas após 45 minutos. Isoflurano (2 CAM) reduziu as PAs, o IS e o IC, mas não afetou o IRVS. Em relação ao isoflurano, *bolus* de dexmedetomidina aumentou as PAs pelo aumento do IRVS e da PVC, mas não afetou o IS e o IC previamente reduzidos pelo isoflurano. Após 45 minutos, dexmedetomidina elevou a PMAP, o V_D/V_T , o lactato e a creatinina e reduziu as PAs, o IRVS e a FC, mas não afetou o IC. Dexmedetomidina também reduziu o Ca_{02} , a Pa_{02} , a $\text{P}\bar{V}_{02}$, a $\text{S}\bar{V}_{02}$, o $\text{C}\bar{V}_{02}$, a Hb e o $\dot{D}_{02}I$ em ambos grupos em relação ao tempo basal. Dobutamina e levosimendana aumentaram significativamente o IS e o IC, mas dobutamina aumentou as PAs, o IRVS, o IRVP, a PMAP, a PVC, o Ca_{02} , o $\text{C}\bar{V}_{02}$, a Hb, o $\dot{D}_{02}I$ e reduziu a creatinina e a O_2ER , enquanto levosimendana não afetou as PAs, reduziu a PVC e o IRVS e aumentou o V_D/V_T e o \dot{Q}_s/\dot{Q}_t . Infusão de dexmedetomidina causa prejuízos cardiopulmonares importantes a despeito de aumentar as PAs após dose em *bolus* IV durante hipotensão induzida pelo isoflurano em pôneis. Dobutamina é melhor alternativa que levosimendana para restaurar as funções cardiovasculares e manter oxigenação durante infusão de dexmedetomidina associada a dose alta de isoflurano em pôneis.

Palavras-chave: equino, hipotensão, dexmedetomidina, dobutamina, levosimendana

ABSTRACT

Isoflurane decreases cardiac output and produces peripheral vasodilation resulting in systemic hypotension. Hypotension may contribute to morbidity and mortality in equines. Drop in blood pressure can be treated with inotropic and or vasopressors. Levosimendan is a calcium sensitizer that produces increase in contractility and decrease in systemic vascular resistance. Dexmedetomidine is an α_2 adrenergic-receptor agonist that increases systemic vascular resistance. This study aimed to evaluate the cardiopulmonary effects of dobutamine versus levosimendan after infusion of dexmedetomidine on isoflurane-induced hypotension in ponies. Ten healthy ponies (mean 13,9 \pm SD 2,4 years) were anesthetized with detomidine followed by ketamine and midazolam and maintained at a steady hypotensive state induced by a deep level of isoflurane anesthesia (2 MAC). Animals were randomized to receive dexmedetomidine and dobutamine (DD; n=5) or dexmedetomidine and levosimendan (DL; n=5). After 45 min of steady state, baseline variables were recorded. Dexmedetomidine was administered over 10 minutes (3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$), and variables were recorded; thereafter, dexmedetomidine CRI started (1,75 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$), and variables were recorded after 45 minutes. Dobutamine (5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) or levosimendan (12 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$) were administered over 10 minutes and variables were recorded, followed by dobutamine or levosimendan CRI (0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) for 45 minutes, then variables were recorded a sixth time. Lastly, infusions were interrupted and the variables were again recorded after 45 minutes. Isoflurane (2 MAC) decreased arterial blood pressures (ABPs), SI and CI, but not affected SVR. In relation to isoflurane, *bolus* of dexmedetomidine increased ABPs due to augmentation on RVS and PCV, but not affected SI and CI already reduced by isoflurane. After 45 minutes, dexmedetomidine raised MPAP, V_D/V_T , lactate and creatinine and reduced ABPs, SVR, and HR, but not affected CI. Dexmedetomidine also reduced Ca_{O_2} , Pa_{O_2} , $\text{P}\bar{V}_{\text{O}_2}$, $\text{S}\bar{V}_{\text{O}_2}$, $\text{C}\bar{V}_{\text{O}_2}$, Hb and $\dot{V}_{\text{O}_2}I$ in both groups compared to baseline. Dobutamine and levosimendan increased SI and CI, but dobutamine increased ABPs, SVRI, PVRI, MPAP, CVP, Ca_{O_2} , $\text{C}\bar{V}_{\text{O}_2}$, Hb, $\dot{V}_{\text{O}_2}I$ and decreased creatinine and O_2ER , while levosimendan not affected ABPs, decreased CVP and SVRI and increased V_D/V_T and \dot{Q}_s/\dot{Q}_t . Dexmedetomidine CRI during isoflurane-induced hypotension in ponies causes statistically significant cardiopulmonary effects regardless of increasing the ABPs after *bolus* administration. Dobutamine is better alternative than levosimendan for restoring cardiovascular function and maintaining oxygenation during CRI dexmedetomidine associated with high-dose isoflurane in ponies. Because the proposed vasoconstriction model produced late opposite physiological effect, further studies with levosimendan in ponies and horses remain to be performed, especially in clinical patients. Likewise, further studies are justified to evaluate the effect of levosimendan on regional tissue perfusion.

Key words: equine, hypotension, dexmedetomidine, dobutamine, levosimendan

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Pressão arterial média como uma função da dose do anestésico expressa como múltiplos da CAM para isoflurano, sevoflurano e desflurano.....	22
Figura 2:	Ilustração esquemática dos mecanismos de ação de drogas inotrópicas positivas.....	25
Figura 3:	Fórmula estrutural da levosimendana.....	34
Figura 4:	Efeitos no DC e na POAP às 24 horas comparada com tempo basal após infusão de 24 horas de 5 doses de levosimendana, placebo (PBO) ou dobutamina ($6 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), em 151 pacientes com ICC estável. CO = Débito cardíaco; PCWP = pressão de oclusão da artéria pulmonar. KIVIKKO & LEHTONEN, 2005.....	38
Artigo		
Figura 5:	Representação esquemática dos tempos de registro dos parâmetros avaliados.....	50
Figura 6:	Média \pm EP do espaço-morto alveolar (VD/VT) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com $F'E_{\text{ISO}}$ de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (<i>bolus</i> em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (<i>bolus</i> em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%.....	52
Figura 7:	Média \pm EP da frequência cardíaca (FC), índice sistólico (IS) e índice cardíaco (IC) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com $F'E_{\text{ISO}}$ de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (<i>bolus</i> em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (<i>bolus</i> em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%.....	57
Figura 8:	Média \pm EP da pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (<i>bolus</i> em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou	

levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 58

Figura 9: Média \pm EP da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da pressão venosa central (PVC) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 59

Figura 10: Média \pm EP dos índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar (IRVS, IRVP) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 60

Figura 11: Média \pm EP da pressão parcial de oxigênio arterial (Pa_{O_2}), da saturação da oxihemoglobina arterial (Sa_{O_2}) e do conteúdo de oxigênio arterial (Ca_{O_2}) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 64

Figura 12: Média \pm EP da pressão parcial de oxigênio venoso ($P\bar{v}_{O_2}$), da saturação da oxihemoglobina venosa ($S\bar{v}_{O_2}$) e do conteúdo de oxigênio venoso ($C\bar{v}_{O_2}$) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em

10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 65

Figura 13: Média \pm EP da diferença no conteúdo de oxigênio arteriovenoso ($C(a-\bar{v})_{O_2}$), do índice de entrega de oxigênio (\dot{D}_{O_2I}) e do índice de consumo de oxigênio (\dot{V}_{O_2I}) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 66

Figura 14: Média \pm EP da taxa de extração tecidual de oxigênio (O_2ER) e da fração de shunt (\dot{Q}_s/\dot{Q}_t) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 67

Figura 15: Média \pm EP do lactato, da glicose e da creatinina de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%..... 68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Sumarização dos estudos que avaliaram as variáveis cardiovasculares em equinos submetidos à administração de dobutamina e sob anestesia geral inalatória com isoflurano.....	26
Tabela 2:	Sumarização dos estudos que avaliaram a farmacocinética da DEX em cavalos ou pôneis.....	29
Tabela 3:	Sumarização dos estudos que avaliaram as variáveis cardiovasculares em cães e equinos submetidos à administração de DEX e sob anestesia geral inalatória com isoflurano.....	32
Tabela 4:	Sumarização dos principais efeitos hemodinâmicos e clínicos da levosimendana no homem.....	41
Artigo		
Tabela 5:	Média \pm erro padrão do peso, da área de superfície corporal (ASC), e da hemoglobina pré-experimental de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.....	51
Tabela 6:	Média \pm erro padrão das variáveis ventilatórias de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.....	53
Tabela 7:	Média \pm erro padrão das variáveis hemodinâmicas de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.....	61
Tabela 8:	Média \pm erro padrão das variáveis do equilíbrio ácido-básico, de oxigenação e metabólicas de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

\dot{D}_{O_2}	Entrega de oxigênio tecidual
\dot{D}_{O_2crit}	Entrega de oxigênio tecidual crítica
\dot{D}_{O_2I}	Índice de entrega de oxigênio tecidual
\dot{V}/\dot{Q}	Relação ventilação/perfusão
$\dot{V}E$	Volume minuto
\dot{V}_{O_2}	Consumo de oxigênio tecidual
\dot{V}_{O_2I}	Índice de consumo de oxigênio
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
AP	Artéria pulmonar
ASC	Área de superfície corporal
ATP	Trisfosfato de adenosina
bat	Batimento
BUN	Nitrogênio uréico no sangue
$C\bar{v}_{O_2}$	Conteúdo de oxigênio venoso
$C(a-\bar{v})_{O_2}$	Diferença no conteúdo de oxigênio arteriovenoso
CAM	Concentração alveolar mínima
Ca_{O_2}	Conteúdo de oxigênio arterial
Cdyn	Complacência dinâmica
cm	Centímetro(s)
cm H ₂ O	Centímetro(s) de água
Creat	Creatinina
CVPs	Contrações ventriculares prematuras
CYP	Citocromo P450
DC	Débito cardíaco
DD	Grupo dexmedetomidina e dobutamina
DE ₅₀	Dose efetiva em 50% dos indivíduos de uma população
DE ₉₅	Dose efetiva em 95% dos indivíduos de uma população
DL	Grupo dexmedetomidina e levosimendana
dL	Decilitro(s)
DP	Desvio-padrão
DU	Débito urinário
EB	Excesso de Base
EP	Erro-padrão

FC	Frequência cardíaca
FE' _{ISO}	Concentração expirada final de isoflurano
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	Fração de oxigênio inspirada
fR	Frequência respiratória
Fr	French
Fração de shunt	Q _s /Q _t
g	Gramas(s)
Glu	Glicose
GTP	Proteína G estimulatória
Hb	Hemoglobina
HCO ₃ ^{-a}	Bicarbonato arterial
hr	Hora(s)
Ht	Hematócrito
IC	Índice Cardíaco
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IM	Intramuscular
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
IS	Índice Sistólico
ISO	Isoflurano
ITC	Infusão de taxa contínua
ITSVE	Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo
IV	Intravenosa(o)
Kg	Quilograma(s)
L	Litro(s)
Lac	Lactato
M \dot{V} _{O₂}	Consumo de oxigênio pelo miocárdio
m ²	Metro(s) quadrado(s)
mEq	Miliequivalente(s)
mg	Miligramas(s)
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
mmHg	Milímetros de mercúrio

mmol	Micromol
O ₂ ER	Taxa da extração tecidual de oxigênio
O ₂ ER _{crit}	Taxa da extração tecidual de oxigênio crítica
P \bar{v} O ₂	Pressão parcial de oxigênio venoso
PA	Pressão sanguínea arterial
Pa _{CO2}	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
Pa _{O2}	Pressão parcial de oxigênio arterial
PA _{O2}	Pressão parcial de oxigênio alveolar
PAS	Pressões sanguíneas arteriais (PAS, PAD e PAM)
PAS	Pressão arterial sistólica
PET _{CO2}	Pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado final
pHa	Potencial hidrogeniônico do sangue arterial
PMAP	Pressão média da artéria pulmonar
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
POC	<i>Point-of-care</i>
PPF	Produto pressão-frequência
PPI	Pressão de pico inspiratório
PT	Proteínas totais
PVC	Pressão venosa central
r	Coefficiente de correlação
r ²	Coefficiente de determinação
RA α ₁	Receptor adrenérgico alfa 1
RA α ₂	Receptor adrenérgico alfa 2
RS	Retículo sarcoplasmático
RVS	Resistência vascular sistêmica
S \bar{v} O ₂	Saturação de oxihemoglobina venosa mista
Sa _{O2}	Saturação de oxihemoglobina arterial
SERCA2	Canal de cálcio do RS dependente de ATP isoforma 2
SG	Cateter de Swan-Ganz
T	Temperatura
TFG	Taxa de filtração glomerular
TV	Taquicardia ventricular
UI	Unidades
UTI	Unidade de terapia intensiva

VD	Ventrículo direito
VD/VT	Espaço morto alveolar
VPH	Vasoconstrição pulmonar hipóxica
VPPI	Ventilação à pressão positiva intermitente
VS	Volume sistólico
VT	Volume corrente
µg	Micrograma(s)

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
°C	Graus Celsius
±	Mais ou menos
<	Menor que
>	Maior que
≈	Aproximadamente
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
Ca ²⁺	Cálcio
Cl ⁻	Cloro
iCa ⁺²	Cálcio ionizado
iMg ⁺²	Magnésio ionizado
K ⁺	Potássio
Na ⁺	Sódio
<i>p</i>	Nível de significância
α ₁	Alfa 1
α ₂	Alfa 2
β ₁	Beta 1
β ₂	Beta 2
Δ	Delta

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE ABREVIATURAS	
LISTA DE SÍMBOLOS	
INTRODUÇÃO.....	17
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	20
1.1 Anestesia inalatória e isoflurano em equinos.....	20
1.1.1 Modelo de vasodilatação periférica com uso de isoflurano.....	22
1.2 Fármacos para suporte cardiovascular em equinos anestesiados.....	23
1.2.1 Dobutamina.....	24
1.2.2 Dexmedetomidina.....	27
1.2.3 Levosimendana.....	33
2. OBJETIVOS.....	42
2.1 Objetivos Gerais.....	42
2.1.1 Objetivos específicos.....	42
3. ARTIGO.....	43
3.1 Título.....	43
3.2 Autores e Filiações.....	43
3.3 Introdução.....	43
3.4 Materiais e Métodos.....	46
3.4.1 Animais.....	46
3.4.2 Protocolo anestésico e instrumentação.....	46
3.4.3 Delineamento experimental.....	48
3.4.4 Variáveis coletadas.....	50
3.5 Análise Estatística.....	51
3.6 Resultados.....	51
3.6.1 Variáveis ventilatórias.....	52
3.6.2 Variáveis hemodinâmicas.....	54
3.6.3 Variáveis do equilíbrio ácido-básico, de oxigenação e metabólicas.....	62
3.7 Discussão.....	71
3.8 Conclusões.....	97
3.9 Agradecimentos.....	99

3.10 Conflito de Interesses.....	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100

INTRODUÇÃO

Choque é um estado de perfusão inadequada onde a entrega de oxigênio aos tecidos (\dot{D}_{O_2}) falha em suprir a demanda tecidual de oxigênio. A \dot{D}_{O_2} , por sua vez, é determinada pelo conteúdo total de oxigênio no sangue arterial (Ca_{O_2}) e pelo débito cardíaco (DC) (SENZ & NUNNINK, 2009). Equinos são vulneráveis a esta condição clínica por, frequentemente, desenvolver hipoventilação e hipoxemia, síndromes de baixo DC devido à disfunção cardíaca, miocárdica, ativação inflamatória (sepsis), hipovolemia relativa e vasodilatação periférica, principalmente quando submetidos à anestesia geral inalatória em procedimentos cirúrgicos de abdômen agudo (JOHNSTON *et al.*, 2002; EDNER *et al.*, 2007; BIDWELL *et al.*, 2007; DUGDALE *et al.*, 2007). A literatura atual demonstra, através de avaliações experimentais e clínicas, que a espécie equina é mais susceptível à depressão cardiovascular induzida por anestésicos voláteis que outras espécies (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2007). Tem sido sugerido que essa característica possa ser resultado da redução do DC e da vasodilatação periférica acarretada pelos anestésicos voláteis associados à grande massa muscular, acarretando hipotensão, hipoperfusão tecidual e até mesmo miopatia pós-anestésica (WAGNER, 2000; BIDWELL, *et al.*, 2007; VRIES *et al.*, 2008). A pressão arterial média (PAM) de equinos submetidos à 1,5 vez a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano resultou na queda deste parâmetro em 38% em comparação ao estado consciente, enquanto que cães submetidos à mesma concentração anestésica responderam com redução de 19% da PAM. Da mesma forma, o índice cardíaco (IC) de equinos submetidos à 1,5 CAM de halotano resultou na queda deste parâmetro em 64% em relação ao controle consciente, enquanto que nos cães essa queda foi de 30% (WAGNER, 2000). Esses dados sugerem que equinos com disfunção cardiovascular pré-existente, como aqueles submetidos a procedimentos emergenciais como nas cólicas, sofrerão maior impacto dos efeitos colaterais dos anestésicos inalatórios, necessitando maior suporte cardiovascular no período transoperatório (DUGDALE *et al.*, 2007; EDNER *et al.*, 2007).

Fármacos vasopressores, como a fenilefrina e a norepinefrina, têm papel fundamental na restauração da pressão arterial em estados de vasodilatação por atuar como agonistas em receptores adrenérgicos α_1 e promover vasoconstrição (WAGNER, 2000). No entanto, seu emprego na espécie equina tem sido menos frequente por estar associado com sinais clínicos de miopatia pós-anestésica, redução na perfusão esplâncnica e da musculatura esquelética (WAGNER, 2000; RAISIS, 2005; SCAHUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). Dexmedetomidina é um agonista de receptor adrenérgico α_2 ($RA\alpha_2$) que tem sido avaliado e utilizado em infusão contínua como adjuvante em anestesia geral inalatória de equinos com objetivo de produzir analgesia e reduzir o requerimento do anestésico inalatório (MARCILLA *et al.*, 2010). Apesar dos efeitos colaterais clássicos dos agonistas adrenérgicos α_2 (bradicardia, arritmias, redução do DC), o

aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) promovido por este fármaco pode ser sugerido como um efeito vasopressor terapêutico, além do fato de sua utilização em infusão de taxa contínua (ITC), em associação com a anestesia inalatória, promover a redução da concentração do anestésico inalatório necessário para manutenção anestésica (MARCILLA *et al.*, 2013). No contexto da medicina humana, o uso de dexmedetomidina também tem sido sugerido em pacientes sépticos com responsividade reduzida à noradrenalina, promovendo, numa abordagem contraintuitiva, *upregulation* de receptores adrenérgicos α_1 após a redução plasmática de catecolaminas pelo fármaco em questão (GÉLOËN *et al.*, 2015).

Dobutamina, fármaco inotrópico positivo, é utilizado no tratamento de hipotensão induzida pela anestesia em equinos e tem demonstrado restaurar os parâmetros hemodinâmicos e melhorar a perfusão periférica e de órgãos, além de promover redução da severidade da miopatia pós-anestésica (DRIESSEN *et al.*, 2006; VRIES *et al.*, 2008). No entanto, a dobutamina pode aumentar a mortalidade a curto ou longo prazo, pois sua utilização tem sido associada à arritmogênese, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio ($M\dot{V}_{O_2}$) e isquemia miocárdica (EDNER *et al.*, 2007; PARISSIS *et al.*, 2010). O uso de dobutamina em equinos submetidos a cirurgias de cólica não evidenciou aumento na taxa de sobrevivência no período perioperatório (DUGDALE *et al.*, 2007).

Nos últimos 14 anos tem havido crescente interesse no estudo dos efeitos da levosimendana, agente inotrópico recente que possui por característica farmacodinâmica o incremento do DC por efeito inodilatador sem, no entanto, aumentar o $M\dot{V}_{O_2}$. Na espécie humana, este fármaco tem sido utilizado na prática clínica desde o ano de 2000, especialmente no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca e na unidade de terapia intensiva (UTI) (TOLLER *et al.*, 2013). Os mecanismos de ação moleculares da levosimendana têm sido recentemente descritos em detalhes e são baseados na sensibilização dos miofilamentos cardíacos ao cálcio (Ca^{2+}) sem, no entanto, induzir aumento na concentração de Ca^{2+} intracitoplasmático (PARISSIS *et al.*, 2009). O uso de levosimendana, além de não estar associado ao aumento do $M\dot{V}_{O_2}$, promove redução da apoptose e do remodelamento cardíaco, sugerindo um melhor perfil de efeitos colaterais quando comparado com agentes inotrópicos convencionais como a dobutamina (POLLESELLO & PAPP, 2007). Levosimendana, até o presente momento, não foi avaliada na espécie equina, mas seu perfil farmacológico sugere que esta possa ser uma opção terapêutica à dobutamina na restauração da perfusão em situações de baixo DC e na manutenção da perfusão periférica em vista do seu efeito vasodilatador.

O risco de mortalidade associada à anestesia para a espécie equina é maior do que o observado no ser humano e nas espécies de companhia, mesmo em procedimentos eletivos (BIDWELL *et al.*, 2007). Em procedimentos emergenciais o risco de mortalidade aumenta sendo, por exemplo, 9,86 vezes maior em cirurgia de cólica comparada com aquelas para procedimentos

eletivos (DUGDALE *et al.*, 2007; EDNER *et al.*, 2007). Com isso, a avaliação e utilização de agentes inotrópicos e vasopressores têm sido ferramenta essencial na restauração dos parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual periférica nos diversos estados de choque, com objetivo principal de reduzir as taxas de mortalidade. As estratégias terapêuticas instituídas inicialmente podem resultar em efeitos distintos, de acordo com as características farmacocinéticas e dinâmicas de cada agente em questão. Assim, a avaliação de novos fármacos, associados ou não à terapêutica convencional, pode trazer benefícios na redução do tempo de hospitalização, nas taxas de morbimortalidade e no custo final do tratamento. Da mesma forma, a investigação minuciosa poderá auxiliar no entendimento da interação farmacodinâmica e ajudar a racionalizar, de forma mais adequada, o uso de vasopressores e/ou inotrópicos no manejo de quadros de hipotensão e choque.

A realização deste estudo teve por objetivo avaliar os efeitos farmacodinâmicos de drogas com mecanismos de ação diferentes, mas complementares no efeito biológico da restauração da perfusão e oxigenação tecidual em hipotensão arterial e depressão cardíaca. Assim, foram avaliados os impactos da associação da infusão de dexmedetomidina à infusão de dobutamina ou levosimendana nas variáveis hemodinâmicas e na troca de gases em pôneis submetidos à hipotensão arterial pela anestesia profunda com isoflurano (2 CAM).

Na fase inicial do estudo, em que os animais foram submetidos à hipotensão arterial (pressão arterial média < 60 mmHg ou pressão arterial sistólica < 90 mmHg) pelo uso de isoflurano, a hipótese foi que a dexmedetomidina aumentaria a pressão arterial média e tal efeito estaria relacionado ao aumento da resistência vascular periférica, ao passo que promoveria redução do índice cardíaco pelas reduções concomitantes da frequência cardíaca e do volume sistólico. Após, na segunda etapa de avaliações dentro do mesmo estudo, a hipótese foi de que os dois fármacos inotrópicos positivos, levosimendana e dobutamina, compensariam os efeitos negativos da dexmedetomidina sobre o índice cardíaco.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Anestesia inalatória e isoflurano em equinos

Os anestésicos inalatórios são utilizados na anestesia de pacientes humanos e veterinários. Estes agentes anestésicos são importantes na anestesiologia por várias razões: 1) permitem ajuste rápido e previsível na profundidade anestésica; 2) facilidade de administração; 3) ao contrário do que ocorre com os anestésicos injetáveis, a concentração dos anestésicos inalatórios no compartimento de efeito pode ser estimada pela concentração expirada, a qual pode ser mensurada instantaneamente; 4) a necessidade de utilização de circuitos anestésicos e do fornecimento de oxigênio diminui a morbidade e a mortalidade, uma vez que permite a ventilação artificial, melhora a oxigenação arterial e facilita a eliminação do dióxido de carbono; e 5) o custo dos anestésicos voláteis é baixo (STEFFEY, 1996; EBERT & SCHMID, 2004).

A administração de concentrações extremamente baixas de anestésicos na mistura gasosa inspirada pelo paciente resulta, no mínimo, em imobilidade e amnésia, dois componentes essenciais à anestesia geral, mas efeitos desejáveis como relaxamento muscular, inconsciência e quiescência autonômica também são observados, mas não com as mesmas concentrações anestésicas (BROSNAN, 2013). Anestésicos inalatórios produzem imobilidade a 1 CAM que, por sua vez, é definida como a mediana aritmética entre a mais alta concentração anestésica expirada que permite movimento e a mais baixa concentração anestésica expirada que previne movimento em resposta a um estímulo doloroso supramáximo (BROSNAN, 2013). Essencialmente, a CAM representa à DE₅₀ (dose efetiva em 50% dos indivíduos de uma população), portanto, considera-se que concentrações anestésicas equivalentes à 1,0 CAM resultem em plano superficial de anestesia, o qual será inadequado em metade dos pacientes. Diante disso, considera-se mais adequado a utilização clínica de concentrações variando de 1,2-1,4 CAM, as quais correspondem à DE₉₅ de um agente volátil (dose efetiva em 95% dos indivíduos de uma população). Concentrações de 2,0 CAM representam plano profundo de anestesia (STEFFEY, 1996).

Isoflurano é um agente anestésico halogenado derivado do éter empregado na anestesia geral inalatória de equinos. É transparente, claro e líquido à temperatura ambiente de 20°C e apresenta odor pungente, sendo não inflamável em condições clínicas (BROSNAN, 2013). Isoflurano e seu isômero enflurano surgiram no início da década de 60 a partir de pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de um anestésico menos susceptível à biotransformação. Essa preocupação era baseada nos relatos de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade de metabólitos resultantes da degradação do halotano e do metoxiflurano, respectivamente (TOSKI *et al.*, 2004). De fato, menos de 1% do isoflurano é biotransformado no homem, sendo o ácido trifluoracético o principal composto (STEFFEY, 1996).

A administração de isoflurano em equinos tipicamente ocorre pela utilização de um vaporizador calibrado e compensado agente-específico e fora de circuito anestésico que entrega concentrações conhecidas do agente anestésico através da diluição do vapor anestésico saturado dentro de uma câmara de gás contendo oxigênio ou uma mistura de oxigênio e ar comprimido. A mistura do vapor anestésico é transportada e entregue ao paciente, via saída comum de gases, através de um circuito respiratório circular (BROSNAN, 2013).

O isoflurano apresenta um coeficiente de partição sangue/gás de 1,13. Essa característica proporciona indução e recuperação mais rápida em relação ao halotano (coeficiente de partição sangue/gás: 2,54), porém mais lenta em relação ao sevoflurano (coeficiente de partição sangue/gás: 0,65) e desflurano (coeficiente de partição sangue/gás: 0,53) (STEFFEY, 1996; BROSNAN, 2013). No equino, o isoflurano é mais potente que sevoflurano e desflurano, como observado nos estudos de determinação da CAM deste agente na espécie equina que relataram como 1 MAC = 1,3% (STEFFEY *et al.*, 1977).

Assim como ocorre com outros anestésicos halogenados, o isoflurano causa depressão cardiovascular dose-dependente caracterizada por hipotensão (pressão arterial média definida como < 60-70 mmHg) (Fig. 1). Embora seja aceito que a redução da pressão arterial induzida pelo isoflurano ocorra em decorrência da redução da pós-carga devido à marcada vasodilatação periférica, decrementos na pressão arterial com uso de isoflurano em concentrações maiores que às correspondentes à 1,0 CAM são causadas, em sua maior parte, por reduções dose-dependentes no volume sistólico (VS) e no DC (STEFFEY & HOWLAND, 1980; BRANSON *et al.*, 1993; DRIESSEN *et al.*, 2000; HOPSTER *et al.*, 2015). Os mecanismos celulares responsáveis pelos efeitos negativos dos anestésicos inalatórios sobre a contratilidade cardíaca são geralmente atribuídos a alterações na homeostase do Ca^{+2} intracelular no miocárdio. Essas alterações incluem reduções no influxo do Ca^{+2} através de canais lentos, captação e liberação comprometida do Ca^{+2} pelo retículo sarcoplasmático e redução da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{+2} (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2007). Quando anestesia é induzida e mantida somente com o anestésico inalatório, a PAM é mantida, frequentemente, com valores superiores à 70 mmHg em planos anestésicos superficiais (Fig. 1). Entretanto, quando isoflurano é combinado com hipnóticos sedativos como agonistas adrenérgicos α_2 ou acepromazina, ou quando utilizado em concentrações superiores à concentração expirada de isoflurano (FE'_{iso}) de 2,0%, hipotensão é um fenômeno provável, mesmo em pacientes saudáveis (STEFFEY *et al.*, 1987; BROSNAN, 2013). Pelo fato de que indução e manutenção somente com o uso de anestésicos inalatórios serem impraticáveis e também porque equinos requerem altas pressões de perfusão para manutenção de adequado fluxo sanguíneo muscular, a utilização de inotrópico positivo para suporte cardiovascular é frequentemente necessária sob condições clínicas (WAGNER, 2000; RAISIS, 2005). Tal informação foi confirmada pelo estudo de DRIESSEN *et al.* (2006) que observaram que equinos saudáveis submetidos à

anestesia inalatória com isoflurano - média de 1,5 CAM e 91 ± 35 minutos de duração - necessitaram de dobutamina em $55 \pm 26\%$ do tempo de anestesia total, com uma média de $41 \pm 19 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{CAM hora}^{-1}$ para manutenção da pressão arterial média alvo > 70 mmHg. Neste mesmo estudo, 70% dos equinos tiveram de receber dobutamina para manutenção da normotensão. No mesmo contexto, HOPSTER e colaboradores (2015) avaliaram os efeitos do tempo (7 horas) e de diferentes concentrações de isoflurano (FE'_{ISO} 1,2% a 2,4%) na perfusão global, bem como na microperfusão e oxigenação intestinal de equinos saudáveis em decúbito dorsal. Os autores concluíram que a concentração - a partir de FE'_{ISO} 2,0% - e não o tempo, influenciou na oxigenação e na perfusão central e intestinal pelo desencadeamento de hipotensão arterial e queda significativa do IC. Sob condições laboratoriais VRIES e colaboradores (2009) observaram redução deste mesmo parâmetro em cerca de 30% (concentração de isoflurano não informada e animais sob estímulo cirúrgico).

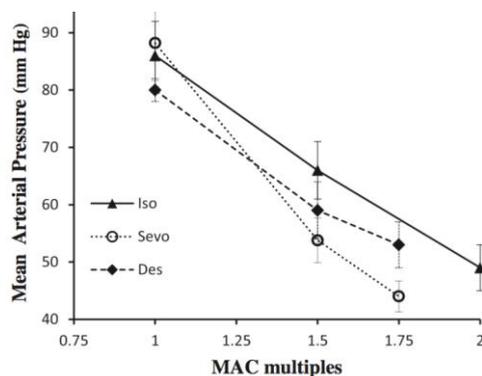


Figura 1 – Pressão arterial média como uma função da dose do anestésico expressa como múltiplos da CAM para isoflurano, sevoflurano e desflurano. Brosnan, 2013.

Além das alterações cardiovasculares, isoflurano acarreta hipoventilação dose-dependente, sendo o equino uma espécie mais sensível aos efeitos depressores do sistema respiratório que cães, gatos ou primatas humanos. Cavalos submetidos à anestesia em plano superficial, em concentração próxima à 1,0 CAM, comumente apresentam pressões de dióxido de carbono arterial (Pa_{CO_2}) maiores que 65 mmHg e podem requerer suporte ventilatório. Doses de isoflurano variando entre 1 e 2 CAM reduzem, de forma linear, a frequência respiratória (f_R) (STEFFEY *et al.*, 1987; BROSINAN, 2013).

1.1.1 Modelo de vasodilatação periférica com uso de isoflurano

Tendo em vista as alterações cardiovasculares acarretadas pelo uso de isoflurano, em particular em concentrações superiores à FE'_{ISO} 2,0%, e em se tratando de um anestésico utilizado na anestesia geral inalatória de mamíferos nas mais diferentes condições clínicas, diversos estudos têm utilizado o isoflurano como modelo de choque vasodilatatório e depressão cardíaca,

pela promoção de hipotensão e redução dos parâmetros cardíacos (VALVERDE *et al.*, 2006; AARNES *et al.*, 2009; SHIH *et al.*, 2010; VALVERDE *et al.*, 2012; WIESE *et al.*, 2012).

Existe uma relação inversa da FE'_{ISO} com a PAM e o IC com coeficientes de determinação de $r^2 = 0,96$ e $r^2 = 0,95$, respectivamente (HOPSTER *et al.*, 2015). A redução do IC é um efeito direto do isoflurano sobre a contratilidade miocárdica, acarretando redução do VS com consequente redução da PAM (STEFFEY *et al.*, 1987). Além disso, isoflurano em altas concentrações pode também reduzir o tônus vasomotor e a RVS, contribuindo ainda mais para o desencadeamento de hipotensão ($PAM = DC \times RVS/80 + PVC$) (DRIESSEN *et al.*, 2006). Tem sido demonstrado que esta hipotensão não é contrabalançada pela administração intravenosa (IV) de fluidos isotônicos em cães euvolêmicos anestesiados com até 2,0% de isoflurano, mesmo sob estímulo cirúrgico (AARNES *et al.*, 2009; VALVERDE *et al.*, 2012). Valverde e colaboradores (2012) também observaram que a administração rápida de grande volume de fluido IV ($1 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) em cães submetidos à hipotensão com isoflurano ($F'_{E_{ISO}} 3,0\%$) produziu hemodiluição excessiva da hemoglobina (Hb), do hematócrito (Ht), das proteínas totais (PT) e da pressão coloidosmótica, além de não promover incremento no DC, no VS e na PAM.

1.2 Fármacos para suporte cardiovascular em equinos anestesiados

A demanda por oxigênio tecidual depende da entrega de oxigênio aos tecidos (\dot{D}_{O_2}), da perfusão tecidual específica e do consumo de oxigênio (\dot{V}_{O_2}). A \dot{D}_{O_2} é o produto do conteúdo total de oxigênio no sangue arterial (Ca_{O_2}) pelo DC. A perfusão tecidual específica depende do DC, do tônus pré-capilar arteriolar (que também determina a RVS) e da pressão vascular transmural. A pressão vascular transmural, por sua vez, é a força que mantém a patência dos vasos e representa a diferença entre as pressões intra e extravasculares, de modo que ela é altamente influenciada pela pressão sanguínea arterial (PA) e se torna, com grande probabilidade, insuficiente em tecidos submetidos a altas pressões extravasculares, como ocorre nos membros dependentes no equino em decúbito (SCHAUVLIEGE & GASTHUYNS, 2013). Clinicamente, existe uma correlação significativa entre a magnitude e a duração da hipotensão e a incidência de laminite pós-anestésica em cavalos submetidos à anestesia. Cavalos normotensos ($PAM > 70 \text{ mmHg}$) tiveram uma incidência significativamente menor de laminite pós-anestésica em relação a cavalos hipotensos (VRIES *et al.*, 2009). Desse modo, pelo fato de os equinos possuírem elevado peso corporal e facilmente desenvolverem desajustes na relação ventilação/perfusão (\dot{V}/\dot{Q}) e depressão cardiovascular durante anestesia, o suporte cardiovascular é extremamente importante na manutenção da perfusão e oxigenação tecidual nesta espécie (WAGNER, 2000; RAISIS, 2005).

Na maioria das espécies, bradicardia é tratada com fármacos cronotrópicos positivos,

contratilidade reduzida com inotrópicos positivos e vasodilatação com vasopressores. Em cavalos hipovolêmicos, administração apropriada de fluidos pode ser um desafio, visto a necessidade de grandes volumes de infusão IV. Neste contexto, inotrópicos e vasopressores são frequentemente utilizados na tentativa de incrementar rapidamente o DC e a PA até que volumes adequados possam ser administrados (VALVERDE *et al.*, 2006). Além disso, cavalos anestesiados são susceptíveis à hipoxemia, condição clínica difícil de prevenir ou tratar; logo, o aumento do DC mesmo a valores “suprafisiológicos” pode ser útil como objetivo de otimizar a $\dot{V}O_2$ (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013).

1.2.1 Dobutamina

Fármacos inotrópicos simpaticomiméticos são os agentes mais utilizados com objetivo de aumentar o DC em cavalos anestesiados (DRIESSEN *et al.*, 2006). Sua ação biológica de aumento da contratilidade do miocárdio se dá por proporcionar maior concentração de Ca^{2+} no aparato contrátil (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013) (Fig. 2). Após a ligação do agonista ao receptor adrenérgico β_1 uma proteína G estimulatória (GTP) é ativada e o complexo GTP subunidade- α se dissocia e ativa a adenilatociclase. Monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) é formado e ativa a proteína quinase que, por sua vez, fosforila proteínas sarcolemais, fosfolamban e troponina-I. A fosforilação desses componentes celulares causa:

- Aumento do fluxo de Ca^{2+} através de canais tipo L (lento) em resposta à despolarização de membrana;
- A quantidade aumentada de Ca^{2+} intracelular estimula a liberação de mais Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS), resultando em aumento da contratilidade;
- Aumento da velocidade da recaptção do Ca^{2+} por vesículas do RS;
- Aumento da afinidade da proteína transportadora pelo Ca^{2+} ;
- Aumento do *turnover* da reação do Trisfosfato de adenosina (ATP);
- Aumento do sequestro do Ca^{2+} pelo RS – efeito lusiotrópico (SERCA2);
- Aumento cíclico do Ca^{2+} que, ao ser liberado no próximo potencial de ação, gera aumento da taxa e da força de contração (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013).

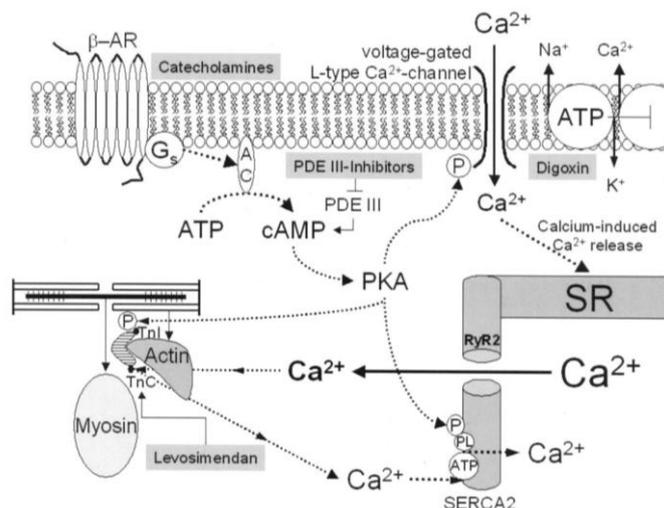


Figura 2 – Ilustração esquemática dos mecanismos de ação de drogas inotrópicas positivas. AC = adenilato ciclase; ATP = trifosfato de adenosina; β -AR = receptor adrenérgico β_1 ; G_s = proteína G estimulatória; SR = retículo sarcoplasmático; PDE = fosfodiesterase; P = fosforilação; PL = fosfolamban; TnI = troponina I; TnC = troponina C; RyR2 = receptor de rianodina tipo 2; PKA = proteína quinase A; SERCA = canal de Ca^{2+} do RS dependente de ATP isoforma 2. TOLLER & STRANZ, 2006.

Dobutamina é uma catecolamina sintética quimicamente relacionada à dopamina, e indubitavelmente é o inotrópico mais utilizado em cavalos anestesiados. É vendida como uma mistura racêmica com as seguintes propriedades:

- Atividade agonista em receptor β_1 predominante (enantiômero (+));
- Em baixas dosagens apresenta principalmente efeito β_1 , mas em dosagens maiores ($> 7,5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) possui efeito adicional β_2 ;
- Possui efeito leve em receptor adrenérgico α_1 (vasoconstrição – enantiômero (-)), mas que usualmente é antagonizado pelo efeito β_2 (vasodilatação);
- Meia-vida plasmática de 2 a 3 minutos, com rápida metabolização hepática;
- E tempo de latência de 1 a 10 minutos, com pico de efeito dentro de 10 a 20 minutos (MIZUNO *et al.*, 1994; WAGNER, 2000; SCHAUVLIEGE *et al.*, 2007; CRAIG *et al.*, 2007; VRIES *et al.*, 2009; SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013).

Clinicamente, a taxa de infusão de $2 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (variando de 1,5 a 3,2) em cavalos anestesiados é geralmente efetiva em restaurar a PAM para valores superiores à 70 mmHg, enquanto, com a utilização dessa mesma dose em equinos conscientes, a PAM sofreu um incremento de 150% em relação aos valores pré-medicação (MIZUNO *et al.*, 1994; WAGNER, 2000). Em taxas menores que 1 a $1,5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ a PAM aumenta, enquanto o DC é pouco afetado. Em taxas maiores, PA e DC aumentam, mas taquicardia e arritmias podem ocorrer. Não obstante, os efeitos da dobutamina sobre a frequência cardíaca (FC) parecem ser variáveis, visto que alguns

autores relataram, com uso de $10 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, arritmias ventriculares e taquicardia (LEE *et al.*, 1998; CRAIG *et al.*, 2007), enquanto outros não observaram diferenças significativas em relação ao tempo basal (SWANSON *et al.*, 1985). Essas diferenças podem ser devido a variações no *status* de saúde pré-anestésico dos animais envolvidos nos diferentes estudos (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). Dentre seus efeitos, o inotropismo positivo causado pela dobutamina é o mais relevante no tratamento clínico da hipotensão em equinos anestesiados com isoflurano, através do incremento do IC e do IS. Na tabela 1 são demonstrados estudos nos quais os valores do DC ou IC de equinos foram mantidos em níveis iguais ou superiores aos valores do tempo basal, sob diferentes concentrações de isoflurano e diferentes doses de dobutamina.

Tabela 1: Sumarização dos estudos que avaliaram as variáveis cardiovasculares em equinos submetidos à administração de dobutamina e sob anestesia geral inalatória com isoflurano.

Autor	FE'iso (%)	DC ou IC Basal	Dose de Dobutamina ($\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	DC ou IC pós tratamento
MIZUNO <i>et al.</i> (1994)	1,8	$71,8 \pm 5,5$ ($\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) – DC em FE'iso 0,0%	0,86	$75,8 \pm 20,8$ ($\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
VALVERDE <i>et al.</i> (2006)	2,4	$93,7 \pm 27,6$ ($\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) – IC em FE'iso 2,4%	4	$188 \pm 80,1$ ($\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
CRAIG <i>et al.</i> (2007)	1,7	$6,36 \pm 1,95$ (L.min^{-1}) – IC em FE'iso 1,7%	2,5 5 10	$8,92 \pm 2,15$ $13,9 \pm 3,1$ $18,2 \pm 2$ (L.min^{-1})
VRIES <i>et al.</i> (2009)	[] para manutenção de plano anestésico	47 ± 10 ($\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) – IC em FE'iso 1,0%	1,0	73 ± 21 ($\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)

Alterações na RVS são usualmente variáveis, mas não significativas, talvez pelas ações biológicas opostas acarretadas pelos receptores adrenérgicos α_1 e β_2 (CRAIG *et al.*, 2007; SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). Em relação à perfusão microvascular muscular, Lee e colaboradores (1998) relataram que dobutamina promoveu incremento deste parâmetro de maneira mais consistente que a dopamina, a dopexamina e a fenilefrina em equinos; por outro lado, RAISIS *et al.* (2005) não observaram qualquer incremento na perfusão muscular.

Bradiarritmias, como bradicardia sinusal e/ou bloqueio atrioventricular de 2º grau, são efeitos colaterais potenciais da terapia com dobutamina, ocorrendo em cerca de 26% dos cavalos anestesiados; no entanto, a dobutamina possui atividade pró-arrítmica de menor intensidade em comparação a outras catecolaminas (MIZUNO *et al.*, 1994; WAGNER, 2000). O uso de dobutamina associado a um parassimpaticolítico é desaconselhado pelo maior risco de taquiarritmias, visto que a dose de dobutamina requerida para induzir contrações ventriculares prematuras (CVPs) repetidas ou até mesmo taquicardia ventricular (TV) sustentada foi reduzida por quase três vezes

com o uso concomitante da atropina. Da mesma maneira, segundo Dugdale e colaboradores (2007), administração de dobutamina em cavalos com cólica – e que já se apresentam hipovolêmicos e com FC elevada – possuem maior probabilidade de desencadear taquiarritmias, mesmo em taxas de infusão baixas. Outro possível efeito negativo da dobutamina é que seu mecanismo de ação baseia-se no aumento dos níveis intracelulares de AMPc que, embora seja engrenagem imprescindível da sinalização celular que induz o aumento da contratilidade cardíaca, também acarreta aumento do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio pelo miocárdio (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2008; SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013).

1.2.2 Dexmedetomidina

Obstante o fato de a dobutamina ser o fármaco mais utilizado em cavalos anestesiados para tratamento da hipotensão, tendo em vista os mecanismos fisiopatológicos do isoflurano sobre o DC e o VS, tem sido sugerido que a contratilidade miocárdica é melhor preservada com isoflurano em comparação ao halotano e que, dessa forma, a redução da RVS seria a principal causa de hipotensão em equinos anestesiados com isoflurano (RAISIS *et al.*, 2005). Neste contexto, a utilização de fármacos que produzam aumento na RVS, como os agonistas de $RA\alpha_2$ em infusão contínua ou agonistas de $RA\alpha_1$, poderia ser útil no incremento da PAM, quando isoflurano fosse utilizado. Em estados de choque vasodilatatório o uso de vasopressores contrabalança a redução da RVS. Norepinefrina, por exemplo, é efetiva no aumento da PAM em potros sépticos que são refratários ao tratamento com dobutamina, enquanto fenilefrina é efetiva em aumentar a perfusão tecidual em casos de vasodilatação periférica durante choque séptico em seres humanos (VRIES *et al.*, 2009).

FANTONI e colaboradores (2013), ao avaliarem os efeitos cardiopulmonares da efedrina ($0,02 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e da fenilefrina ($0,002 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) em equinos saudáveis e hipotensos pela anestesia com isoflurano ($FE_{ISO} 1,6-1,8\%$) observaram que ambas drogas promoveram aumento significativo da PAM, mas, em equinos que receberam efedrina, o aumento da PAM foi consequência do incremento do DC e da RVS ($PAM = DC \times RVS + PVC$), enquanto que nos animais que receberam fenilefrina esse aumento se deu somente pelo aumento da RVS, com queda no IC. No entanto, mesmo com a queda significativa no IC, a fenilefrina não promoveu redução na \dot{D}_{O_2} nem aumento na taxa de extração de oxigênio (O_2ER), sugerindo ausência de prejuízo na oxigenação tecidual e demonstrando a possibilidade do uso de um potente vasopressor em equinos anestesiados com oxigênio à 100%. Com o mesmo objetivo da manutenção da função cardiovascular transanestésica de equinos, Pöppel e colaboradores (2015) avaliaram o uso do agonista de $RA\alpha_2$ xilazina em ITC de $1 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, após *bolus* de $0,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ IV associado ao isoflurano (IX) *versus* cavalos anestesiados somente com o anestésico inalatório (I). Nesse estudo,

os animais foram submetidos a concentrações $\leq 1\%$ de isoflurano e à infusão de dobutamina, caso necessária, para manutenção da PAM ≥ 70 mmHg. Os resultados demonstraram que o grupo IX apresentou FC significativamente mais baixa e PAM mais alta em relação ao grupo I, ao passo que não foram observadas diferenças significativas no IC. Além disso, os cavalos do grupo IX requereram significativamente menos dobutamina ($0,07 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) que os do grupo I ($0,38 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), demonstrando que o efeito de aumento da RVS produzido pela xilazina pode contrabalançar os efeitos hipotensores do isoflurano.

A dexmedetomidina, o enantiômero dextrógiro ativo da medetomidina, é um agonista altamente específico de $\text{RA}\alpha_2$ ($\alpha_2:\alpha_1$ de 1621:1) atualmente utilizado em protocolos de anestesia balanceada (equilibrada) em equinos com objetivo de reduzir o requerimento de anestésicos inalatórios pelo seu efeito analgésico e sedativo (MARCILLA *et al.*, 2010; RISBERG *et al.*, 2015). Este efeito de redução da CAM foi avaliado por MARCILLA e colaboradores (2012) que observaram redução da CAM do sevoflurano de $53\% \pm 15$ em pôneis recebendo dexmedetomidina em *bolus* de $3,5 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ IV seguido por infusão contínua de $1,75 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$.

Os efeitos colaterais clássicos dos agonistas de $\text{RA}\alpha_2$ incluem hiperglicemia, ataxia, redução da motilidade gastrintestinal, redução transitória da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), bradicardia, arritmias, redução do DC e aumento da RVS, embora, em condições de infusão contínua (*steady state*) de medetomidina, o IC e a RVS em pôneis não foram diferentes dos valores pré-sedação (MARCILLA, GASTHUYS & SCHAUVLIEGE, 2014; REZENDE *et al.*, 2015). A dexmedetomidina é duas vezes mais potente e possui maior seletividade para o $\text{RA}\alpha_2$ quando comparada à medetomidina, uma mistura racêmica de partes iguais de dois enantiômeros ópticos, dextro e levomedetomidina; além disso, produz maior analgesia quando comparada à dose equivalente dessa mistura comercial racêmica em cães e sua meia-vida plasmática é mais curta em pôneis ($19,8 \pm 9,6$ minutos na dose de $3,5 \mu\text{g.Kg}^{-1}$, IV) quando comparada à da medetomidina, demonstrando que sua farmacocinética favorece seu uso em protocolos de infusão contínua, já que os níveis plasmáticos podem ser rapidamente ajustados conforme a necessidade do paciente (MARCILLA *et al.*, 2012; MARCILLA *et al.*, 2013; RAINHEM *et al.*, 2014; RISBERG *et al.*, 2015). Além disso, a dexmedetomidina demonstrou ser mais rapidamente distribuída em pôneis que em seres humanos, provavelmente pelo fato de essa espécie animal possuir maior volume de distribuição (BETTSCHART WOLFNSBERGER *et al.*, 2005).

No homem, a dexmedetomidina possui meia-vida de eliminação de 2 horas, mas por ser uma droga altamente lipofílica é rapidamente distribuída e redistribuída, com uma meia-vida de distribuição de apenas 6 minutos. Essas características produzem uma latência muito rápida e efeito clínico de curta duração. Nessa espécie, a dexmedetomidina é submetida à glicuronidação direta mediada pelo metabolismo do CYP2A6. Aproximadamente 80-90% da droga é excretada na

urina e 5-13% nas fezes. A meia-vida contexto-sensitiva da DEX varia de 4 minutos após uma infusão de 10 minutos a 250 minutos após uma infusão de 8 horas (GIOVANNITTI *et al.*, 2015).

Comparando os 3 estudos que avaliaram a farmacocinética da dexmedetomidina em cavalos ou pôneis (Tab. 2), seja em *bolus* ou em ITC pôde-se depreender que:

1. DEX é uma droga cujo efeito biológico é dirigido pela concentração plasmática;
2. Seu tempo de meia-vida contexto-sensitiva é curto, mesmo após ITC de até 150 minutos;
3. O impacto da dexmedetomidina sobre o sistema cardiovascular, bem como o de drogas administradas concomitantemente, podem alterar sua farmacocinética pela redução da taxa de metabolismo e do *clearance*;
4. O uso clínico da dexmedetomidina em ITC parece ser preferível em relação ao uso de uma dose pré-determinada visto que a ITC pode facilmente ajustar a dose ao efeito biológico desejado;
5. A dose de dexmedetomidina de 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ é equivalente à dose de 7 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de medetomidina e de 1 mg.Kg^{-1} de xilazina (B. WOLFNSBERGER *et al.*, 2005; RAINHEM *et al.*, 2015; REZENDE *et al.*, 2015).

Tabela 2: Sumarização dos estudos que avaliaram a farmacocinética da dexmedetomidina em cavalos ou pôneis.

Autor	Dose ($\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$)	AUC ($\text{min.ng}^{-1}.\text{mL}^{-1}$)	$t_{1/2}$ (min)	V_{ss} (mL.Kg^{-1})	CL ($\text{mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	C_{max} (ng.mL^{-1})
B. WOLFNSBERGER <i>et al.</i> (2005)	3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ <i>bolus</i>	34,55	19,80	-	-	4,60
REZENDE <i>et al.</i> (2015)	5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ <i>bolus</i>	63,52	8,03	1053,52	78,62	5,70
RANHEIM <i>et al.</i> (2015)	8 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ ITC sem <i>bolus</i> , por 150 min	65,40	20,3	13600	440	0,63

AUC: área sob a curva; $t_{1/2}$: tempo de meia-vida; V_{ss} : volume de distribuição; CL: *clearance*; C_{max} : concentração máxima.

Em relação à farmacodinâmica, a dexmedetomidina nas doses de 10 e 20 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ reduziu a FC de cães em 60 e 66%, respectivamente, após 5 minutos da administração IV. As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) aumentaram de forma gradual (20 e 26%, respectivamente), com pico de efeito em 5 minutos. O DC reduziu significativamente em pôneis, mas retornou ao valor basal após 30 minutos da injeção IV de 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ (B. WOLFNSBERGER *et al.*, 2005).

Marcilla e colaboradores (2010) avaliaram o uso concomitante de dexmedetomidina com isoflurano através de um estudo prospectivo experimental randomizado, onde dexmedetomidina foi administrada em pôneis submetidos ao isoflurano (1,5%) com duas doses distintas (1 e 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$). Os autores observaram redução da FC, do IC, do CaO_2 , do conteúdo de oxigênio venoso ($\text{C}\bar{\text{V}}\text{O}_2$) e da $\dot{\text{D}}\text{O}_2$, enquanto observaram aumento significativo da RVS, da PAS e da pressão venosa

central (PVC), com ambas taxas de infusão; no entanto, apesar de os efeitos cardiopulmonares terem sido estatisticamente significativos, eles foram considerados dentro de limites clínicos. O mesmo grupo de pesquisa avaliou posteriormente, em um ensaio clínico, o uso da dexmedetomidina na maior dose avaliada no primeiro estudo ($1,75 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$, 15 minutos após *bolus* IV de $3,5 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$), em animais submetidos à anestesia inalatória com isoflurano (FE'_{ISO} 1-1,2%). Estes receberam dobutamina (a partir de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, ajustada conforme a necessidade) caso ocorresse hipotensão ($\text{PAM} < 70 \text{ mmHg}$). De forma distinta ao primeiro estudo experimental, os autores observaram aumento da FC e queda da PAS, da PAD, da PAM (não abaixo de 70 mmHg), do IS e da RVS ao longo do tempo, além da observação de que a infusão de dexmedetomidina falhou em reduzir a dose do isoflurano necessária para manutenção anestésica. No entanto, os dois estudos não têm resultados estritamente comparáveis, visto que no estudo clínico os animais foram submetidos a estímulo cirúrgico durante anestesia de mais curta duração (60 minutos) e com isoflurano em concentração mais baixa (FE'_{ISO} 1-1,2% *versus* 1,5%). Apesar disso, se comparado o número de animais que necessitaram receber dobutamina para manutenção da normotensão, 9 cavalos do grupo controle ($n=20$) receberam dobutamina (média de $0,11 \pm 0,06 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) *versus* 5 cavalos do grupo DEX ($n=20$) (média de $0,13 \pm 0,15 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) (MARCILLA *et al.*, 2012). Nos dois estudos a infusão de dexmedetomidina de $1,75 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ reduziu de maneira significativa a Pa_{O_2} , mas não de forma suficiente para promover a dessaturação da Hb e redução do Ca_{O_2} . De forma semelhante, a redução do $\dot{\text{D}}_{\text{O}_2\text{I}}$ foi de pequena monta, não sendo considerada importante em termos fisiológicos e clínicos.

Marcilla e colaboradores (2014), em novo estudo clínico que avaliou dexmedetomidina em infusão contínua ($n=10$) *versus* morfina em infusão contínua ($n=10$) em cavalos submetidos à anestesia com isoflurano (FE'_{ISO} entre 0,9 e 1,1%), observaram que o dobro de animais (6 de 10) no grupo morfina necessitaram de dobutamina para manutenção da PAM em 70 mmHg em relação ao grupo dexmedetomidina (3 de 10). Confirmando isso, a PAM e a PAD foram significativamente mais altas no grupo dexmedetomidina que no grupo morfina, ao passo que o IC e o IS foram significativamente menores nos cavalos do grupo dexmedetomidina. No mesmo estudo, no entanto, a análise estatística demonstrou redução gradual da PAS, da PAD, da PAM, da RVS e do Ca_{O_2} em ambos grupos ao longo do tempo, enfatizando o impacto do tempo de anestesia com isoflurano sobre os parâmetros cardiovasculares.

No homem e no cavalo, após a administração em *bolus* de dexmedetomidina (e de outros agonistas de $\text{RA}\alpha_2$, como a xilazina) é relatada uma resposta cardiovascular bifásica com um aumento inicial da PA e redução da FC acarretada por aumento do tônus vagal desencadeado por barorreceptores em resposta ao aumento da RVS (UILENREEF *et al.*, 2008; AFONSO & REAIS, 2012; SERPA *et al.*, 2015). Supõe-se que a estimulação de receptores adrenérgicos $\alpha_{2\text{B}}$ na musculatura vascular lisa seja a causa da vasoconstrição e consequente aumento da PA. Outra

possível explicação seria dada pela administração rápida ou de dose alta de dexmedetomidina pela via IV, ativando receptores adrenérgicos α_1 pós-sinápticos. Essa resposta inicial dura de cinco a dez minutos e é seguida por queda da PA devido à inibição do fluxo simpático central (efeito simpaticolítico) (GIOVANNITI *et al.*; 2015). Nesse caso, os $RA\alpha_2$ pré-sinápticos têm papel fundamental na diminuição da liberação da norepinefrina, por mecanismo de *feedback* negativo, através da inibição da adenilatociclase que, por sua vez, promove a redução da formação intracelular de AMPc, favorecendo a entrada de potássio (K^+) e inibindo a entrada de Ca^{+2} , causando, por fim, hiperpolarização neuronal (GIOVANNITI *et al.* 2015; SERPA *et al.*, 2015). Obstante essa resposta farmacodinâmica bifásica e oposta sobre a PA, a manutenção da concentração plasmática de um agonista de $RA\alpha_2$ administrado em regime de ITC durante anestesia inalatória com isoflurano poderia promover a conservação da resposta vasopressora e da PA. Além disso, poderia promover a diminuição da FE'_{ISO} necessária para manutenção anestésica que também seria fator relevante na diminuição do impacto do isoflurano sobre a RVS.

Tal hipótese foi observada no estudo de Grasso e colaboradores (2015) que investigaram o uso de acepromazina ($0,05 \text{ mg.Kg}^{-1} \text{ IM}$) *versus* dexmedetomidina ($15 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1} \text{ IM}$) em cães submetidos à 30 minutos de anestesia com isoflurano à $1,28\%$ (1 CAM). Os autores demonstraram que acepromazina exacerbou a hipotensão acarretada pelo isoflurano aos 30 minutos ($PAM = 47 \pm 3,6 \text{ mmHg}$), ao passo que dexmedetomidina, mesmo administrada na forma de *bolus* e tendo promovido redução significativa do DC, preveniu a hipotensão induzida pelo isoflurano ($PAM = 84,5 \pm 11,4 \text{ mmHg}$) no mesmo tempo. Além disso, a dexmedetomidina teve menor impacto na \dot{D}_{O_2} . Em outro estudo realizado por PASCOE (2015), onde este pesquisador avaliou os efeitos cardiopulmonares de duas doses de dexmedetomidina em ITC em cães sob isoflurano, a mesma resposta fisiológica foi observada com aumento das pressões arteriais (PAs) e da RVS e diminuição do IC. Nesse estudo, o autor comparou a anestesia somente com isoflurano à $FE'_{ISO} 1,73\%$ (1,3 CAM) (grupo I) *versus* DEX dose baixa em ITC ($0,5 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$ seguida do ITC de $0,5 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$) + ISO ($FE'_{ISO} 1,41\%$) (grupo LD) *versus* dexmedetomidina dose alta em ITC ($3 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$ seguida do ITC de $3 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$) + ISO ($FE'_{ISO} 0,7\%$) (grupo HD). De forma geral, o grupo LD teve mínimos efeitos cardiopulmonares com queda mínima da FC, elevação da PAM, da PVC, da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), além de manutenção do IC, da O_2ER e da \dot{D}_{O_2} . No grupo HD foram observadas alterações mais significativas nos parâmetros cardiovasculares com diminuição ainda mais importante da FC, do IC e da \dot{D}_{O_2} . Neste grupo a O_2ER , a PAS, a PAM, a PAD, a PVC, a POAP e a RVS tiveram incremento bastante significativo em relação ao tempo basal e ao grupo LD. Esses dados demonstram que, apesar do incremento importante das pressões de perfusão que drogas vasopressoras podem produzir, o aumento da RVS acarreta reduções importantes no IC e, conseqüentemente, na \dot{D}_{O_2} . A redução da

FE'_{ISO} , apesar de ser o objetivo principal ao se associar uma ITC de agonista $RA\alpha_2$ para reduzir os efeitos cardiovasculares deletérios da própria anestesia inalatória, pode não contrabalançar de forma adequada o efeito vasoconstritor, sendo necessária a avaliação de outras opções terapêuticas como: modificações de doses e/ou taxas do agonista $RA\alpha_2$ em concomitância com o uso de uma FE'_{ISO} ideal; e uso de outros fármacos em associação, como os inodilatadores que podem promover o aumento do DC pelo seu efeito inotrópico positivo e, ao mesmo tempo, contrabalançar os efeitos sobre a RVS permitindo a manutenção ou até mesmo a otimização da perfusão tecidual (SENZ & NUNNINK, 2009). Abaixo, a tabela 3 sumariza os principais estudos em medicina veterinária com uso de dexmedetomidina, em regime de *bolus* ou ITC, em cães ou equinos e seu impacto sobre as variáveis cardiovasculares e de troca de gases.

Tabela 3: Sumarização dos estudos que avaliaram as variáveis cardiovasculares em cães e equinos submetidos à administração de dexmedetomidina e sob anestesia geral inalatória com isoflurano.

Autor	Spp.	FE'_{ISO} Fio ₂ ♦	Dose Dex	Alterações cardiovasculares	Dose recomendada
<i>B. WOLFENS-BERGER et al. (2005)</i>	Equino *Avaliação Experimental	–	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$	↑ RVP, PAM (1º 5 min) ↓ PAM (após 20 min), CI, PMAP	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$, pois as alterações foram mantidas dentro de limites aceitáveis e por um período muito curto.
<i>UILENREEF et al. (2008)</i>	Canino *Estímulo cirúrgico	≤ 1%♦ 0,6	<i>Bolus</i> 5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ ITC 2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ ITC 3 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	→ s/a ↓ FC → BAV 2º grau tipo II	<i>Bolus</i> 5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$
<i>LIN et al., (2008)</i>	Canino *Avaliação Experimental	≥ 1,53♦ ≤ 1,85% 0,5	<i>Bolus</i> 1,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↓ $\bar{S}V_{O_2}$, $P\bar{V}O_2$, $\dot{D}O_2I$ ↑ $\bar{S}V_{O_2}$ nos 1º 5 min ↑ CVP, POAP, RVS, Glicose, O ₂ ER ↓ $\bar{S}V_{O_2}$, $P\bar{V}O_2$, $\dot{D}O_2I$	<i>Bolus</i> 1,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, pois as alterações foram mantidas dentro de limites aceitáveis.
<i>MARCILLA et al. (2010)</i>	Equino *Avaliação Experimental	1,5%♦ 0,55	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↓ FC, IC, Ca_{O_2} , $C\bar{V}O_2$, $\dot{D}O_2I$ ↑ RVS, PAS, PVC	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, pois as alterações foram mantidas dentro de limites aceitáveis.
<i>MARCILLA et al. (2012)</i>	Equino *Estímulo cirúrgico	1,2%♦ 0,6	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↑ FC* ↓ PAS, PAD, PAM, IS, RVS* * Alterações relacionadas ao tempo anestésico	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, pois as alterações foram mantidas dentro de limites aceitáveis.
<i>CONGDON et al., (2013)</i>	Canino *Avaliação Experimental	1,5%♦ 1	<i>Bolus</i> 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	-	<i>Bolus</i> 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, pois não foram observadas nenhuma alteração significativa.
<i>MARCILLA et al. (2013)</i>	Equino *Estímulo cirúrgico	≤ 0,9%♦ 0,55	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↑ PAM, PAD ↓ IC, IS	<i>Bolus</i> 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, pois as alterações foram mantidas dentro de limites aceitáveis.
<i>REZENDE et al. (2015)</i>	Equino *Avaliação Experimental	–	<i>Bolus</i> 5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$	↓ FC por 10 min ↑ glicose	-
<i>PASCOE (2015)</i>	Canino Experimental	1,4%♦ 1	<i>Bolus</i> 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↓ FC ↑ CVP, PMAP, PAM, PAS, PAD	<i>Bolus</i> 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$

		0,7%♦ 1	<i>Bolus</i> 3 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 3 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↓ FC, \dot{V}_{O_2I} , IC ↑ CVP, PMAP, POAP, RVS, PAM, PAS, PAD	
<i>GRASSO et al.</i> (2015)	Canino *Avaliação Experimental	1,28%♦ 1	<i>Bolus</i> 15 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ IM	↓ IC, IS, FC, \dot{V}_{O_2I} ↑ PAM, RVP, RVS	<i>Bolus</i> 15 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ IM, pois as alterações foram mantidas dentro de limites aceitáveis.
<i>RISBERG et al.</i> (2015)	Equino * Avaliação Experimental & Estímulo cirúrgico	≤1,1%♦ 0,55	<i>Bolus</i> 8 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ + ITC 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$	↓ IC, FC ↑ O_2ER , PAS, PAD, PAM, RVS	-

1.2.3 Levosimendana

Em pacientes normovolêmicos, a vasoconstrição induzida pela dexmedetomidina ou mesmo outra droga vasopressora aumenta a RVS e a PA, dessa maneira causando aumento da pós-carga e do trabalho cardíaco (VALVERDE, 2006). A demanda de oxigênio pelo miocárdio ($M\dot{V}_{O_2}$) aumenta em resposta ao aumento da pós-carga cardíaca, o que pode predispor a arritmias e hipóxia ventricular. Além disso, vasoconstrição da vasculatura esplâncnica pode reduzir ainda mais a viabilidade do trato gastrointestinal muitas vezes já comprometido em cavalos com síndrome cólica e o uso de drogas vasopressoras com objetivo de aumentar suficientemente a PA poderia ser difícil de realizar sem uma redução associada da perfusão periférica (VRIES *et al.*, 2009). Assim, a manipulação farmacológica concomitante da RVS e da contratilidade é um tratamento efetivo para hipotensão sem os efeitos negativos sobre o DC e à perfusão esplâncnica (DURANTEAU *et al.*, 1999). A associação de dobutamina e norepinefrina restabeleceu de forma mais eficiente o IC e a \dot{V}_{O_2} que somente o uso de norepinefrina em pacientes sépticos humanos, como resultado do efeito cardíaco (inotropismo +) e vascular periférico (vasodilatação) da dobutamina contrabalaneando os efeitos adrenérgicos α_1 da norepinefrina (VALVERDE, 2006).

Equinos frequentemente estão sob situações de perfusão inadequada onde a \dot{V}_{O_2} falha em suprir a \dot{V}_{O_2} (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2007). Essa condição clínica é decorrente de patologias que levam à hipoventilação e hipoxemia, baixo DC, hipotensão, relativa hipovolemia e hipoperfusão tecidual (JOHNSTON *et al.*, 2002; BIDWELL *et al.*, 2007; DUGDALE *et al.*, 2007; EDNER *et al.*, 2007). Nas situações onde a \dot{V}_{O_2} pode atingir um nível crítico ($\dot{V}_{O_{2crit}}$), a utilização de um inodilatador como monoterapia (em situações de vasoconstrição prévia) ou em associação com drogas vasopressoras poderia trazer benefícios pelo aumento das pressões de perfusão, mas também pela otimização da perfusão tecidual periférica (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2007). A levosimendana* (Fig. 3) é um fármaco inotrópico, moderadamente lipofílico, que possui como vantagens sobre a dobutamina o fato de produzir incremento no DC por efeito inodilatador sem, no entanto,

* Simdax® 2,5 mg.mL⁻¹

aumentar o $\dot{M}\dot{V}_{O_2}$, além de promover a diminuição da pós-carga e não promover incremento significativo da FC, em seres humanos (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). A ação da levosimendana independe do sistema nervoso simpático, o que pode tornar seu uso ainda mais relevante em situações de taquifilaxia e/ou choque adrenal, visto que a densidade e a responsividade de receptores adrenérgicos às catecolaminas são marcadamente alteradas pela doença subjacente e pelo próprio tratamento prévio contínuo com catecolaminas (*up e downregulation*) (BOCCHI *et al.*, 2008; BRACHT *et al.*, 2012; TOLLER *et al.*, 2013).

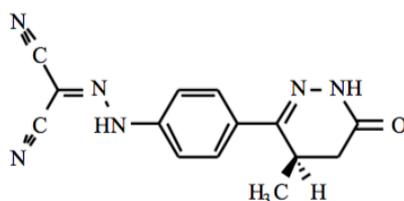


Figura 3 – Fórmula estrutural da levosimendana (NIEMINEN *et al.*, 2013).

Em medicina veterinária, até o presente momento, levosimendana não foi avaliada na espécie equina. Em pôneis, Schauvliege e colaboradores (2007 e 2008) avaliaram o uso em monoterapia ou associado à dobutamina do enoximone, um fármaco que compartilha algumas características com levosimendana. O enoximone é um agente não-catecolamínico e não-glicosídico com efeito inotrópico positivo e vasodilatador. A classe de drogas a qual o enoximone faz parte exerce sua função através da inibição da hidrólise enzimática do AMPc sendo o enoximone mais especificamente um inibidor da fosfodiesterase (FDE) III e IV, acarretando efeitos inotrópicos e lusiotrópicos no miocárdio e vasodilatação sistêmica. De forma semelhante à levosimendana, o enoximone produz seus efeitos sem aumentar significativamente o $\dot{M}\dot{V}_{O_2}$, como refletido pelo produto pressão-FC (PPF) (GOBEL *et al.*, 1978) que foi significativamente mais baixo em pacientes humanos que receberam enoximone em relação aos que receberam dobutamina (LANÇON *et al.*, 1990). Em pôneis submetidos à anestesia com isoflurano (FE'_{ISO} 1,7%), o enoximone (0,5 mg.Kg⁻¹ IV) induziu aumento significativo da FC, DC, VS e \dot{D}_{O_2} , enquanto diferenças significativas na RVS, PA e gases sanguíneos não foram observadas.

Schauvliege e colaboradores, num estudo posterior (2008), avaliaram os efeitos cardiovasculares e na troca de gases da associação de enoximone (0,5 mg.Kg⁻¹ IV) com dobutamina (0,5 µg.Kg⁻¹.min⁻¹) (ED) *versus* a utilização de enoximone em monoterapia (0,5 mg.Kg⁻¹ IV) (E), em pôneis (n=6) submetidos à anestesia com isoflurano (FE'_{ISO} 1,7%). Comparado ao uso da monoterapia (E), tratamento ED produziu aumento na FC, DC, VS, PVC, PAS, PAD, PAM, Ht e \dot{D}_{O_2} , além de diminuição global da RVS e do espaço-morto (V_D/V_T).

Obstante os resultados obtidos por Schauvliege e colaboradores com o uso do enoximone

em pôneis, Szilágyi e colaboradores (2005) avaliaram a eficácia farmacológica e caracterizaram os potenciais de sensibilização do Ca^{+2} e inibição de FDE da levosimendana e do enoximone a fim de avaliar suas contribuições ao efeito inotrópico positivo em preparações de coração isolado e miócitos perfundidos. Os autores identificaram que, em doses equipotentes, a levosimendana produziu aumento máximo do DC de 55%, enquanto o enoximone atingiu o valor máximo de 36%. A levosimendana foi capaz de evocar um aumento máximo de 55,8% na produção de força isométrica via sensibilização de Ca^{+2} , ao passo que o enoximone falhou em influenciar a força isométrica. Por fim, levosimendana demonstrou ser 1300 vezes mais potente e 90 vezes mais seletivo como inibidor da FDE III que o enoximone, além de inibir simultaneamente a FDE IV, permitindo a conclusão pelos autores que a levosimendana exerce seu efeito inotrópico positivo principalmente via mecanismo de sensibilização de Ca^{+2} , enquanto enoximone o faz via inibição de FDE com uma limitada seletividade (SZILÁGYI *et al.*, 2005). Os dois fármacos promoveram aumento do fluxo das coronárias por vasodilatação. De forma mais específica, o fluxo sanguíneo coronariano aumentou 45%, a resistência vascular coronariana reduziu 36%, a extração de oxigênio pelo miocárdio reduziu 9%, a POAP reduziu 37%, o DC subiu 9% e a RVS reduziu 18%, em relação ao tempo basal (0 minutos) após 30 minutos da administração da levosimendana ($24 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ IV, em 10 minutos) em 10 pacientes humanos sem insuficiência cardíaca (ICC) descompensada submetidos à cateterização cardíaca (MICHAELS *et al.*, 2005).

A avaliação clínica da superioridade da levosimendana sobre o enoximone foi demonstrado por Fuhrmann e colaboradores (2008) que compararam os efeitos dessas duas drogas em pacientes apresentando choque cardiogênico refratário complicado por infarto agudo do miocárdio. O grupo levosimendana recebeu infusão de $0,1 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ por 23 horas após *bolus* de $12 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ (administrado em 10 minutos), enquanto o grupo enoximone recebeu infusão de $2-10 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ continuamente (mediana de 5,1 dias) após *bolus* de $0,5 \text{mg.Kg}^{-1}$ (administrado em 30 minutos). Todos os pacientes receberam as infusões após o início da terapia convencional (revascularização, balão intra-aórtico e inotrópicos). A taxa de sobrevivência aos 30 dias foi significativamente mais alta no grupo levosimendana (69% *versus* 37%); os parâmetros hemodinâmicos invasivos durante as primeiras 48 horas foram semelhantes em ambos grupos, mas a levosimendana produziu uma tendência de aumento no IC, no índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) e na saturação venosa mista ($\text{S}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}$). Além disso, disfunção múltipla de órgãos levando à morte ocorreu exclusivamente no grupo enoximone (4 de 16 pacientes).

Agonistas adrenérgicos β_1 , como a dobutamina, e os inibidores da FDE III e IV, como o enoximone, são os agentes inotrópicos positivos IV comumente utilizados para o manejo de pacientes humanos com ICC descompensada. Embora o inotropismo positivo seja produzido a partir de mecanismos de ação distintos (Fig. 3), essas drogas o fazem pelo aumento da concentração de Ca^{+2} intracelular, razão pela qual têm sido atualmente denominadas de

“mobilizadores de Ca^{+2} ” (POLLESELLO *et al.*, 2016). Entretanto, o aumento intracelular de Ca^{+2} pode induzir sobrecarga de Ca^{+2} e efeitos adversos subsequentes no ritmo cardíaco e no consumo de energia que podem se traduzir em risco aumentado de isquemia miocárdica e arritmias, pelos seguintes fatores:

1. O aumento no $\dot{M}\dot{V}_{\text{O}_2}$ que surge devido a aumentada necessidade para re-internalização do Ca^{+2} durante a diástole pode levar ao aumento do risco em pacientes isquêmicos; isto pode induzir a inanição de energia das células cardíacas devido ao consumo aumentado de ATP pela atividade da SERCA2;
2. Um maior aumento no $\dot{M}\dot{V}_{\text{O}_2}$ surge pelo efeito cronotrópico induzido por alguns mobilizadores de Ca^{+2} , principalmente aqueles cujo mecanismo de ação ocorre via aumento intracelular do AMPc;
3. Drogas que agem modulando o AMPc intracelular (dobutamina, inibidores da FDE) também induzem à fosforilação da troponina I e assim promovem a dessensibilização do aparelho contrátil ao Ca^{+2} , levando à menor eficiência de contração;
4. Distúrbios da homeostasia do Ca^{+2} intracelular podem promover o surgimento de arritmias ventriculares;
5. O aumento do Ca^{+2} intracelular tem sido implicado com a aceleração do remodelamento miocárdico e com apoptose, além de anormalidades diastólicas como relaxamento diastólico reduzido e aumento no estresse da parede durante a diástole;
6. Conseqüentemente, existe significativa preocupação com respeito ao risco: benefício do uso de mobilizadores de Ca^{+2} em pacientes críticos, e duas meta-análises recentes sugeriram que essas drogas não produzem qualquer benefício em termos de sobrevivência dos pacientes a médio e longo prazo (PIERRAKOS *et al.*, 2014; POLLESELLO *et al.*, 2016).

Levosimendana tem sido utilizada na prática clínica desde o ano de 2000, especialmente no cuidado de pacientes com ICC e na UTI (TOLLER *et al.*, 2013). Os mecanismos de ação moleculares da levosimendana têm sido descritos em detalhes e, como relatados anteriormente, são baseados na sensibilização dos miofilamentos cardíacos ao Ca^{2+} sem, no entanto, induzir aumento na concentração de Ca^{2+} intracitoplasmático (Fig. 2) (PARISSIS *et al.*, 2009). Levosimendana se liga seletivamente ao domínio N-terminal da troponina C cardíaca Ca^{2+} -saturada e estabiliza esse complexo, inibe a troponina I e, dessa forma, acelera a taxa de formação das pontes cruzadas de actina-miosina e desacelera esta dissociação (MORENO *et al.*, 2014). Pelo fato da levosimendana não induzir o aumento de Ca^{+2} intracelular e se dissociar da troponina C a baixas concentrações de Ca^{+2} , esse agente, diferente de inotrópicos convencionais, otimiza a função diastólica (MICHAELS *et al.*, 2005; PIERRAKOS *et al.*, 2014). Seus efeitos pleiotrópicos incluem ainda a ativação dos canais sarcolemais de K^+ sensíveis ao ATP (K^+_{ATP}) de células da musculatura lisa vascular (ligado à vasodilatação) e ativação de canais de K^+_{ATP} na mitocôndria e

sarcolema cardiovascular (envolvidos no efeito cardioprotetor do fármaco) (NIEMINEN *et al.*, 2009; PAPP *et al.*, 2011). O efeito vasodilatador sistêmico produz redução de ambas pré e pós-carga (MICHAELS *et al.*, 2005). Levosimendana também induz vasodilatação em outros órgãos, incluindo miocárdio, mucosa gástrica, pulmões, intestino, fígado e medula renal. Como resultado, a perfusão de órgãos é incrementada a despeito de uma pequena redução na PAM (PIERRAKOS *et al.*, 2014).

O uso de levosimendana, além de não ser associado ao aumento do $\dot{M}\dot{V}_{O_2}$, promove efeitos imunomodulatórios pela redução da atividade oxidativa de células polimorfonucleares e redução da apoptose e remodelamento cardíaco, sugerindo um melhor perfil de efeitos colaterais quando comparado com agentes inotrópicos convencionais (POLLESELLO & PAPP, 2007; HASSLACHER *et al.*, 2011). Outra limitação importante de fármacos inotrópicos adrenérgicos no homem é que os efeitos benéficos sobre o DC são antagonizados por bloqueadores β , dificultando a possibilidade do uso combinado desses fármacos (TOLLER *et al.*, 2013).

Estudos em voluntários humanos saudáveis mostraram que a farmacocinética da levosimendana é linear com a dose empregada; sendo 97-98% ligado à proteína plasmática (principalmente à albumina), possui um pequeno volume de distribuição e sua eliminação plasmática é rápida, com meia-vida de cerca de 1 hora. Levosimendana é quase inteiramente metabolizado pelo fígado, sendo eliminado pela conjugação com glutatona formando cisteína N-acetilada ou glicina-cisteína. Cisteína N-acetilada é excretada via rota biliar no intestino, sendo posteriormente eliminada pelos rins (PIERRAKOS *et al.*, 2014). Uma pequena parcela de levosimendana (5%) é eliminada de forma inalterada através de difusão intestinal, onde a droga é transformada por bactérias intestinais em OR-1855. Após, esse metabólito é absorvido e novamente acetilado pela *N-acetil transferase* (NAT2) à OR-1986, que tem efeitos similares à substância mãe e meia-vida de 60 a 80 horas. Próximo de 50% do OR-1986 é eliminado inalterado na urina, sendo o restante eliminado por outras rotas metabólicas incluindo nova conversão à OR-1855 (KIVIKKO *et al.*, 2002). A meia-vida de eliminação da levosimendana é cerca de 1 hora tanto em pacientes humanos saudáveis quanto em voluntários com ICC e após o término da infusão de 24 horas ela rapidamente desaparece da circulação (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005).

Doses significativamente distintas têm sido avaliadas em diferentes estudos com variação de 0 a 24 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de *bolus* seguido por ITC de 0,05 a 0,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Nieminen e colaboradores (2000) realizaram o primeiro estudo de doses da levosimendana em pacientes com ICC comparando 5 doses crescentes de levosimendana (0,05; 0,1; 0,2; 0,4 e 0,6 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) com dobutamina (6 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), durante 24 horas. Levosimendana produziu aumento dose-dependente significativo do DC, do VS e da FC e redução significativa da POAP (Fig. 4). O efeito da levosimendana sobre as variáveis hemodinâmicas foram claramente evidentes ao final dos primeiros 5 minutos de ITC. Não existiu nenhum sinal de desenvolvimento de tolerância mesmo

com uma ITC de até 48 horas e, devido à formação do metabólito ativo, os efeitos hemodinâmicos foram mantidos por muitos dias após a interrupção da ITC. Comparado à dobutamina, levosimendana produziu um incremento similar no DC, mas reduziu profundamente a POAP (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005).

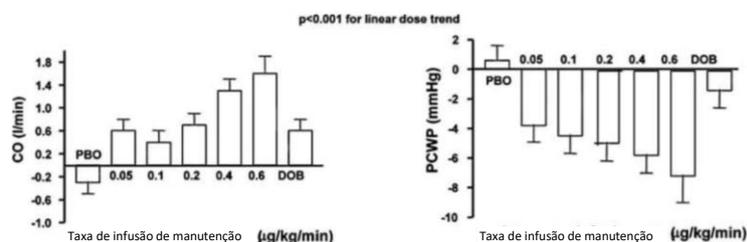


Figura 4 – Efeitos no DC e na POAP às 24 horas comparada com tempo basal após infusão de 24 horas de 5 doses de levosimendana, placebo (PBO) ou dobutamina ($6 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), em 151 pacientes com ICC estável. CO = Débito cardíaco; PCWP = pressão de oclusão da artéria pulmonar. KIVIKKO & LEHTONEN, 2005.

Os efeitos hemodinâmicos da levosimendana são dose-dependentes, mas também são influenciados pela severidade da doença cardíaca. Um estudo prospectivo, aberto e multicêntrico realizado no Brasil (InCOR) incluiu 182 pacientes com ICC descompensada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 35% (BOCCHI *et al.*, 2008). O primeiro *end-point* foi alta hospitalar sem a necessidade de suporte inotrópico após a infusão de levosimendana por 24 horas (*bolus* de 6 a $12 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ seguido por ITC de 0,05 a $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Nesse estudo, 76,4% dos pacientes atingiram o *end-point* e foram considerados respondedores; a taxa de mortalidade foi de 14,8%. No mesmo estudo, na subcategoria de pacientes que estavam recebendo agonista adrenérgico β_1 por 48 horas (ie, pacientes resistentes ao tratamento β_1), somente 56% responderam ao uso da levosimendana, sugerindo que pacientes com disfunção cardíaca mais severa respondem de forma menos favorável à levosimendana (BOCCHI *et al.*, 2008).

Em relação à comparação da levosimendana ao uso de outros fármacos inotrópicos, o estudo LIDO (levosimendana *versus* dobutamina) examinou a eficácia e a segurança do uso de levosimendana *versus* dobutamina em 213 pacientes com redução severa do DC ($\text{IC} < 2,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$ e $\text{POAP} > 15 \text{ mmHg}$) – em ICC crônica ou aguda descompensada. O grupo levosimendana recebeu uma dose inicial de $24 \text{ mcg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ e posterior infusão contínua de $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por 24 horas, enquanto o grupo dobutamina recebeu infusão de $5 \text{ mcg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ sem *bolus* inicial. O objetivo principal do estudo foi observar a melhora do perfil hemodinâmico, definido como a redução de mais de 25% da POAP e aumento do IC > 30% nesses pacientes. Esse objetivo foi atingido em 28% dos pacientes tratados com levosimendana contra 15% daqueles tratados com dobutamina. Mortalidade em 180 dias foi um segundo *end-point* no estudo LIDO e ela ocorreu em

26,2% dos pacientes recebendo levosimendana em comparação a 38% dos pacientes do grupo dobutamina (FOLLATH *et al.*, 2002).

Apesar dos avanços na terapia da ICC, muitos pacientes experimentam piora clínica ou não respondem a um único agente inotrópico. Nesse contexto, tem aumentado as evidências que sugerem o uso de levosimendana em combinação com a dobutamina em pacientes com falha cardíaca descompensada e que são refratárias à administração de dobutamina como única terapia, pois levosimendana parece ter efeito hemodinâmico sinérgico com a dobutamina (COVUSOGLU, 2007; MALLIOTAKIS *et al.*, 2007; PIERRAKOS *et al.*, 2014). Nanas e colaboradores (2004) avaliaram, através de um estudo prospectivo, os efeitos da associação de levosimendana com dobutamina em 18 pacientes cardiopatas (NYHA classe IV) refratários à infusão contínua por 24 horas de dobutamina ($10 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e furosemida (10mg.hr^{-1}). A adição de levosimendana (*bolus* de $6 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ seguido por ITC de $0,2 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ por 24 horas) aumentou o IC por mais de 40% em 14/18 pacientes ao final da infusão combinada e a melhora do IC observada persistiu por 1 semana. Este estudo concluiu que a associação de levosimendana e dobutamina foi mais efetiva que a dobutamina isolada, sugerindo que a levosimendana possa ser usada como uma terapia adjuvante em pacientes com ICC refratária à dobutamina.

No mesmo sentido, levosimendana tem sido usada, principalmente como fármaco adjuvante da dobutamina e de vasopressores, em pacientes em sepse severa ou choque séptico onde o choque cardiogênico ocorre como resultado da função miocárdica deprimida com graus variáveis de disfunção ventricular esquerda sendo observados em 25-50% desses pacientes (RABUEL *et al.*, 2006). O principal mecanismo responsável pela depressão miocárdica induzida pela sepse ocorre pela liberação de citocinas que reduzem a resposta à estimulação adrenérgica β_1 e, principalmente, reduzem a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{+2} , causando dilatação ventricular e redução da fração de ejeção (MORELLI *et al.*, 2005).

Morelli e colaboradores (2005) avaliaram 28 pacientes humanos com disfunção ventricular esquerda (FEVE < 45%) relacionada ao choque séptico após 48 horas de tratamento convencional com fluidoterapia (meta de POAP $\geq 12 \text{mmHg}$), ITC de dobutamina ($5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e norepinefrina (meta de PAM $\geq 70 \text{mmHg}$). Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo levosimendana (L, N=15) recebeu levosimendana à $0,2 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ por 24 horas (sem *bolus* inicial), ao passo que o grupo dobutamina (D, N=13), recebeu, pelo mesmo período, dobutamina à $5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, ambos grupos iniciando os tratamentos após 48 horas do tratamento convencional e mantendo a associação da norepinefrina para manutenção da PAM. Enquanto no grupo D não foram observadas diferenças significativas nas variáveis hemodinâmicas regionais e sistêmicas, no grupo L ocorreu redução significativa da POAP, da PVC e das concentrações de lactato, e aumento significativo do IC, da \dot{D}_{O_2} , do \dot{V}_{O_2} , da FEVE, do fluxo da mucosa gástrica, do *clearance* da creatinina e do débito urinário (DU); não ocorreu diferença significativa em relação

ao uso de norepinefrina entre os grupos. Esses dados demonstram que levosimendana, em associação a um vasopressor, pode ser uma alternativa na depressão miocárdica acarretada pelo choque séptico em relação ao aumento da dose de dobutamina.

A utilização de levosimendana também tem sido investigada em modelos animais de choque endotoxêmico. Em ovinos, levosimendana promoveu incremento da perfusão de órgãos, com aumento do fluxo sanguíneo intestinal (DUBIN *et al.*, 2007). Em um estudo utilizando suínos (n=20) submetidos a choque endotoxêmico (infusão IV de lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*) e ressuscitação volêmica, a associação de levosimendana (0,4-0,8 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e norepinefrina (0,5 a 2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (LN), comparada à associação de dobutamina (10-20 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e norepinefrina (DN), preservou o fluxo sanguíneo sistêmico e a \dot{V}_{O_2} , embora as concentrações de lactato tenham se elevado em duas vezes em relação ao grupo DN (CUNHA *et al.*, 2009). Em um estudo clínico em pacientes humanos, Morelli e colaboradores (2010) observaram melhora no índice do fluxo sanguíneo microcirculatório sublingual em pacientes normovolêmicos e normotensos (mantidos com norepinefrina em associação) sob choque séptico quando infusão de levosimendana (0,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, por 24 horas, N=20) foi comparada à infusão de dobutamina (5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, por 24 horas, n=20).

Uma recente meta-análise de Zangrillo e colaboradores (2015) avaliou as taxas de mortalidade como *end-point* primário entre o uso de levosimendana ou dobutamina em pacientes com sepse severa ou choque séptico. Os desfechos secundários foram a concentração de lactato, IC, total de fluido infundido, dosagem da norepinefrina e PAM. Após a análise de sete estudos que arrolaram um total de 246 pacientes, levosimendana foi associada com uma taxa de mortalidade significativamente reduzida em comparação à dobutamina, aos 30 dias (47% *versus* 61%, respectivamente). A concentração de lactato foi significativamente reduzida no grupo levosimendana, enquanto o IC e o total de fluido infundido foi maior no mesmo grupo; PAM e dosagem de norepinefrina utilizada não apresentaram diferença entre os grupos (ZANGRILLO *et al.*, 2015). Em uma meta-análise ainda mais recente, Pollesello e colaboradores (2016) revisaram todas as meta-análises previamente publicadas sobre a levosimendana e compararam estes resultados com sua própria meta-análise realizada exclusivamente nos *trials* duplo-cego randomizados de fase II ou III (estudos cujas autoridades regulatórias levaram em consideração para permitir a introdução da levosimendana no mercado, n=6). Independente do *setting* clínico, todas as meta-análises demonstraram consistentes benefícios da levosimendana sobre a mortalidade e o risco relativo global foi muito similar ao obtido na meta-análise que levou em consideração apenas os “estudos regulatórios”, demonstrando, pela primeira vez, que levosimendana consistentemente produziu benefícios nas taxas de mortalidade em um N=6000.

Entre os efeitos colaterais mais frequentemente relacionados ao uso de levosimendana estão a cefaleia e a hipotensão arterial. Suas incidências variam, respectivamente, de 2-9% e

aproximadamente 5% (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). O estudo RUSSLAN avaliou especificamente o perfil de segurança da levosimendana e teve como *end-point* primário a incidência de hipotensão e de isquemia do miocárdio. Os autores avaliaram levosimendana (L) em 4 doses diferentes (0,1-0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) *versus* placebo (PCB) durante 6 horas em pacientes com ICC após infarto do miocárdio (N=504), sem a utilização concomitante de vasopressores. Foi observada que a incidência de hipotensão e isquemia foram similares em todos os grupos (13,4% (L) *versus* 10,8% (PCB); $p=0,456$), embora uma frequência maior desses acontecimentos ocorreu no grupo L com a maior dose (0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Como a levosimendana também promoveu uma diminuição do risco de piora do quadro clínico e morte, em comparação ao grupo PCB, os autores sugeriram que levosimendana nas doses de 0,1 a 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ seria seguro para esta categoria de pacientes. No estudo LIDO, previamente discutido, hipotensão foi relatada com maior frequência no grupo levosimendana em relação ao grupo dobutamina (8,7% *versus* 4,0%, respectivamente; $p=0,25$), mas sem significado estatístico. Logo, hipotensão é uma preocupação com o uso de levosimendana, mesmo que a incidência seja considerada baixa. Obstante seus efeitos colaterais, diversos *trials* em medicina humana com N amostral alto têm demonstrado superioridade da levosimendana em relação à dobutamina e placebo, em pacientes cardiopatas descompensados, nas taxas de morbimortalidade (LIDO, CASINO, RUSSLAN) provavelmente como resultado das vantagens da levosimendana em relação aos inotrópicos convencionais (Tab. 4). Além disso, evidências tem surgido de que em condições de normovolemia a ITC de levosimendana atenua a disfunção miocárdica séptica sem agravar a instabilidade hemodinâmica, como observado por Morelli e colaboradores (2010) que não relataram influência da levosimendana sobre a PAM e sobre o requerimento de norepinefrina em pacientes sob choque séptico. Obviamente que, devido aos seus efeitos vasodilatadores, a combinação com agentes vasopressores pode ser crucial na presença de hipotensão arterial ou vasodilatação sistêmica nesses pacientes (PINTO *et al.*, 2008).

Tabela 4 – Sumarização dos principais efeitos hemodinâmicos e clínicos da levosimendana no homem. KIVIKKO & LEHTONEN, 2005.

<i>Efeitos hemodinâmicos</i>	<i>Efeitos clínicos</i>
↓↓↓ POAP	Rápida latência com dose em <i>bolus</i>
↑↑ DC (índice)	Sem desenvolvimento de tolerância
↑ VS	Efeitos de longa duração (metabólito)
↓↓ RVS	Efeitos mantidos com terapêutica β_1
↓↓ RVP	Baixo potencial arritmogênico
↑FC	Sem aumento do $\dot{M}\dot{V}_{O_2}$
↓ PA	Diminuição nas taxas de morbimortalidade

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo avaliar os impactos da associação da infusão contínua de dexmedetomidina à infusão de dobutamina ou levosimendana nas variáveis hemodinâmicas e na troca de gases de pôneis submetidos à hipotensão arterial e depressão cardíaca pela anestesia profunda com isoflurano (2 CAM).

2.1.1 Objetivos específicos

1. Avaliar se uma concentração considerada clinicamente alta de isoflurano (FE'_{iso} 2,4-2,6% = 2 CAM) resulta no modelo de hipotensão arterial (PAM < 60 mmHg ou PAS < 90 mmHg) e depressão cardíaca em pôneis saudáveis.

2. Verificar se a dexmedetomidina em *bolus* seguida de infusão de taxa contínua em pôneis hipotensos, utilizando o modelo acima descrito, resulta em aumento da pressão arterial sistêmica.

3. Verificar se a administração de levosimendana ou dobutamina resulta em aumento do débito cardíaco em pôneis previamente submetidos à hipotensão e à infusão de taxa contínua de dexmedetomidina.

4. Comparar, em relação ao tempo basal (controle), o impacto dos 2 tratamentos propostos [(dexmedetomidina ($1,75 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ após *bolus*) mais dobutamina ($2 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ou dexmedetomidina ($1,75 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ após *bolus*) mais levosimendana ($0,2 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)] em pôneis submetidos à hipotensão arterial com isoflurano sobre as variáveis macro e micro-hemodinâmicas, de oxigenação tecidual, do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico, metabólicas e endócrinas.

3. ARTIGO

3.1 Título

Efeitos da dobutamina ou levosimendana nas variáveis cardiopulmonares após a dexmedetomidina em pôneis submetidos à hipotensão pelo isoflurano.

Effects of dobutamine or levosimendan on cardiopulmonary variables after dexmedetomidine in isoflurane-induced hypotension in ponies.

3.2 Autores e Filiações

Ruben Lundgren Cavalcanti^a, Cláudio Corrêa Natalini^a, Andre Chen Shih^b, Victoria Ahley Obert^b, Priscila Beatriz da Silva Serpa^c

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brasil; ^b Department of Large Animal Clinical Science, College of Veterinary Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, 32608, EUA; ^c Department of Population Medicine and Diagnostic Sciences, Cornell University, College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY, 14853, EUA.

3.3 Introdução

Anestesia inalatória produz depressão cardiopulmonar dose-dependente em equinos, resultando em hipoventilação e hipoxemia, vasodilatação periférica e baixo débito cardíaco (DC) devido à disfunção miocárdica (JOHNSTON *et al.*, 2002; BIDWELL *et al.*, 2007; DUGDALE *et al.*, 2007; EDNER *et al.*, 2007). A espécie equina é a espécie doméstica mais susceptível a esse efeito induzido pelos anestésicos inalatórios que outras espécies e tem sido sugerido que essa característica possa ser resultado da redução do DC e da vasodilatação periférica acarretada pelos anestésicos voláteis associados à grande massa muscular, acarretando hipotensão, hipoperfusão tecidual e miopatia pós-anestésica (WAGNER, 2000; SCHAUVLIEGE *et al.*, 2007; BIDWELL *et al.*, 2007; VRIES, BREARLEY & TAYLOR, 2009). Esses efeitos contribuem significativamente para o aumento das taxas de morbimortalidade nesta espécie, que são maiores do que as observadas para o ser humano e para as espécies de companhia, mesmo em procedimentos eletivos (BIDWELL *et al.*, 2007). A fim de prevenir tais efeitos, a compensação da depressão miocárdica e a manutenção do fluxo sanguíneo tecidual são de grande importância no cavalo anestesiado (RAISIS *et al.*, 2005). Suporte cardiovascular farmacológico para manter a pressão arterial média

(PAM) acima de 60-70 mmHg tem sido recomendado para este fim (WAGNER, 2000; VALVERDE *et al.*, 2006).

Neste contexto, a utilização de fármacos que produzam aumento na resistência vascular sistêmica (RVS) pode ser útil no incremento da PAM, quando isoflurano for utilizado (FANTONI *et al.*, 2013). Dexmedetomidina é um agonista de receptor adrenérgico α_2 (RA α_2) que tem sido avaliado e utilizado em infusão contínua como adjuvante em anestesia geral inalatória de equinos com objetivo de produzir analgesia e reduzir o requerimento do anestésico inalatório (MARCILLA *et al.*, 2010). Apesar dos efeitos colaterais clássicos dos agonistas de RA α_2 (bradicardia, arritmias, redução do DC), o aumento e manutenção da RVS promovido por este fármaco quando utilizado em infusão contínua pode ser sugerido como um efeito vasopressor terapêutico, como relatado nos estudos que observaram valores significativamente superiores de PAM e menor necessidade de suporte cardiovascular farmacológico em pôneis e cães anestesiados com isoflurano e que receberam infusão contínua de agonista de RA α_2 , em relação aos que não receberam (MARCILLA *et al.*, 2010; GRASSO *et al.*, 2015; PASCOE *et al.*, 2015; PÖPPEL *et al.*, 2015).

No entanto, o aumento da RVS induzido pela dexmedetomidina ou mesmo outra droga vasopressora aumenta a pós-carga e o trabalho cardíaco. O consumo de oxigênio pelo miocárdio ($M\dot{V}_{O_2}$) aumenta em resposta ao aumento da pós-carga cardíaca, o que pode predispor a arritmias e hipóxia ventricular (VALVERDE, 2006). Além disso, vasoconstrição da vasculatura esplâncnica pode reduzir ainda mais a viabilidade do trato gastrintestinal muitas vezes já comprometido em cavalos com síndrome cólica e o uso de drogas vasopressoras com objetivo de aumentar suficientemente a PAM poderia ser difícil de realizar sem uma redução associada da perfusão periférica (VRIES *et al.*, 2009). Assim, a manipulação farmacológica concomitante da RVS e da contratilidade miocárdica é um tratamento efetivo para hipotensão sem os efeitos negativos sobre o DC e à perfusão esplâncnica (DURANTEAU *et al.*, 1999). Segundo Corley (2004, apud VALVERDE, 2006, p. 1734), a associação de dobutamina e norepinefrina restabeleceu de forma mais eficiente o DC e a entrega de oxigênio aos tecidos (\dot{D}_{O_2}) que somente o uso de norepinefrina em pacientes sépticos humanos, como resultado do efeito cardíaco (inotropismo +) e vascular periférico (vasodilatação) da dobutamina contrabalanceando os efeitos adrenérgicos α_1 da norepinefrina.

Dobutamina, fármaco inotrópico positivo, é utilizado no tratamento de hipotensão induzida pela anestesia em equinos e tem demonstrado restaurar os parâmetros hemodinâmicos e melhorar a perfusão periférica e de órgãos, além de promover redução da severidade da miopatia pós-anestésica (DRIESSEN *et al.*, 2006; VRIES, BREARLEY & TAYLOR, 2009). No entanto, em humanos, a dobutamina pode aumentar a mortalidade a curto ou longo prazo, pois sua utilização tem sido associada à arritmogênese, aumento do $M\dot{V}_{O_2}$ e isquemia miocárdica (PARISSIS *et al.*, 2010). O uso de dobutamina em equinos submetidos a cirurgias de cólica não evidenciou aumento na taxa de sobrevivência no período perioperatório (DUGDALE *et al.*, 2007).

Nos últimos anos tem havido crescente interesse na medicina humana no estudo dos efeitos da levosimendana, agente inotrópico que possui por característica farmacodinâmica o incremento do DC por efeito inodilatador sem aumentar o $\dot{M}\dot{V}_{O_2}$. Os mecanismos de ação moleculares da levosimendana são baseados na sensibilização dos miofilamentos cardíacos ao cálcio (Ca^{2+}) sem, no entanto, induzir aumento na concentração de Ca^{2+} intracitoplasmático (PARISSIS, *et al.*, 2009). Levosimendana se liga seletivamente ao domínio N-terminal da troponina C cardíaca Ca^{2+} -saturada e estabiliza esse complexo, inibe a troponina I e, dessa forma, acelera a taxa de formação das pontes cruzadas de actina-miosina e desacelera esta dissociação (MORENO *et al.*, 2014). Pelo fato de que levosimendana não induz o aumento de Ca^{2+} intracelular e se dissocia da troponina C a baixas concentrações de Ca^{2+} , esse agente, diferente de inotrópicos convencionais, otimiza a função diastólica (MICHAELS *et al.*, 2005; PIERRAKOS *et al.*, 2014). Seus efeitos pleitrópicos incluem ainda a ativação dos canais sarcolemais de K^+ sensíveis ao ATP (K_{ATP}) de células da musculatura lisa vascular (ligado à vasodilatação) e ativação de canais de K_{ATP} na mitocôndria e sarcolema cardiovascular (envolvidos no efeito cardioprotetor do fármaco) (NIEMINEN *et al.*, 2009; PAPP *et al.*, 2011). O uso de levosimendana, além de não estar associado ao aumento do $\dot{M}\dot{V}_{O_2}$, promove a diminuição da pós-carga e não causa incremento significativo da FC, sugerindo um melhor perfil de efeitos colaterais quando comparado com agentes inotrópicos convencionais como a dobutamina (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). Levosimendana, até o presente momento, não foi avaliada na espécie equina, mas seu perfil farmacológico sugere que esta possa ser uma opção terapêutica à dobutamina na restauração da perfusão em situações de baixo DC e na manutenção da perfusão periférica em vista do seu efeito vasodilatador.

A avaliação e utilização de agentes inotrópicos e vasopressores têm sido ferramenta essencial na restauração dos parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual periférica em equinos anestesiados, com objetivo principal de reduzir as taxas de mortalidade. Tendo isso em mente, foram avaliados os impactos da associação da infusão de dexmedetomidina à infusão de dobutamina ou levosimendana nas variáveis hemodinâmicas e de troca de gases de pôneis submetidos à hipotensão arterial pela anestesia profunda com isoflurano (2 CAM). A hipótese foi que a dexmedetomidina aumentaria a PAM e tal efeito estaria relacionado ao aumento da RVS, ao passo que promoveria redução do índice cardíaco (IC). A segunda hipótese foi de que os dois fármacos inotrópicos positivos, levosimendana e dobutamina, compensariam os efeitos negativos da dexmedetomidina e do isoflurano sobre o IC.

3.4 Materiais e Métodos

3.4.1 Animais

Este estudo foi aprovado pelo comitê Institucional de Uso e Cuidado Animal e realizado na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade da Flórida/EUA (IACUC nº 201408306) e aderiu aos princípios para o tratamento humanizado dos animais sob investigações clínicas veterinárias. Foram incluídos dez pôneis (*Equus caballus*) fêmeas hígdas, sem raça definida, com idade entre $13,9 \pm 2,4$ anos (média \pm DP). Os pesos médios foram de $128,80 \pm 16,72$ Kg e $131,00 \pm 24,34$ Kg dos grupos dexmedetomidina e dobutamina (DD) e dexmedetomidina e levosimendana (DL), respectivamente (média \pm EP; $p=0,872$). Os animais foram considerados hígdos baseado nos exames físico e laboratorial realizados antes da inclusão dos mesmos neste estudo. Antes do experimento, eles foram submetidos à jejum de alimentos sólidos por 12 horas, mas não foram privados de água. Imediatamente antes do início do experimento, todos os animais foram pesados e tiveram sua cavidade oral lavada e inspecionada a fim de retirar restos alimentares.

3.4.2 Protocolo anestésico e instrumentação

Após tricotomia e antissepsia adequados, um cateter 14-gauge foi introduzido na veia jugular direita (14G catheter Surfflash, Terumo Medical Products, Summer Set - NJ/EUA) sob anestesia local infiltrativa (Lidocaine 2%, Hospira Inc., Lake Forest - IL/EUA) (2 ml SC). Após, os pôneis receberam detomidina (Dormosedan 10 mg.mL⁻¹, Zoetis, Florhan Park - NJ/EUA) (0,01 mg.Kg⁻¹) IV. Passados dez minutos, anestesia foi induzida com cloridrato de quetamina (Ketamine 100 mg.mL⁻¹, Putney, Portland - ME/EUA) (2,2 mg.Kg⁻¹) e cloridrato de midazolam (Midazolam HCl 5 mg.mL⁻¹, Hospira Inc., Lake Forest - IL/EUA) (0,05 mg.Kg⁻¹) IV associados na mesma seringa. Uma vez em decúbito lateral, foi realizada intubação orotraqueal (22 mm, Jorvet, Loveland - CO/EUA) e subsequentemente os animais foram içados para a mesa de cirurgia e posicionados em decúbito lateral direito. Os pôneis foram posicionados de modo que os membros dependentes ficassem paralelos, mas levemente craniais em relação aos membros superiores não-dependentes que, por sua vez, foram mantidos elevados com uso de almofadas. O tubo endotraqueal foi conectado a um circuito circular valvular e isoflurano (Isoflurane 250 mL, Attane Mindrad, Oakland Park - NY/EUA) foi administrado em oxigênio 100% (5 L.min⁻¹) até a concentração expirada final (FE'_{ISO}) chegar à 1,3%; após, o fluxo de oxigênio foi reduzido para 30 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ e o vaporizador foi ajustado para manter a mesma FE'_{ISO} durante o período de manutenção basal (ISO1,3%). Os animais foram mecanicamente ventilados utilizando um ventilador para grandes

animais limitado à pressão (Hallowell EMC model 2002, IE, Pittsfield - MA/EUA) e ventilação à pressão positiva intermitente (VPPI) foi iniciada com uma pressão de pico inspiratório (PPI) entre 20 e 25 cm H₂O e volume corrente de (V_T) de 10 mL.Kg⁻¹. A frequência respiratória (f_R), assim como o V_T , foram ajustados para manter a pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado final (P_{ETCO_2}) entre 35 e 45 mmHg durante todo o período do experimento. Foram ainda avaliados, através de ventilometria (Spirometry Module M1014A Phillips Interlivue, Phillips Health Care, Oak Hill - NJ/EUA), o volume minuto (\dot{V}_E) e a complacência dinâmica (C_{dyn}).

Foi inserido um cateter 20-gauge (20G catheter Surfflash, Terumo Medical Products, Summer Set - NJ/EUA) na artéria metatarsal maior que foi conectado a uma torneira de 3 vias para mensuração da pressão arterial invasiva e para colheita de sangue arterial. O cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão eletrônico para mensuração das pressões arteriais sistêmicas sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM). A fim de prevenir a formação de coágulos e o “amortecimento” da onda arterial, *flushs* na linha arterial foram realizados de forma intermitente com salina heparinizada (5 UI heparina.mL⁻¹). Um cateter de Swan-Ganz (SG) de 7 Fr e 110 cm (CS 5, Edward Life Science, Irvine – CA/EUA), previamente heparinizado, foi introduzido assepticamente na veia jugular esquerda através de um introdutor 8,5 Fr (CS 5, Edward Life Science, Irvine – CA/EUA), segundo a técnica de Seldinger (SELDINGER, 1953). A porta distal deste cateter foi conectada a um transdutor de pressão e o cateter foi avançado em direção à artéria pulmonar (AP) através da observação das mudanças características de onda de pressão do ventrículo direito (VD) e da AP. Transdutores (Power Lab, ADInstruments, Lexington Drive - Bella Vista/Austrália) foram conectados às portas distal e proximal do cateter de SG para permitir a mensuração da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) na porta distal, da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) na porta distal e da pressão venosa central (PVC) na porta proximal. Todos os transdutores foram preparados e tiveram sua acurácia medida contra um manômetro eletrônico (DeltaCal Transducer Sim, Utah Medical Products, Midvale - UT/EUA) a cada novo experimento; durante a instrumentação, todos os transdutores foram zerados ao nível do manúbrio. A POAP foi realizada após insuflação do balão distal do cateter de SG ao final da expiração. O cateter de SG foi utilizado para mensuração do débito cardíaco (DC) por termodiluição (Phillips CO Module M 1012A, Phillips Health Care, Oak Hill - NJ/EUA). Para este propósito 10 mL de solução fisiológica (1-4°C) foi rapidamente injetada, durante a pausa expiratória, através da via proximal (PVC) do cateter de SG. A cada tempo, três medidas consecutivas e que estivessem dentro de uma diferença máxima de 10% entre elas foram registradas e suas médias calculadas como o DC (L.minuto⁻¹). Amostras de sangue arterial e venoso misto (arterial pulmonar) foram colhidas anaeróbica e simultaneamente em seringas contendo heparina lítica para as mensurações ou cálculo do pHa, da pressão parcial de oxigênio arterial (P_{aO_2}), da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (P_{aCO_2}), da concentração de

bicarbonato arterial ($\text{HCO}_3\text{-a}$), da saturação de oxihemoglobina arterial (Sa_{O_2}), da saturação de oxihemoglobina venosa mista ($\text{S}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}$), da pressão parcial de oxigênio venoso ($\text{P}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}$), do lactato (Lac), do sódio (Na^+), do potássio (K^+), do cloro (Cl^-), do cálcio ionizado (iCa^{+2}), do magnésio ionizado (iMg^{+2}), da glicose (Glu), do nitrogênio uréico no sangue (BUN), da creatinina (Creat) e do excesso de Base (EB) (Stat Profile Critical Care Xpress, Nova Biomedical, Waltham, MA, USA). O termistor do cateter de SG foi usado para mensurar a temperatura corporal ($T^{\circ}\text{C}$) e cada mensuração de gasometria foi corrigida para T . Os animais não receberam fluidoterapia durante todo o período da experimentação.

A área de superfície corporal (ASC) em metro quadrado (m^2) de cada animal foi calculada para normalizar os dados obtidos usando um fator de conversão apropriado para a espécie equina (TAMZALI & KEMP-SYMONDS, 2015):

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = \frac{\text{peso (g)}^{2/3} \times 10,5}{10^4}$$

A partir dos dados hemodinâmicos, de gasometria e de hemoglobina, foram calculados os seguintes parâmetros de acordo com Edner e colaboradores (2005):

- ✓ Índice cardíaco (IC) = (\dot{Q}_t/ASC), em $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$
- ✓ Índice Sistólico (IS) = $[(\text{IC}/\text{FC}) \times 1000]$, em $\text{mL}\cdot\text{bat}^{-1}\cdot\text{m}^2$
- ✓ Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) = $[(\text{PAM}-\text{PVC})/\text{IC}] \times 80$, em $\text{dinas}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$
- ✓ Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) = $[(\text{PMAP}-\text{POAP})/\text{IC}] \times 80$, em $\text{dinas}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$
- ✓ Conteúdo de oxigênio arterial (Ca_{O_2}) = $(\text{Hb} \times 1,39 \times \text{Sa}_{\text{O}_2}/100) + (\text{Pa}_{\text{O}_2} \times 0,0031)$, em $\text{mL}\cdot\text{dL}^{-1}$
- ✓ Conteúdo de oxigênio venoso ($\text{C}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}$) = $(\text{Hb} \times 1,39 \times \text{S}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}/100) + (\text{P}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2} \times 0,0031)$, em $\text{mL}\cdot\text{dL}^{-1}$
- ✓ Diferença no conteúdo de oxigênio arteriovenoso ($\text{C}(\text{a}-\bar{\text{v}})_{\text{O}_2}$) = $\text{Ca}_{\text{O}_2} - \text{C}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}$, em $\text{mL}\cdot\text{dL}^{-1}$
- ✓ Índice de entrega de oxigênio ($\dot{D}_{\text{O}_2}\text{I}$) = $\text{Ca}_{\text{O}_2} \times \text{IC} \times 10$, em $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$
- ✓ Índice de consumo de oxigênio ($\dot{V}_{\text{O}_2}\text{I}$) = $\text{C}(\text{a}-\bar{\text{v}})_{\text{O}_2} \times \text{IC} \times 10$, em $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$
- ✓ Taxa de extração tecidual de oxigênio (O_2OER) = $[(\text{Ca}_{\text{O}_2} - \text{C}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2})/\text{Ca}_{\text{O}_2}] \times 100$, em %
- ✓ Fração de shunt (\dot{Q}_s/\dot{Q}_t) = $100 \times [(\text{PA}_{\text{O}_2} - \text{Pa}_{\text{O}_2}) \times 0,003]/[\text{C}(\text{a}-\bar{\text{v}})_{\text{O}_2} + (\text{PA}_{\text{O}_2} - \text{Pa}_{\text{O}_2}) \times 0,003]$, em %
- ✓ Espaço morto das vias aéreas (V_D/V_T) = $[(\text{Pa}_{\text{CO}_2} - \text{PET}_{\text{CO}_2})/\text{Pa}_{\text{CO}_2}] \times 100$, em %
- ✓ Produto pressão-frequência (PPF) = $\text{FC} \times \text{PAS}$, em $\text{mmHg}\cdot\text{bat}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

3.4.3 Delineamento experimental

O estudo teve um delineamento prospectivo, aleatório e experimental onde os pôneis foram alocados através de sorteio em um de dois grupos de tratamento: grupo DD (n=5), no qual os animais receberam dexmedetomidina e dobutamina; e grupo DL (n=5), no qual os animais

receberam dexmedetomidina e levosimendana. O principal anestesista (ACS) desconhecia os tratamentos. Todas as seringas contendo medicações foram preparadas por um dos coautores. O período experimental foi dividido em 7 tempos sequenciais (Fig. 5), no final dos quais parâmetros específicos foram registrados.

Da indução anestésica ao final da instrumentação (≈ 80 minutos) os animais foram mantidos com isoflurano em $FI_{O_2} = 1$ e $FE'_{ISO} = 1,3\%$ e, em decúbito lateral direito, os dados basais foram coletados (tempo ISO1,3%). Imediatamente à coleta dos dados basais, o vaporizador foi ajustado para FE'_{ISO} de 2,4-2,6% até observação de hipotensão arterial (definida neste estudo como uma $PAM \leq 60$ mmHg); após um período mínimo de 40 minutos para equilíbrio e manutenção dos parâmetros fisiológicos, coleta dos dados na hipotensão foi realizada (tempo ISO2,6%). Foi iniciada então a infusão em *bolus* de dexmedetomidina (Dexmedetomidine 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, Dexdormitor, Zoetis, Florhan Park - NJ/EUA) ($3,5 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$) IV em 10 minutos através de um bomba de seringa (Medfusion 4000, Smiths Medical, St. Paul - MN/EUA) e, ao final do *bolus*, foram coletados os dados do tempo DEX10 (T1). Ato contínuo iniciou-se a infusão de dexmedetomidina por taxa de infusão contínua ($1,75 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$) IV e, após 45 minutos, os dados do tempo DEX45 (T2) foram coletados.

Na sequência, de acordo com o grupo, iniciou-se a infusão de taxa contínua de dobutamina (DD, n=5) (Dobutamine, Baxter Health Care, Cherry Hill - NJ/EUA) ($2 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) IV ou *bolus* inicial de levosimendana (DL, n=5) (Simdax 2,5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, Abbvie Farmacêutica Ltda. - SP/Brasil) ($12 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$) IV através de um bomba de seringa e os dados do tempo INOT10 (T3) foram coletados após 10 minutos. Na continuidade da coleta de dados, foi iniciada a infusão em taxa contínua de levosimendana no grupo DL ($0,2 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) IV, enquanto no grupo DD a mesma taxa foi mantida e os dados do tempo INOT45 (T4) foram coletados após 45 minutos. Por fim, ato contínuo à coleta de dados de T4, as infusões foram cessadas e os animais foram mantidos anestesiados com a mesma FE'_{ISO} do tempo hipotensivo à INOT45 (2,4-2,6%) e os dados foram coletados após 40 minutos no tempo RECUPERAÇÃO (T5).

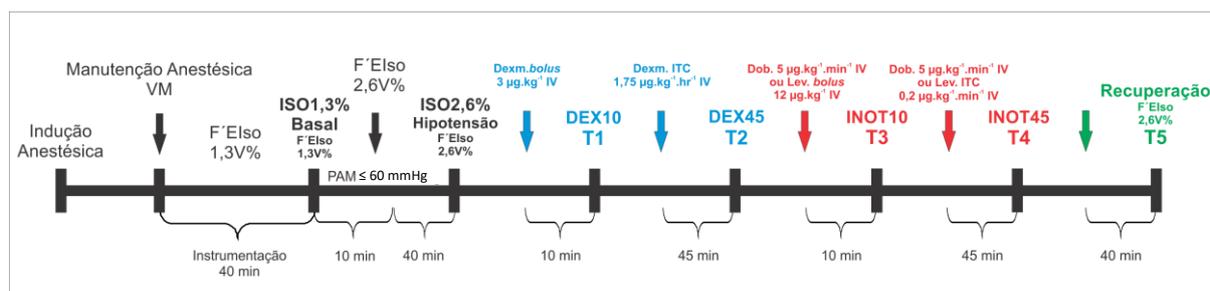


Figura 5 – Representação esquemática dos tempos de registro dos parâmetros avaliados. ISO1,3% (basal): os animais foram anestesiados com isoflurano em uma FE'_{ISO} de 1,3% (1 CAM) por, no mínimo, 60 minutos. ISO2,6% (Hipotensão): os animais foram anestesiados com isoflurano em uma FE'_{ISO} de 2,4-2,6% (2 CAM) por, no mínimo, 40 minutos. DEX10 e DEX45 (T1 e T2): os animais foram mantidos com isoflurano (FE'_{ISO} de 2,4-2,6%) e receberam *bolus* de dexmedetomidina em 10 minutos (DEX10 – T1) e, após, infusão de taxa contínua por 45 minutos (DEX45 – T2). INOT10 e INOT45 (T3 e T4): os animais foram mantidos com isoflurano (FE'_{ISO} de 2,4-2,6%) e dexmedetomidina e receberam dobutamina (DD) ou levosimendana (DL) em *bolus* de 10 minutos (INOT10 – T3) e, após, infusão de taxa contínua por 45 minutos (INOT45 – T4). RECUP (T5): as infusões cessaram e os animais foram mantidos com isoflurano (FE'_{ISO} de 2,4-2,6%) por, no mínimo, 40 minutos.

3.4.4 Variáveis coletadas

As concentrações inspiradas e expiradas de isoflurano, oxigênio e dióxido de carbono foram mensuradas pela retirada contínua dos gases a partir da peça Y do circuito anestésico usando um analisador de multi-gases calibrado metano-insensível (Intellivue G5 Medical Gas Monitor, Phillips Health Care, Oak Hill – NJ/EUA). Monitor multiparamétrico (Phillips Intellivue MP 40 Monitor, Phillips Health Care, Oak Hill – NJ/EUA) foi utilizado para registro do eletrocardiograma (base-ápice) e da oximetria de pulso (probe colocado na língua). As variáveis coletadas e calculadas nos tempos basal, DEX45 e INOT45 incluíram:

- a. macro e micro-hemodinâmicas;
- b. de ventilação;
- c. de oxigenação tecidual;
- d. do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico;
- e. metabólicas e endócrinas.

As variáveis coletadas e calculadas nos demais tempos (hipotensão, DEX10, INOT10 e recuperação) incluíram as variáveis macro-hemodinâmicas e de ventilação.

Após o final do experimento, todos os cateteres foram removidos e os pôneis foram colocados em uma sala de recuperação acolchoada onde oxigênio foi insuflado (taxa de $8 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) através do tubo endotraqueal e, se necessário após extubação, através de um tubo nasotraqueal. O tubo endotraqueal foi removido uma vez que os pôneis foram capazes de deglutir. Fenilefrina intranasal (Neosynephrine, Foundation Healthcare LLC, Pittsburgh – PA/EUA) foi instilada em

ambas narinas a fim de reduzir a obstrução de vias aéreas superiores pós-anestésica. A recuperação dos animais foi manualmente assistida e os animais retornaram ao pasto uma vez que estivessem completamente acordados e apresentando comportamento normal.

3.5 Análise Estatística

As medidas quantitativas foram comparadas usando equações de estimativas generalizadas (GEE – Generalized Estimating Equations) avaliando-se as variabilidades intra e entre grupos. Através da utilização de procedimentos específicos de post hoc da GEE, foi possível localizar diferenças estatisticamente significativas entre grupos ou entre momentos.

O teste t de Student de amostras independentes foi utilizado nas situações que uma única comparação foi realizada entre os grupos.

Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão (EP). Para todas as análises, o nível de significância (α) adotado foi de 5%. Deste modo, as diferenças encontradas foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Os dados foram digitados em Microsoft Excel v2011. As análises foram realizadas com o auxílio do programa SPSS Statistics v 22.0 (IBM Company, Chicago – IL/EUA).

3.6 Resultados

As médias das áreas da superfície corporal foram de $2,67 \pm 0,23 \text{ m}^2$ e $2,70 \pm 0,34 \text{ m}^2$ e da hemoglobina pré-experimental de $10,96 \pm 1,17 \text{ g.dL}^{-1}$ e $11,60 \pm 0,54 \text{ g.dL}^{-1}$ dos grupos DD e DL, respectivamente, sem diferença estatística significativa para ambas variáveis entre os dois grupos (Tab. 5). O tempo total de anestesia para o grupo DL foi de 300 minutos \pm 60,00 e para o grupo DD foi de 270 minutos \pm 24,50 (média \pm EP; $p=0,072$). Todos os animais recuperaram da anestesia sem complicações e nenhuma arritmia foi observada durante todo o procedimento experimental, com exceção de contrações ventriculares prematuras pontuais e não sustentadas durante a introdução do cateter de SG.

Tabela 5 - Média \pm erro padrão da área de superfície corporal (ASC) e da hemoglobina pré-experimental de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.

	ASC (m^2)	Hb pré-experimental (g.dL^{-1})
Grupo DD (n=5)	$2,67 \pm 0,23^a$	$10,96 \pm 1,17^a$
Grupo DL (n=5)	$2,70 \pm 0,34^a$	$11,60 \pm 0,54^a$

Letras minúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas entre grupos ($p < 0,05$).

3.6.1 Variáveis ventilatórias

Não foram observadas diferenças significativas das médias da fR entre os grupos em cada tempo, bem como entre os tempos dentro de cada grupo. Nas variáveis $\dot{V}E$, VT , C_{dyn} e PPI não foram observadas diferenças significativas entre os grupos DD e DL, com exceção da variável PPI que foi significativamente maior no grupo DL em relação ao grupo DD no tempo basal ($p=0,039$). Nas mesmas variáveis foram observadas diferenças significativas dentro dos grupos nos diferentes tempos (Tab. 6). A C_{dyn} demonstrou uma variação de redução estatística ao longo do tempo ($p<0,0001$), em ambos grupos, mas com valor no tempo RECUPERAÇÃO não diferente do basal (ISO1,3%) no grupo DD.

A PET_{CO_2} foi significativamente menor no grupo DL aos 45 minutos da administração do inotrópico em relação ao grupo DD ($p=0,017$), enquanto no grupo DD a PET_{CO_2} apresentou a menor média significativa aos 45 minutos da infusão de dexmedetomidina (DEX45) e no grupo DL apresentou a maior média significativa no tempo basal em relação à DEX45 e INOT45. O V_D/V_T apresentou média significativamente maior no grupo DL aos 45 minutos da administração do inotrópico (INOT45) em relação ao grupo DD ($p=0,001$). Em ambos grupos o tempo basal teve a menor média em relação à DEX45 e INOT45 (Tab. 6 e Fig. 6).

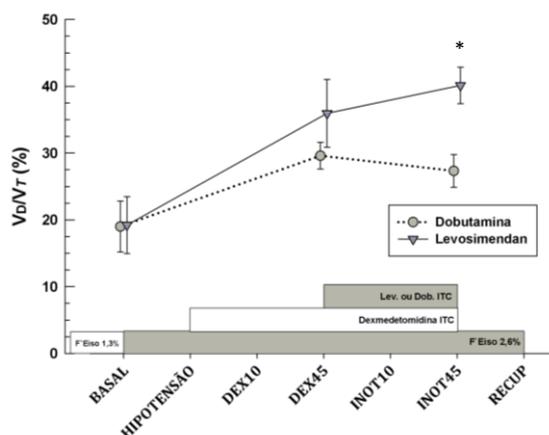


Figura 6 – Média \pm EP do espaço-morto alveolar (V_D/V_T) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p<0,05$).

Tabela 6 - Média \pm erro padrão das variáveis ventilatórias de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.

Variáveis	Grupo (n=5)	ISO1,3% Basal	ISO2,6% Hipotensão	DEX10 T1	DEX45 T2	INOT10 T3	INOT45 T4	RECUPERAÇÃO T5
fR (resp.min ⁻¹)	DD	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}	11,00 \pm 0,00 ^{Aa}
	DL	11,25 \pm 0,82 ^{Aa}	11,00 \pm 0,35 ^{Aa}	11,00 \pm 0,35 ^{Aa}	11,00 \pm 0,35 ^{Aa}	11,00 \pm 0,35 ^{Aa}	11,00 \pm 0,35 ^{Aa}	11,00 \pm 0,35 ^{Aa}
$\dot{V}E$ (L.min ⁻¹)	DD	12,57 \pm 0,77 ^{Aa}	12,45 \pm 0,62 ^{ABa}	12,20 \pm 0,66 ^{Ba}	12,22 \pm 0,71 ^{ABa}	12,47 \pm 0,65 ^{ABa}	12,42 \pm 0,69 ^{ABa}	12,50 \pm 0,64 ^{ABa}
	DL	13,20 \pm 1,38 ^{ABa}	12,88 \pm 1,08 ^{Aa}	12,45 \pm 1,46 ^{ABa}	12,57 \pm 1,30 ^{ABa}	12,32 \pm 1,38 ^{ABa}	12,25 \pm 1,36 ^{Ba}	12,30 \pm 1,41 ^{ABa}
V_T (mL)	DD	1292,50 \pm 57,70 ^{ABa}	1252,50 \pm 88,27 ^{Ba}	1265,00 \pm 91,00 ^{Aa}	1282,50 \pm 78,29 ^{ABa}	1272,50 \pm 87,13 ^{ABa}	1280,00 \pm 80,54 ^{ABa}	1290,00 \pm 84,33 ^{ABa}
	DL	1307,50 \pm 83,47 ^{ABa}	1310,00 \pm 97,27 ^{ABa}	1317,50 \pm 98,45 ^{Aa}	1305,00 \pm 93,70 ^{ABa}	1297,50 \pm 96,65 ^{Ba}	1310,00 \pm 92,06 ^{ABa}	1312,50 \pm 92,08 ^{ABa}
Cdyn (mL.cm H ₂ O ⁻¹)	DD	66,00 \pm 9,72 ^{ABa}	64,75 \pm 8,40 ^{BCa}	64,75 \pm 9,45 ^{CDa}	61,25 \pm 9,90 ^{EFa}	61,25 \pm 9,21 ^{EFa}	59,75 \pm 8,65 ^{Fa}	62,75 \pm 8,33 ^{ADeA}
	DL	71,60 \pm 6,76 ^{Aa}	68,20 \pm 6,52 ^{Ba}	64,60 \pm 6,87 ^{BCa}	63,00 \pm 5,41 ^{Ca}	61,80 \pm 4,33 ^{Ca}	62,60 \pm 5,88 ^{Ca}	62,00 \pm 5,95 ^{Ca}
PPI (cm H ₂ O)	DD	23,20 \pm 1,18 ^{BCa}	23,60 \pm 1,00 ^{Ca}	23,80 \pm 1,07 ^{BCa}	24,80 \pm 1,21 ^{ABa}	27,60 \pm 1,18 ^{Aa}	27,00 \pm 0,8 ^{Aa}	26,80 \pm 0,52 ^{Aa}
	DL	26,25 \pm 0,89 ^{ABb}	25,75 \pm 0,74 ^{ABa}	26,40 \pm 0,82 ^{Ba}	27,40 \pm 0,93 ^{Aa}	28,75 \pm 1,85 ^{ABa}	27,75 \pm 1,43 ^{ABa}	28,50 \pm 1,68 ^{ABa}
V_D/V_T (%)	DD	19,00 \pm 3,80 ^{Aa}	-	-	29,60 \pm 2,00 ^{Ba}	-	27,33 \pm 2,46 ^{Ba}	-
	DL	19,23 \pm 4,25 ^{Aa}	-	-	35,95 \pm 5,08 ^{Ba}	-	40,13 \pm 2,73 ^{Bb}	-
PET _{CO2} (mmHg)	DD	43,00 \pm 3,80 ^{Aa}	-	-	38,00 \pm 2,00 ^{Ba}	-	42,00 \pm 2,46 ^{Aa}	-
	DL	40,20 \pm 4,25 ^{Aa}	-	-	33,49 \pm 5,08 ^{Ba}	-	33,60 \pm 2,73 ^{Bb}	-

Letras maiúsculas diferentes na mesma linha indicam diferenças estatísticas dentro do grupo ($p < 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas entre grupos ($p < 0,05$). ISO – isoflurano; FE'_{ISO} – fração expirada final de isoflurano; fR – frequência respiratória; $\dot{V}E$ – volume-minuto; V_T – volume-corrente; Cdyn – complacência dinâmica; PPI – pressão de pico inspiratória; V_D/V_T – espaço morto alveolar; PET_{CO2} - pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado.

3.6.2 Variáveis hemodinâmicas

Variáveis cardíacas. Não foram observadas diferenças entre as médias dos grupos DD e DL nas variáveis FC, IS e IC em nenhum momento (Tab. 7). Em todas as variáveis hemodinâmicas foram observadas diferenças significativas dentro dos grupos nos diferentes tempos (Tab. 7). Em relação à FC, o grupo DD teve sua maior média no tempo INOT45, mas sem diferença significativa para os demais tempos, enquanto que a menor média foi observada após 45 minutos da infusão de dexmedetomidina (DEX45) com diferença significativa para os tempos ISO2,6%, DEX10 e RECUP. De forma semelhante, no grupo DL, a menor média foi observada em DEX45 com diferença significativa para todos os demais tempos e as maiores médias foram observadas após 45 minutos da infusão do inotrópico (INOT45) e no tempo RECUP, com diferença significativa para os tempos ISO2,6%, DEX10, DEX45 e (Tab. 7 e Fig. 7). No grupo DD o IS apresentou as maiores médias com diferença significativa no tempo basal (ISO1,3%) e no tempo INOT45 em relação aos tempos da hipotensão (ISO2,6%), do uso da dexmedetomidina (DEX10, DEX45) e da RECUP. No grupo DL a maior média observada foi após o *bolus* de levosimendana (INOT10) em relação aos tempos ISO2,6%, DEX10, DEX45 e RECUP; as menores médias significativas foram observadas no tempo ISO2,6% e após *bolus* de dexmedetomidina (DEX10) e foram diferentes do tempo basal (Tab. 7 e Fig. 7). Em relação ao IC a maior média com diferença significativa observada no grupo DD ocorreu após 45 minutos da infusão da dobutamina em relação a todos demais tempos com exceção do tempo basal; as menores médias desse grupo foram observadas em ISO2,6%, DEX45 e RECUP e foram significativamente diferentes do basal e do tempo INOT10. No grupo DL as maiores médias foram observadas após *bolus* e após infusão por 45 minutos da levosimendana e foram significativamente diferentes dos tempos ISO2,6%, infusão de dexmedetomidina (DEX10 e DEX45) e RECUP; além disso, as médias de ISO2,6%, DEX10 e DEX45 foram significativamente inferiores à média do tempo basal (Tab. 7 e Fig. 7).

Variáveis vasculares. Os valores de PAM, PAS, PMAP e PVC foram superiores estatisticamente após os 10 e 45 minutos da administração de dobutamina (INOT10, INOT45) em relação aos mesmos tempos do grupo DL. A PAD foi superior estatisticamente no grupo DD nos tempos INOT10 e INOT45 e, no grupo DL, no tempo DEX45. Os valores de POAP não apresentaram diferença estatística entre os grupos (Tab. 7 e Fig. 8, 9 e 10).

Na análise isolada dos grupos, a PAM foi estatisticamente superior no grupo DD quando dobutamina foi administrada (INOT10, INOT45) em relação aos demais tempos. Em ambos grupos a média da PAM do tempo hipotensivo (ISO2,6%) foi significativamente menor que do tempo basal, enquanto a média do tempo DEX10 não foi diferente do tempo

basal. Também, em ambos grupos, a média da PAM após infusão de 45 minutos de dexmedetomidina foi inferior ao tempo basal, DEX10, INOT10 e INOT45. No grupo DL as médias dos períodos imediatos pós *bolus* e pós infusão de levosimendana (INOT10, INOT45) foram significativamente inferiores às médias do tempo basal e DEX10 (Tab. 7 e Fig. 8). Em relação à PAS, ocorreu diferença significativa dentro do grupo DD entre os tempos: INOT45 > INOT10 > ISO1,3% > DEX10 > ISO2,6%, DEX45 e RECUP. Já no grupo DL foi observada diferença estatística significativa entre o tempo basal e DEX10, maiores médias do grupo, e os demais tempos (Tab. 7 e Fig. 8). Na variável PAD, as médias dos tempos com uso de dobutamina (INOT10, INOT45) foram estatisticamente superiores aos tempos basal, ISO2,6%, DEX45 e RECUP e não em relação ao tempo DEX10; a menor média observada nesse grupo ocorreu no tempo DEX45 que, por sua vez, foi estatisticamente diferente de todos os demais tempos com exceção do RECUP. No grupo DL as médias com uso de levosimendana (INOT10, INOT45) não foram diferentes do tempo hipotensivo (ISO2,6%), mas sim dos tempos basal e DEX10. Em ambos grupos as médias da PAD dos tempos hipotensivos (ISO2,6%) foram estatisticamente inferiores em relação aos tempos basais, ao passo que as médias dos tempos pós *bolus* de dexmedetomidina (DEX10) não foram. As médias de RECUP no grupo DL foram significativamente inferiores a todos demais tempos para PAM, PAS e PAD (Tab. 7 e Fig. 8).

No grupo DD foi observada diferença estatística na variável PMAP com a infusão de dobutamina (INOT10 e INOT45) em relação aos demais tempos; a média do tempo após infusão de 45 minutos de dexmedetomidina (DEX45) também foi estatisticamente superior ao tempo hipotensivo (ISO2,6%). No grupo DL a maior média com diferença significativa foi observada em DEX45 em relação aos tempos hipotensivo (ISO2,6%), INOT45 e RECUP (Tab. 7 e Fig. 9); a média do tempo ISO2,6% também foi significativamente superior às médias dos tempos INOT45 e RECUP. Em ambos grupos a média do tempo DEX45 foi superior ao tempo hipotensivo ao passo que não apresentou diferença do basal. A POAP foi significativamente superior no grupo DD com a infusão de dobutamina (INOT10 e INOT45) em relação aos tempos basal, ISO2,6% e DEX10; também ocorreu diferença significativa entre DEX45 e basal e ISO2,6% (menores médias do grupo). No grupo DL, a maior média observada foi em DEX10 e esta foi estatisticamente diferente de basal, DEX45, INOT45 e RECUP. As menores médias foram observadas em basal, INOT45 e RECUP e foram significativamente diferentes dos demais tempos. Em ambos grupos as médias dos tempos DEX45 e INOT10 foram estatisticamente superiores ao tempo basal.

A PVC, no grupo DD, apresentou as maiores médias com significado estatístico durante a infusão de dobutamina (INOT10, INOT45) em relação aos demais tempos. No mesmo grupo, os tempos DEX45 e RECUP foram superiores ao tempo basal e ISO2,6% ao

passo que a média após *bolus* de dexmedetomidina (DEX10) também foi superior ao tempo hipotensivo. No grupo DL a maior média foi observada após infusão de 45 minutos de dexmedetomidina (DEX45) em relação aos demais tempos com exceção do DEX10 que, por sua vez, foi maior que todos os demais tempos com exceção do INOT10 (Tab. 7 e Fig. 9).

Os valores do IRVS apresentaram diferença estatística entre os grupos no tempo INOT10. Na análise isolada dos grupos, ocorreu diferença significativa dentro do grupo DD com as maiores médias observadas em DEX10 e INOT10, sendo estas significativamente superiores às médias dos tempos DEX45 e RECUP. No grupo DL também foi observada a maior média do grupo no tempo DEX10 e este com diferença significativa em relação à DEX45, INOT10, INOT45 e RECUP. A média durante a infusão de levosimendana e durante a recuperação (INOT10, INOT45 e RECUP) foram significativamente inferiores à média do tempo hipotensivo (ISO2,6%) e do tempo após 45 minutos de infusão de dexmedetomidina (DEX45). A média do tempo INOT45 em relação ao tempo basal não apresentou diferença significativa ($p=0,057$), enquanto INOT10 apresentou diferença significativa ($p=0,007$) (Tab. 7 e Fig. 10). O IRVP foi calculado nos tempos basal, DEX45 e INOT45 e apresentou diferença estatística entre os grupos no tempo INOT45 ($p<0,001$). Na análise intra grupo, foi observada diferença significativa no grupo DD entre INOT45, maior média, e os demais tempos. No grupo DL não foram observadas diferenças significativas entre nenhum momento.

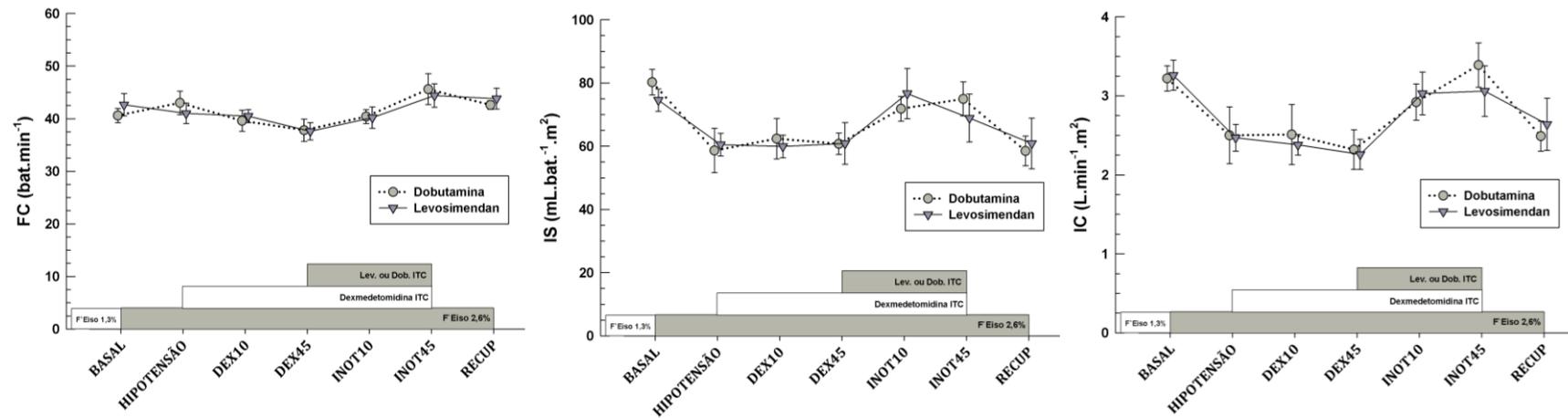


Figura 7 – Média \pm EP da frequência cardíaca (FC), índice sistólico (IS) e índice cardíaco (IC) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com $F'_{E_{ISO}}$ de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com $F'_{E_{ISO}}$ de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com $F'_{E_{ISO}}$ de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

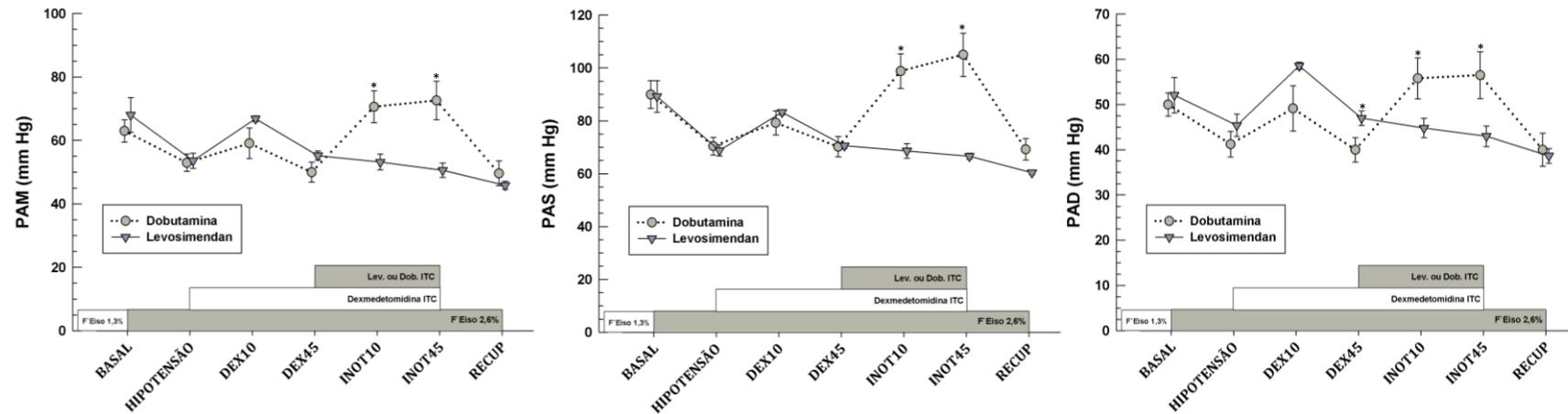


Figura 8 – Média \pm EP da pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

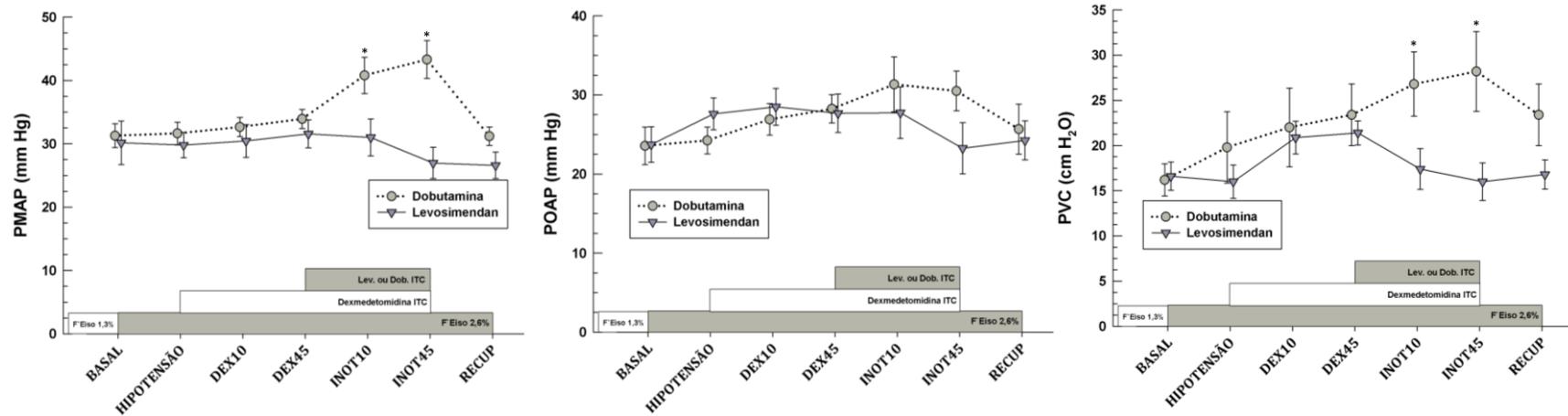


Figura 9 – Média ± EP da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da pressão venosa central (PVC) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

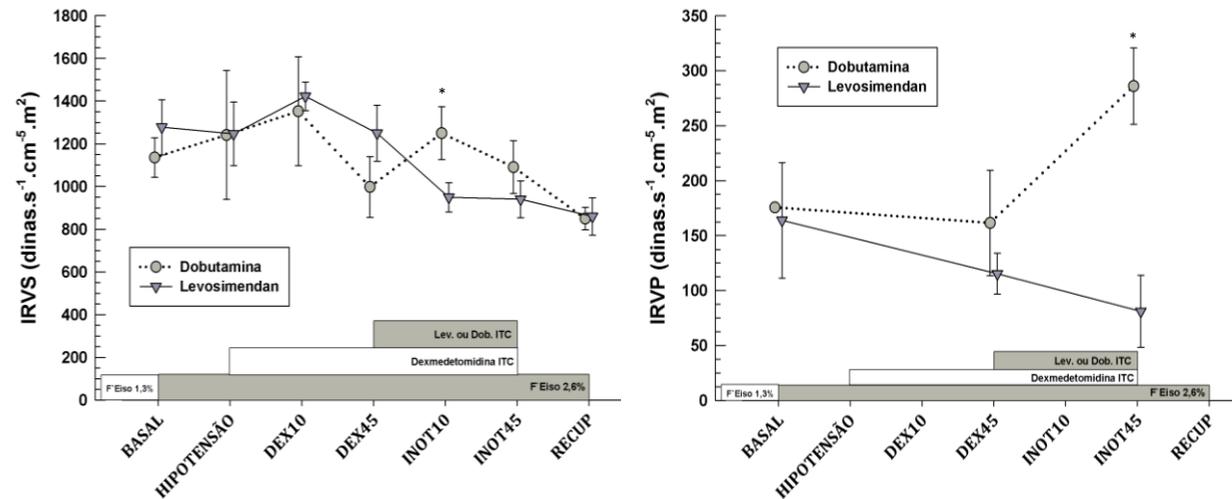


Figura 10 – Média \pm EP dos índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar (IRVS, IRVP) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

Tabela 7 - Média \pm erro padrão das variáveis hemodinâmicas de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.

Variáveis	Grupo (n=5)	ISO1,3% Basal	ISO2,6% Hipotensão	DEX10 T1	DEX45 T2	INOT10 T3	INOT45 T4	RECUPERAÇÃO T5
FC (bat.min ⁻¹)	DD	40,60 \pm 1,34 ^{ABCDa}	43,00 \pm 2,21 ^{Aa}	39,60 \pm 2,01 ^{BCa}	37,80 \pm 2,14 ^{Da}	40,40 \pm 1,34 ^{CDa}	45,60 \pm 2,93 ^{ABCDa}	42,60 \pm 0,83 ^{ABa}
	DL	42,65 \pm 2,13 ^{ABa}	41,00 \pm 1,95 ^{Ba}	40,48 \pm 1,23 ^{Ba}	37,60 \pm 1,66 ^{Ca}	40,20 \pm 2,03 ^{Ba}	44,40 \pm 2,24 ^{Aa}	43,80 \pm 1,97 ^{Aa}
IS (mL.bat. ⁻¹ .m ²)	DD	80,26 \pm 4,04 ^{Aa}	58,64 \pm 7,04 ^{Ca}	62,39 \pm 6,4 ^{BCa}	60,75 \pm 3,38 ^{Ca}	71,84 \pm 3,93 ^{ABa}	74,96 \pm 5,38 ^{Aa}	58,49 \pm 4,72 ^{Ca}
	DL	74,57 \pm 3,53 ^{ABCa}	60,51 \pm 3,59 ^{Ea}	59,93 \pm 3,57 ^{Ea}	60,88 \pm 6,63 ^{BCDEa}	76,63 \pm 7,97 ^{Aa}	68,91 \pm 7,58 ^{ABDEa}	60,86 \pm 8,00 ^{CFa}
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	DD	3,22 \pm 0,16 ^{ABa}	2,50 \pm 0,36 ^{Da}	2,51 \pm 0,38 ^{CDa}	2,32 \pm 0,25 ^{Da}	2,92 \pm 0,23 ^{BCa}	3,39 \pm 0,28 ^{Aa}	2,49 \pm 0,19 ^{Da}
	DL	3,26 \pm 0,19 ^{ABa}	2,47 \pm 0,17 ^{Ca}	2,38 \pm 0,13 ^{Ca}	2,26 \pm 0,19 ^{Ca}	3,03 \pm 0,27 ^{Aa}	3,06 \pm 0,32 ^{Aa}	2,64 \pm 0,33 ^{BCa}
PAM (mmHg)	DD	62,97 \pm 3,52 ^{Ba}	52,97 \pm 2,75 ^{CDa}	59,08 \pm 4,78 ^{BCa}	49,97 \pm 3,17 ^{Ea}	70,60 \pm 5,02 ^{Aa}	72,60 \pm 6,10 ^{Aa}	49,60 \pm 3,92 ^{DEa}
	DL	68,00 \pm 5,45 ^{Aa}	53,60 \pm 2,41 ^{BCa}	66,85 \pm 0,87 ^{Aa}	55,20 \pm 1,42 ^{Ba}	53,20 \pm 2,49 ^{Bb}	50,60 \pm 2,27 ^{Cb}	45,85 \pm 1,24 ^{Da}
PAS (mmHg)	DD	89,94 \pm 5,25 ^{Ca}	70,43 \pm 3,31 ^{Ea}	79,23 \pm 4,57 ^{Da}	70,19 \pm 3,82 ^{Ea}	98,80 \pm 6,59 ^{Ba}	105,00 \pm 8,19 ^{Aa}	69,20 \pm 4,05 ^{Ea}
	DL	89,20 \pm 5,95 ^{Aa}	68,80 \pm 2,07 ^{BCa}	83,25 \pm 1,00 ^{Aa}	70,60 \pm 1,00 ^{Ba}	68,60 \pm 2,75 ^{BCb}	66,60 \pm 1,15 ^{Cb}	60,36 \pm 0,75 ^{Da}
PAD (mmHg)	DD	49,99 \pm 2,55 ^{Ba}	41,22 \pm 2,82 ^{Ca}	49,15 \pm 5,01 ^{ABa}	39,99 \pm 2,72 ^{Da}	55,80 \pm 4,55 ^{Aa}	56,50 \pm 5,17 ^{Aa}	40,00 \pm 3,65 ^{CDa}
	DL	52,08 \pm 3,91 ^{ABa}	45,40 \pm 2,47 ^{CDa}	58,56 \pm 0,78 ^{Aa}	47,00 \pm 1,60 ^{BCb}	44,80 \pm 2,14 ^{CDb}	43,00 \pm 2,28 ^{db}	38,64 \pm 1,61 ^{Ea}
PMAP (mmHg)	DD	31,28 \pm 1,88 ^{BCa}	31,65 \pm 1,78 ^{Ca}	32,65 \pm 1,52 ^{BCa}	33,94 \pm 1,50 ^{Ba}	40,80 \pm 2,86 ^{Aa}	43,31 \pm 2,98 ^{Aa}	31,20 \pm 1,45 ^{BCa}
	DL	30,16 \pm 3,44 ^{ABCa}	29,80 \pm 1,99 ^{Ba}	30,46 \pm 2,59 ^{ABa}	31,56 \pm 2,20 ^{Aa}	31,00 \pm 2,92 ^{ABb}	26,96 \pm 2,47 ^{Cb}	26,60 \pm 2,09 ^{Ca}
POAP (mmHg)	DD	23,57 \pm 2,38 ^{Ca}	24,24 \pm 1,70 ^{Ca}	26,90 \pm 2,00 ^{BCa}	28,24 \pm 1,79 ^{ABa}	31,34 \pm 3,48 ^{Aa}	30,50 \pm 2,51 ^{Aa}	25,68 \pm 3,16 ^{ABCa}
	DL	23,73 \pm 2,24 ^{Ca}	27,60 \pm 2,01 ^{ABa}	28,50 \pm 2,33 ^{Aa}	27,68 \pm 2,42 ^{Ba}	27,75 \pm 3,25 ^{ABa}	23,25 \pm 3,23 ^{Ca}	24,25 \pm 2,48 ^{Ca}
PVC (mmHg)	DD	16,20 \pm 1,77 ^{CDa}	19,80 \pm 3,95 ^{Da}	22,00 \pm 4,35 ^{BCa}	23,40 \pm 3,40 ^{Ba}	26,80 \pm 3,56 ^{Aa}	28,20 \pm 4,41 ^{Aa}	23,40 \pm 3,40 ^{Ba}
	DL	16,60 \pm 1,56 ^{Ca}	16,00 \pm 1,85 ^{Ca}	20,88 \pm 1,82 ^{ABa}	21,40 \pm 1,34 ^{Aa}	17,40 \pm 2,24 ^{BCb}	16,00 \pm 2,09 ^{Cb}	16,80 \pm 1,61 ^{Ca}
IRVS (dinas.s ⁻¹ .cm ⁻⁵ .m ²)	DD	1135,88 \pm 92,49 ^{ABCa}	1240,86 \pm 301,71 ^{ABCDa}	1352,39 \pm 255,39 ^{Aa}	997,97 \pm 142,37 ^{CDa}	1249,50 \pm 124,14 ^{Aa}	1090,68 \pm 124,28 ^{ABCa}	849,77 \pm 52,88 ^{Da}
	DL	1277,88 \pm 128,81 ^{ABCa}	1246,53 \pm 148,19 ^{ABa}	1422,27 \pm 66,75 ^{Aa}	1249,72 \pm 131,09 ^{Ba}	949,22 \pm 68,31 ^{Db}	940,42 \pm 86,24 ^{CDa}	859,81 \pm 87,19 ^{Da}
IRVP (dinas.s ⁻¹ .cm ⁻⁵ .m ²)	DD	175,66 \pm 2,09 ^{Ba}	-	-	161,53 \pm 47,96 ^{Ba}	-	286,03 \pm 34,84 ^{Aa}	-
	DL	163,95 \pm 52,56 ^{Aa}	-	-	115,35 \pm 18,53 ^{Aa}	-	81,14 \pm 32,84 ^{Ab}	-
PPF (mmHg.bat ⁻¹ .min ⁻¹)	DD	3698,33 \pm 161,01 ^{Ba}	2957,83 \pm 162,87 ^{CDa}	3090,29 \pm 121,87 ^{Ca}	2570,83 \pm 192,21 ^{Da}	3966,20 \pm 235,63 ^{ABa}	4787,80 \pm 517,72 ^{Aa}	2947,00 \pm 183,17 ^{Ca}
	DL	3795,45 \pm 245,67 ^{Aa}	2813,80 \pm 131,57 ^{Ba}	3405,74 \pm 79,20 ^{Ab}	2659 \pm 143,81 ^{Ca}	2772,80 \pm 220,93 ^{BCb}	2969,20 \pm 198,85 ^{Bb}	2631,20 \pm 143,30 ^{CDa}

Letras maiúsculas diferentes na mesma linha indicam diferenças estatísticas dentro do grupo ($p < 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas entre grupos ($p < 0,05$). ISO – isoflurano; FE_{ISO} – fração expirada final de isoflurano; FC – frequência cardíaca; IS – índice sistólico; IC – índice cardíaco; PAM – pressão arterial média; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PMAP – pressão média da artéria pulmonar; POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC – pressão venosa central; IRVS – índice de resistência vascular sistêmica; IRVP – índice de resistência vascular pulmonar; PPF – produto pressão-frequência.

3.6.3 Variáveis do equilíbrio ácido-básico, de oxigenação e metabólicas

Do equilíbrio ácido-básico. Os valores de pH_a, HCO₃^{-a}, Pa_{CO2} e EB não apresentaram diferença estatística entre os grupos DD e DL (Tab. 8). Na avaliação intra-grupo, o pH_a do tempo DEX45 foi significativamente superior ao tempo INOT45 no grupo DD. O HCO₃^{-a} teve a maior média no tempo INOT45 em relação aos demais tempos, no grupo DD, enquanto no grupo DL ocorreu diferença significativa entre todos os tempos: INOT45 > DEX45 > basal (ISO1,3%). A média da Pa_{CO2} do tempo INOT45 foi estatisticamente superior à média do tempo basal no grupo DL (Tab. 8).

De oxigenação. Os valores da Pa_{O2}, da Sa_{O2}, do Ca_{O2}, da S \bar{v} _{O2}, do C \bar{v} _{O2}, da Hb, do \dot{D}_{O2I} e do \dot{Q}_s/\dot{Q}_t do tempo INOT45 do grupo DD foram estatisticamente superiores aos valores do mesmo tempo no grupo DL (Tab. 8, Fig. 11-14). Na avaliação isolada intra grupo, a Pa_{O2}, no grupo DD, teve média significativamente menor no tempo DEX45 que os demais tempos, enquanto no grupo DL todos os tempos diferiram entre si (basal > DEX45 > INOT45). A Sa_{O2} foi significativamente maior no tempo basal em relação ao tempo INOT45 no grupo DL. O Ca_{O2} apresentou diferença significativa no grupo DD entre DEX45 em relação à INOT45, que apresentou a maior média. No grupo DL o Ca_{O2} foi significativamente maior no tempo basal em relação aos demais tempos (Tab. 8, Fig. 11). A Hb do tempo INOT45 no grupo DD foi superior aos demais tempos, enquanto no grupo DL a maior média foi observada no tempo basal em relação aos demais tempos.

No grupo DD a P \bar{v} _{O2}, a S \bar{v} _{O2} e o C \bar{v} _{O2} foram maiores no tempo INOT45 em relação aos demais tempos. No grupo DL a P \bar{v} _{O2} e a S \bar{v} _{O2} tiveram as maiores médias no tempo basal com diferença significativa para o tempo DEX45, enquanto o C \bar{v} _{O2} foi superior no tempo basal em relação aos demais tempos (Tab. 8, Fig. 12).

O \dot{D}_{O2I} apresentou diferença entre todos os momentos, dentro de ambos grupos. No grupo DD INOT45 > basal > DEX45, enquanto no grupo DL basal > INOT45 > DEX45. O \dot{V}_{O2I} foi estatisticamente maior nos tempos basal e DEX45 em relação ao tempo INOT45 no grupo DL. A C(a- \bar{v})_{O2} foi significativamente maior no tempo DEX45 em relação à INOT45 no grupo DL (Tab. 8, Fig. 13).

A O₂ER apresentou a menor média no grupo DD no tempo INOT45, com diferença significativa em relação aos demais tempos. No grupo DL, DEX45 teve a maior O₂ER com diferença significativa para os demais tempos. O \dot{Q}_s/\dot{Q}_t foi superior estatisticamente no tempo INOT45 em relação aos demais tempos no grupo DL (Tab. 8, Fig. 14).

Metabólicas. Os valores de lactato, glicose e BUN não apresentaram diferença estatística entre os grupos, enquanto, no grupo DL, a creatinina do tempo INOT45 foi estatisticamente

superior a do grupo DD, no mesmo tempo (Tab. 8 e Fig. 15). Em relação ao lactato e à glicose, na análise isolada dos grupos ocorreu diferença significativa entre todos os tempos, em ambos grupos (INOT45 > DEX45 > ISO1,3%) (Fig. 15). No grupo DD foi observada a maior média do BUN no tempo DEX45 em relação ao tempo basal, enquanto que no grupo DL o tempo basal teve a menor média comparada aos demais tempos (Tab. 8).

Eletrólitos. Os valores de K^+ e de iCa^{+2} não apresentaram diferença estatística entre os grupos (Tab. 8). O Na^+ apresentou diferença estatística no tempo basal (DL>DD). O Cl^- apresentou diferença entre os grupos nos tempos ISO1,3% e INOT45 com as maiores médias no grupo DL. O iMg^+ apresentou média superior no grupo DL após 45 minutos de infusão do levosimendana (INOT45) (Tab. 8). Em relação às avaliações dentro dos grupos, foi observada diferença significativa no Na^+ no grupo DL entre o tempo basal, com a maior média, em relação aos demais tempos. O K^+ avaliado após 45 minutos de infusão de levosimendana foi maior que o do tempo DEX45, enquanto no grupo DD não foram observadas diferenças. O Cl^- teve a menor média no grupo DD no tempo DEX45 em relação aos demais tempos, enquanto no grupo DL o tempo basal apresentou a maior média com diferença estatística para os demais tempos. Em relação ao iMg^+ e ao iCa^{+2} ocorreu diferença estatística significativa entre todos os tempos, em ambos grupos (ISO1,3% > DEX45 > INOT45) (Tab. 8).

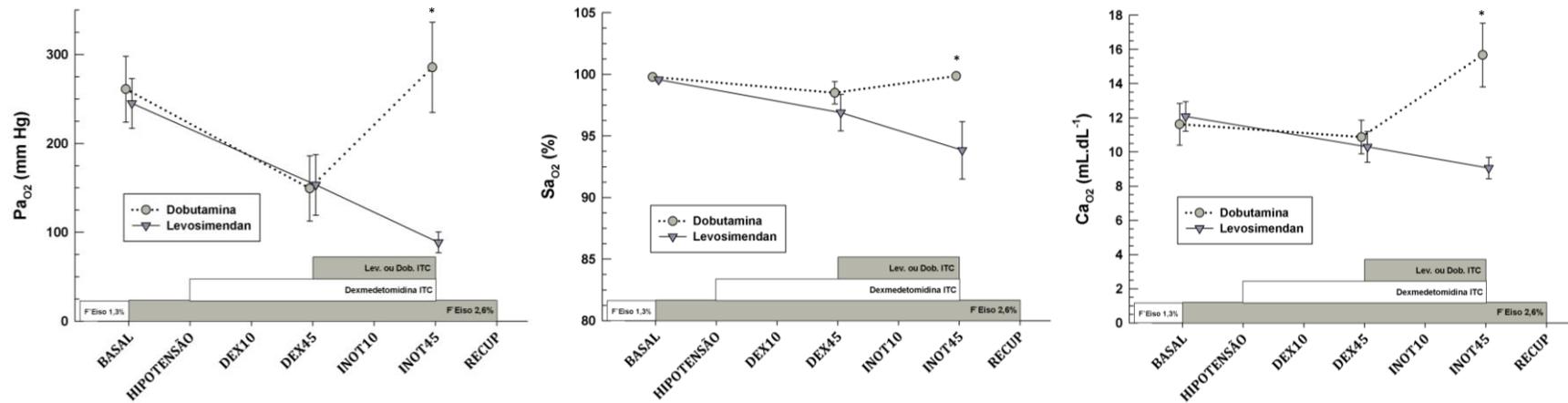


Figura 11 – Média \pm EP da pressão parcial de oxigênio arterial (P_{aO_2}), da saturação da oxihemoglobina arterial (S_{aO_2}) e do conteúdo de oxigênio arterial (Ca_{O_2}) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

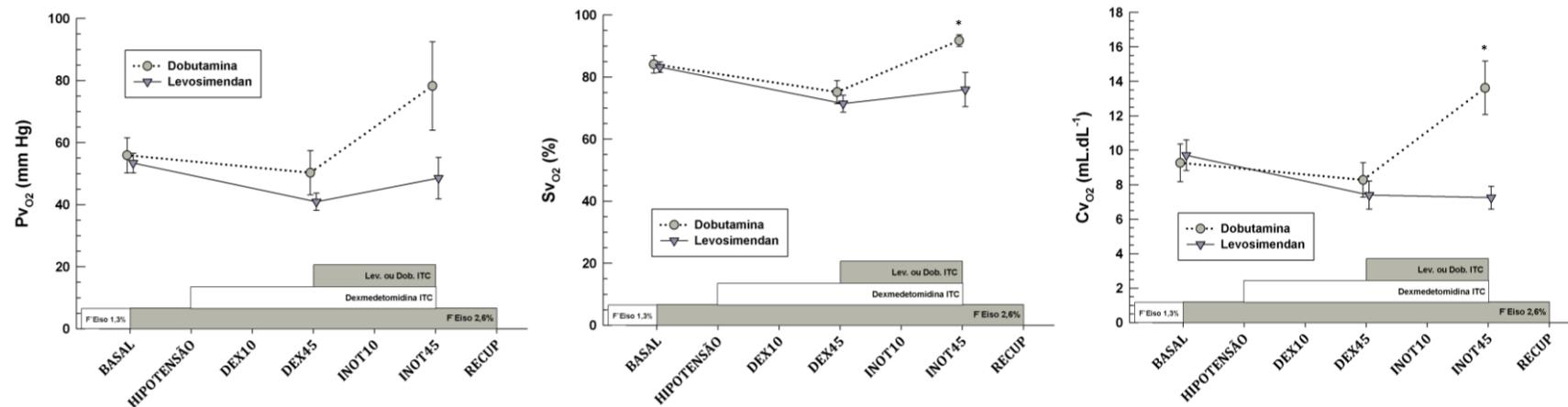


Figura 12 – Média \pm EP da pressão parcial de oxigênio venoso ($P\bar{v}O_2$), da saturação da oxihemoglobina venosa ($S\bar{v}O_2$) e do conteúdo de oxigênio venoso ($C\bar{v}O_2$) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

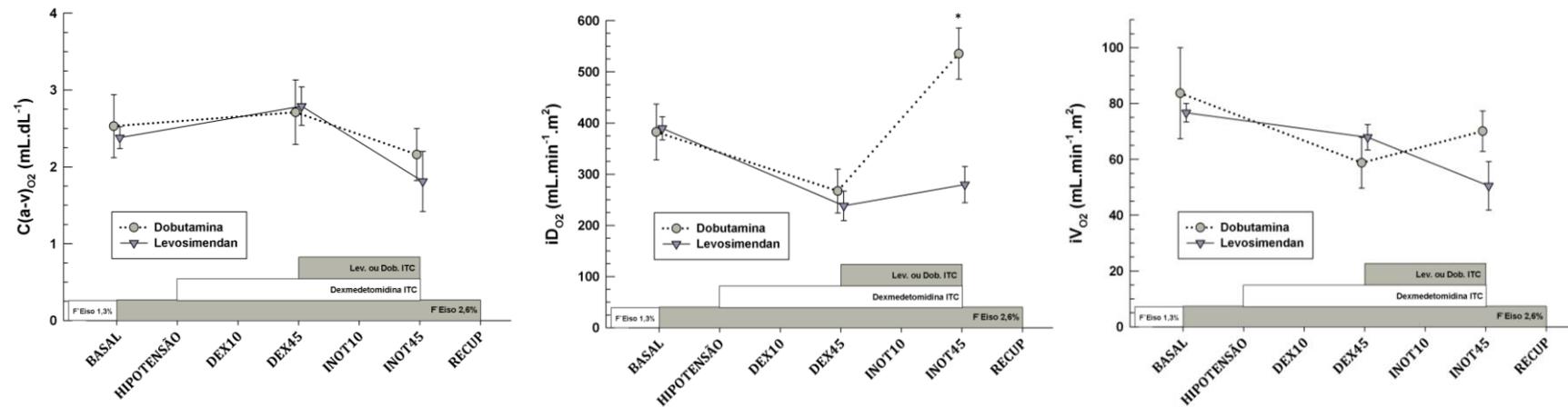


Figura 13 – Média \pm EP da diferença no conteúdo de oxigênio arteriovenoso ($C(a-v)_{O_2}$), do índice de entrega de oxigênio ($\dot{D}_{O_2}I$) e do índice de consumo de oxigênio ($\dot{V}_{O_2}I$) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

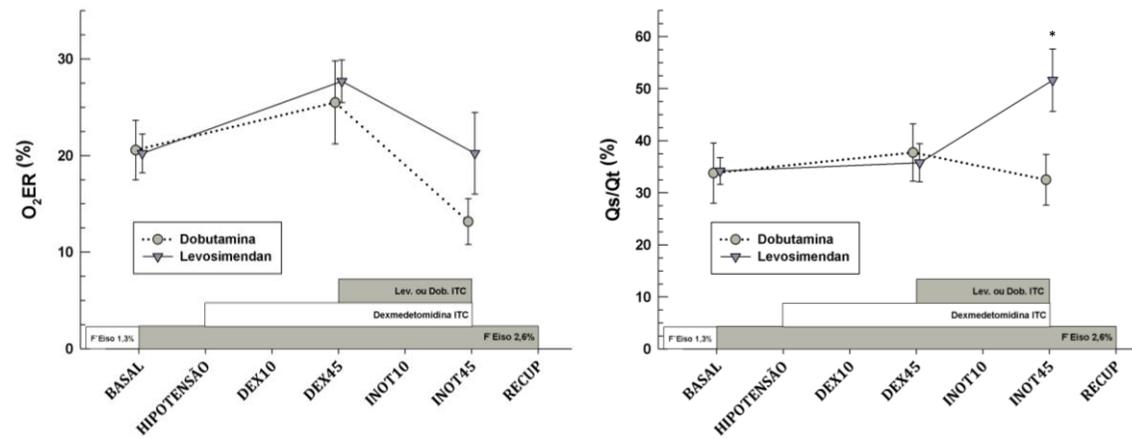


Figura 14 – Média \pm EP da taxa de extração tecidual de oxigênio (O_2ER) e da fração de shunt (Q_s/Q_t) de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal (ISO1,3%); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão (ISO2,6%); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

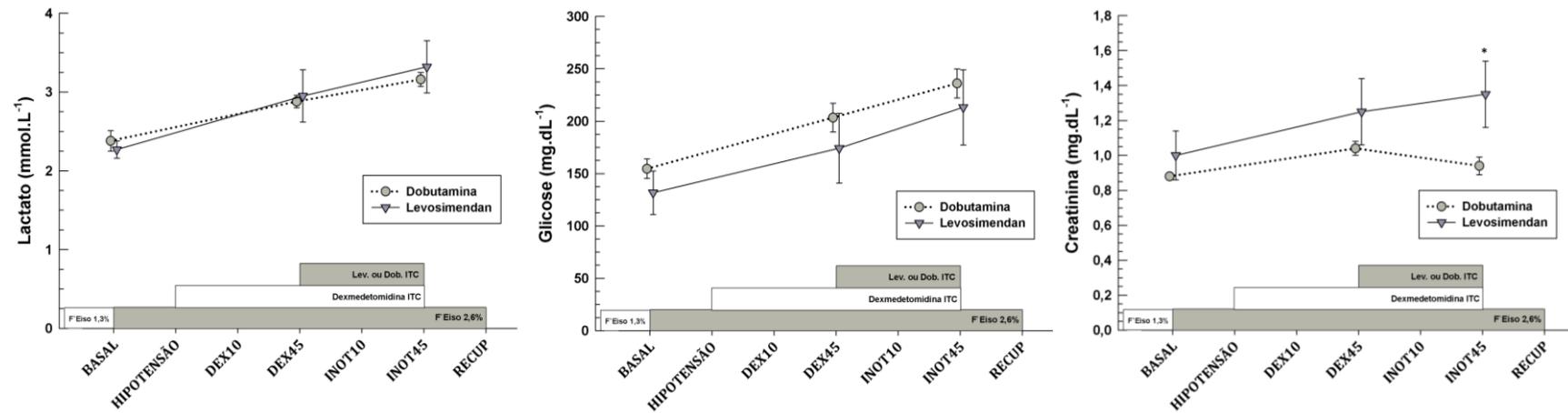


Figura 15 – Média \pm EP do lactato, da glicose e da creatinina de 10 pôneis anestesiados com isoflurano com FE'_{ISO} de 1,3% para observação do tempo basal ($ISO_{1,3\%}$); isoflurano com FE'_{ISO} de 2,6% para redução da pressão arterial média do tempo hipotensão ($ISO_{2,6\%}$); após tratamento com infusão contínua de dexmedetomidina (*bolus* em 10 minutos em DEX10 e infusão contínua de 45 minutos em DEX45); após tratamento com infusão contínua de dobutamina (infusão em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45) ou levosimendana (*bolus* em 10 minutos em INOT10 e infusão contínua de 45 minutos em INOT45); após tempo de recuperação com FE'_{ISO} de 2,6%. *: diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$).

Tabela 8 - Média \pm erro padrão das variáveis do equilíbrio ácido-básico, de oxigenação e metabólicas de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.

Variáveis	Grupo (n=5)	ISO1,3% Basal	ISO2,6% Hipotensão	DEX10 T1	DEX45 T2	INOT10 T3	INOT45 T4	RECUPERAÇÃO T5
pHa	DD	7,38 \pm 0,01 ^{ABa}	-	-	7,40 \pm 0,02 ^{Aa}	-	7,38 \pm 0,02 ^{Ba}	-
	DL	7,38 \pm 0,02 ^{Aa}	-	-	7,39 \pm 0,02 ^{Aa}	-	7,38 \pm 0,01 ^{Aa}	-
HCO ₃ ⁻ a (mEq.L ⁻¹)	DD	32,64 \pm 0,92 ^{Aa}	-	-	33,80 \pm 0,94 ^{Aa}	-	34,98 \pm 1,19 ^{Ba}	-
	DL	30,82 \pm 0,25 ^{Ca}	-	-	32,40 \pm 0,41 ^{Ba}	-	33,52 \pm 0,71 ^{Aa}	-
PaCO ₂ (mmHg)	DD	53,12 \pm 0,92 ^{Aa}	-	-	54,30 \pm 2,41 ^{Aa}	-	58,44 \pm 4,51 ^{Aa}	-
	DL	49,82 \pm 2,00 ^{Ba}	-	-	52,72 \pm 3,99 ^{ABa}	-	55,98 \pm 2,96 ^{Aa}	-
EB (mEq.L ⁻¹)	DD	7,46 \pm 1,18 ^{Ba}	-	-	8,92 \pm 1,13 ^{Ba}	-	9,70 \pm 1,23 ^{Aa}	-
	DL	5,46 \pm 0,42 ^{Ca}	-	-	7,32 \pm 0,51 ^{Ba}	-	8,14 \pm 0,70 ^{Aa}	-
PaO ₂ (mmHg)	DD	261,18 \pm 37,05 ^{Aa}	-	-	149,41 \pm 36,76 ^{Ba}	-	285,60 \pm 50,63 ^{Aa}	-
	DL	245,11 \pm 27,88 ^{Aa}	-	-	153,35 \pm 34,08 ^{Ba}	-	88,70 \pm 11,76 ^{Cb}	-
SaO ₂ (%)	DD	99,78 \pm 0,11 ^{Aa}	-	-	98,50 \pm 0,91 ^{Aa}	-	99,86 \pm 0,04 ^{Aa}	-
	DL	99,56 \pm 0,17 ^{Aa}	-	-	96,89 \pm 1,49 ^{ABa}	-	93,84 \pm 2,33 ^{Bb}	-
CaO ₂ (mL.dL ⁻¹)	DD	11,62 \pm 1,22 ^{ABa}	-	-	10,87 \pm 0,98 ^{Ba}	-	15,67 \pm 1,86 ^{Aa}	-
	DL	12,08 \pm 0,87 ^{Aa}	-	-	10,30 \pm 0,90 ^{Ba}	-	9,06 \pm 0,62 ^{Bb}	-
P \bar{v} O ₂ (mmHg)	DD	55,92 \pm 5,63 ^{Ba}	-	-	50,29 \pm 7,14 ^{Ba}	-	78,24 \pm 14,29 ^{Aa}	-
	DL	53,42 \pm 3,14 ^{Aa}	-	-	40,93 \pm 2,77 ^{Ba}	-	48,56 \pm 6,67 ^{ABa}	-
S \bar{v} O ₂ (%)	DD	84,12 \pm 2,81 ^{Ba}	-	-	75,14 \pm 3,71 ^{Ba}	-	91,76 \pm 1,91 ^{Aa}	-
	DL	83,20 \pm 1,68 ^{Aa}	-	-	71,45 \pm 2,74 ^{Ba}	-	75,94 \pm 5,51 ^{ABb}	-
C \bar{v} O ₂ (mL.dL ⁻¹)	DD	9,27 \pm 1,09 ^{Ba}	-	-	8,28 \pm 1,00 ^{Ba}	-	13,62 \pm 1,55 ^{Aa}	-
	DL	9,71 \pm 0,89 ^{Aa}	-	-	7,40 \pm 0,81 ^{Ba}	-	7,25 \pm 0,66 ^{Bb}	-
C(a- \bar{v})O ₂ (mL.dL ⁻¹)	DD	2,53 \pm 0,41 ^{Aa}	-	-	2,71 \pm 0,42 ^{Aa}	-	2,16 \pm 0,34 ^{Aa}	-
	DL	2,38 \pm 0,14 ^{ABa}	-	-	2,79 \pm 0,25 ^{Aa}	-	1,81 \pm 0,39 ^{Ba}	-
Hb (g.dL ⁻¹)	DD	7,82 \pm 0,94 ^{Ba}	-	-	7,74 \pm 0,84 ^{Ba}	-	10,67 \pm 1,30 ^{Aa}	-
	DL	8,20 \pm 0,61 ^{Aa}	-	-	7,28 \pm 0,53 ^{Ba}	-	6,72 \pm 0,34 ^{Bb}	-

Letras maiúsculas diferentes na mesma linha indicam diferenças estatísticas dentro do grupo ($p < 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas entre grupos ($p < 0,05$). ISO – isoflurano; FE'_{ISO} – fração expirada final de isoflurano; pHa – pH arterial; HCO₃⁻a – bicarbonato arterial; PaCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; EB – excesso de base; PaO₂ – pressão parcial de oxigênio arterial; SaO₂ – saturação da oxihemoglobina arterial; CaO₂ – conteúdo arterial de oxigênio; P \bar{v} O₂ – pressão parcial de oxigênio venoso misto; S \bar{v} O₂ – saturação da oxihemoglobina venosa mista; C \bar{v} O₂ – conteúdo venoso de oxigênio; C(a- \bar{v})O₂ – diferença no conteúdo de oxigênio arteriovenoso.

Tabela 9 - Média \pm erro padrão das variáveis do equilíbrio ácido-básico, de oxigenação e metabólicas de 10 pôneis anestesiados com isoflurano (FE'_{ISO} 1,3% para basal e 2,6% para tratamentos) para redução da pressão arterial média e tratados com infusão contínua de dexmedetomidina e dobutamina ou levosimendana.

Variáveis	Grupo (n=5)	ISO1,3% Basal	ISO2,6% Hipotensão	DEX10 T1	DEX45 T2	INOT10 T3	INOT45 T4	RECUPERAÇÃO T5
$\dot{V}O_2I$ (mL.min ⁻¹ .m ²)	DD	382,49 \pm 54,66 ^{Ba}	-	-	267,08 \pm 42,89 ^{Ca}	-	535,35 \pm 50,04 ^{Aa}	-
	DL	389,52 \pm 22,35 ^{Aa}	-	-	238,30 \pm 28,86 ^{Ca}	-	279,76 \pm 35,34 ^{Bb}	-
$\dot{V}O_2I$ (mL.min ⁻¹ .m ²)	DD	83,68 \pm 16,33 ^{Aa}	-	-	58,76 \pm 9,09 ^{Aa}	-	70,10 \pm 7,23 ^{Aa}	-
	DL	76,67 \pm 3,32 ^{Aa}	-	-	67,90 \pm 4,57 ^{Aa}	-	50,51 \pm 8,72 ^{Ba}	-
O ₂ ER (%)	DD	20,57 \pm 3,07 ^{Aa}	-	-	25,49 \pm 4,30 ^{Aa}	-	13,16 \pm 1,08 ^{Ba}	-
	DL	20,23 \pm 2,01 ^{Ba}	-	-	27,69 \pm 2,21 ^{Aa}	-	20,24 \pm 4,22 ^{Ba}	-
$\dot{Q}s/\dot{Q}t$ (%)	DD	33,79 \pm 5,76 ^{Aa}	-	-	37,73 \pm 5,50 ^{Aa}	-	32,50 \pm 4,84 ^{Aa}	-
	DL	34,18 \pm 2,58 ^{Ba}	-	-	35,76 \pm 3,67 ^{Ba}	-	51,61 \pm 5,98 ^{Ab}	-
Lac (mmol.L ⁻¹)	DD	2,38 \pm 0,13 ^{Ca}	-	-	2,88 \pm 0,08 ^{Ba}	-	3,16 \pm 0,09 ^{Aa}	-
	DL	2,27 \pm 0,11 ^{Ca}	-	-	2,95 \pm 0,33 ^{Ba}	-	3,32 \pm 0,33 ^{Aa}	-
Glicose (mg.dL ⁻¹)	DD	154,60 \pm 9,36 ^{Ca}	-	-	203,40 \pm 13,78 ^{Ba}	-	236,00 \pm 13,92 ^{Aa}	-
	DL	131,75 \pm 20,75 ^{Ca}	-	-	174,25 \pm 33,34 ^{Ba}	-	213,25 \pm 35,86 ^{Aa}	-
BUN (mg.dL ⁻¹)	DD	14,80 \pm 0,87 ^{Ba}	-	-	16,20 \pm 0,95 ^{Aa}	-	15,60 \pm 1,15 ^{ABa}	-
	DL	15,25 \pm 0,41 ^{Ba}	-	-	16,50 \pm 0,56 ^{Aa}	-	16,75 \pm 0,74 ^{Aa}	-
Creat (mg.dL ⁻¹)	DD	0,88 \pm 0,02 ^{Ba}	-	-	1,04 \pm 0,04 ^{Aa}	-	0,94 \pm 0,05 ^{Ba}	-
	DL	1,00 \pm 0,14 ^{Ba}	-	-	1,25 \pm 0,19 ^{Aa}	-	1,35 \pm 0,19 ^{Ab}	-
Na ⁺ (mEq.L ⁻¹)	DD	132,90 \pm 0,67 ^{Aa}	-	-	133,26 \pm 0,76 ^{Aa}	-	133,96 \pm 0,90 ^{Aa}	-
	DL	134,60 \pm 0,31 ^{Ab}	-	-	133,00 \pm 0,40 ^{Ba}	-	133,02 \pm 0,52 ^{Ba}	-
K ⁺ (mEq.L ⁻¹)	DD	4,03 \pm 0,24 ^{Aa}	-	-	4,00 \pm 0,24 ^{Aa}	-	3,96 \pm 0,16 ^{Aa}	-
	DL	3,97 \pm 0,16 ^{ABa}	-	-	4,00 \pm 0,30 ^{Ba}	-	4,19 \pm 0,29 ^{Aa}	-
Cl ⁻ (mEq.L ⁻¹)	DD	100,08 \pm 0,49 ^{Aa}	-	-	99,78 \pm 0,67 ^{Aa}	-	98,36 \pm 0,55 ^{Ba}	-
	DL	103,50 \pm 0,26 ^{Ab}	-	-	100,88 \pm 0,24 ^{Ba}	-	100,32 \pm 0,46 ^{Bb}	-
iCa ⁺² (mEq.L ⁻¹)	DD	1,40 \pm 0,27 ^{Aa}	-	-	1,30 \pm 0,32 ^{Ba}	-	1,25 \pm 0,25 ^{Ca}	-
	DL	1,44 \pm 0,29 ^{Aa}	-	-	1,30 \pm 0,25 ^{Ba}	-	1,27 \pm 0,21 ^{Ca}	-
iMg ⁺ (mEq.L ⁻¹)	DD	0,46 \pm 0,15 ^{Aa}	-	-	0,42 \pm 0,20 ^{Ba}	-	0,39 \pm 0,10 ^{Ca}	-
	DL	0,46 \pm 0,01 ^{Aa}	-	-	0,43 \pm 0,01 ^{Ba}	-	0,42 \pm 0,01 ^{cb}	-

Letras maiúsculas diferentes na mesma linha indicam diferenças estatísticas dentro do grupo ($p < 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas entre grupos ($p < 0,05$). ISO – isoflurano; FE'_{ISO} – fração expirada final de isoflurano; $\dot{V}O_2I$ – índice de entrega de oxigênio; $\dot{V}O_2I$ – índice de consumo de oxigênio; O₂OER – taxa da extração tecidual de oxigênio; $\dot{Q}s/\dot{Q}t$ – fração de shunt; Lac – lactato; BUN – nitrogênio uréico no sangue; Creat – creatinina; Na⁺ – sódio; K⁺ – potássio; Cl⁻ – cloro; iCa⁺² – cálcio ionizado; iMg⁺ – magnésio ionizado.

3.7 Discussão

O presente estudo demonstrou que o principal mecanismo de depressão do sistema cardiovascular do isoflurano em concentração de 2,4-2,6% [2 x 1,3% (a reportada CAM para o cavalo adulto) STEFFEY *et al.*, 1977] no pônei foi o seu efeito sobre o IS e o IC, e não sobre a FC, a RVS e a PVC. Dado que a PAM é determinada pelas influências combinadas da FC, VS, RVS e PVC, podemos depreender que a queda observada na PAM ocorreu pela redução significativa do VS (LAMIA *et al.*, 2005). Em ambos grupos ocorreu diferença significativa do IC entre os tempos basal e ISO2,6% com redução de 22% no grupo DD e 24% no grupo DL ($p=0,021$ e $p=0,003$, respectivamente). Em relação ao IS, a redução entre os tempos basal e ISO2,6% no grupo DD foi de 26% e de 19% no grupo DL, com diferença significativa entre as médias ($p=0,01$ e $p=0,03$, respectivamente). A maior queda do IS observada no grupo DD durante a hipotensão resultou no aumento fisiológico da média da FC, no mesmo tempo em relação ao basal, que é uma resposta já relatada por Steffey e colaboradores (1987) quando estes observaram que o aumento da FC compensou a queda significativa do VS em cavalos em decúbito lateral anestesiados com FE'_{ISO} de 1,57%. No presente estudo, no entanto, não ocorreu compensação do IC pelo aumento da FC, provavelmente como ação inibitória do isoflurano sobre a responsividade dos barorreceptores.

Esses dados corroboram com estudos prévios que demonstraram queda no IC com altas concentrações de isoflurano no cavalo e cão com conseqüente queda da PA. Hopster e colaboradores (2015), ao compararem duas diferentes concentrações de isoflurano no cavalo, relataram manutenção dos valores da FC e queda de 68% e 67% no DC e na PAM, respectivamente, na comparação da anestesia com FE'_{ISO} de 2,4% e 1,4% (basal), respectivamente. Esses autores observaram uma correlação negativa da FE'_{ISO} com a MAP e o IC, com coeficientes de determinação de $r^2 = 0,96$ ($p<0,0001$) e $r^2 = 0,95$ ($p<0,0001$), respectivamente, demonstrando que a queda da PAM acarretada pelo isoflurano ocorreu pela redução do IC. Ainda, BRANSON e colaboradores (1993) observaram queda do IC em equinos anestesiados por 4 horas com FE'_{ISO} 1,97% (1,5 CAM), mas sem alteração significativa na RVS e na FC. De forma semelhante, mas na espécie canina, Valverde e colaboradores (2012), ao avaliarem o tratamento de hipotensão induzida por alta dose de isoflurano (FE'_{ISO} 3,00%) com administração rápida e com alto volume de cristalóides observaram redução estatística significativa da PAM, do IC e do IS, mas não da FC e da RVS quando comparado ao basal com isoflurano à 1,60%. Dessa forma, o modelo de redução da PA pelo uso de alta dose de isoflurano, no pônei, pode ser entendido como um modelo fisiopatológico de depressão direta do miocárdio reduzindo o IS e o IC, mas não a RVS. Mesmo a RVS não se tratando de uma variável medida, mas sim calculada a partir da PAM,

DC e PVC, a RVS é independente e não determinada por essas variáveis. Matematicamente, neste caso, ela deveria se elevar pela diminuição do DC, no entanto, a redução concomitante na PAM, que é fator diretamente proporcional à RVS, e a manutenção da PVC resultaram na preservação do valor da RVS.

Os efeitos cardiovasculares dos fármacos empregados na medicação pré-anestésica e na indução deveriam ser considerados uma vez que estes poderiam ter influenciado as variáveis medidas, especialmente aquelas registradas no momento basal. No entanto, dado o intervalo de tempo decorrido da administração de detomidina, quetamina e midazolam até a avaliação dos dados basais, é pouco provável que isso tenha ocorrido. Os efeitos cardiovasculares da medetomidina, detomidina e xilazina em cavalos foram avaliados por Yamashita e colaboradores (2000). Em relação ao basal, detomidina na dose de $0,01 \text{ mg.Kg}^{-1}$ IV causou redução da FC por 40 minutos, aumento não significativo da PAM por 10 minutos e sem a ocorrência da fase hipotensora após esse período, aumento da PVC por 10 minutos, diminuição do IC por 80 minutos, diminuição do VS por 60 minutos e diminuição da PaO_2 por 10 minutos. PMAP, pHa e PaCO_2 não foram afetados. Portanto, visto que o tempo decorrido entre a administração da medicação pré-anestésica e a coleta de dados do tempo basal no presente estudo foi de aproximadamente 100 minutos, é pouco provável que as variáveis cardiovasculares do tempo basal tenham sofrido impacto relevante sob efeito da detomidina.

Wakuno e colaboradores (2015) avaliaram o uso da quetamina ($2,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ IV) como agente indutor em cavalos que haviam recebido medetomidina ($7 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$) e midazolam ($0,02 \text{ mg.Kg}^{-1}$) em associação no período pré-anestésico. As doses utilizadas naquele estudo foram muito semelhantes às nossas. O primeiro movimento detectado após a indução ocorreu aos 18 minutos (15-26 minutos); os animais levantaram a cabeça aos 21 minutos (16-26 minutos); o decúbito esternal foi assumido aos 21 minutos (16-26 minutos); a primeira tentativa de ficar em pé ocorreu aos 25 minutos (17-26 minutos); e, por fim, os animais ficaram em pé aos 25 minutos (18-26 minutos). Além disso, a meia-vida de eliminação da quetamina ($2,2 \text{ mg.Kg}^{-1}$) em pôneis foi de 24 minutos (LARENZA *et al.*, 2007). Logo, é pouco provável que os efeitos cardiovasculares simpaticomiméticos induzidos pela quetamina no aumento da FC e na PA tenham perdurado por mais que 80 minutos, que foi o tempo aproximado transcorrido da indução anestésica à coleta dos dados basais.

No presente estudo, na fase inicial do experimento, foi avaliada a ação da dexmedetomidina de forma isolada no aumento da PA pelo aumento da RVS, primeiro pela ação farmacológica em *bolus* e, depois, pela ação farmacológica após infusão de 45 minutos. Na segunda fase, infusão de inotrópico (dobutamina ou levosimendana) foi associada com

objetivo de aumentar o DC que possivelmente estaria reduzido pela ação da dexmedetomidina e do isoflurano sobre o IS e a FC.

Observamos que a dexmedetomidina promoveu incremento da PA, em relação ao tempo hipotensão, após a dose de *bolus* de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ avaliada em 10 minutos, com diferença significativa entre DEX10 e ISO2,6% observada na PAM, PAS e PAD em ambos grupos, com exceção da comparação entre o tempo ISO2,6% e DEX10 no grupo DD na PAM que apresentou nível de significância *bordeline* ($52,97 \pm 2,75$ e $59,08 \pm 4,78$ mmHg, respectivamente; $p=0,051$) (HACKSHAW & KIRKWOOD, 2011). Ao comparar DEX10 com tempo basal, foi observado que não ocorreu diferença estatística significativa em nenhum ponto na PAM, PAS e PAD, com exceção da PAS no grupo DD ($89,94 \pm 5,25$ e $79,23 \pm 4,57$ mmHg, respectivamente; $p=0,006$). O aumento da PA produzido pela dexmedetomidina foi consequência do aumento não estatisticamente significativo da RVS que se elevou cerca de 9% no grupo DD e cerca de 14% no grupo DL em relação às médias do tempo hipotensivo e foram as maiores médias observadas em ambos grupos. Sendo a PVC parte constituinte da fórmula da PA, a dexmedetomidina avaliada no tempo DEX10 promoveu incremento significativo nessa variável em relação ao estado hipotensivo, em ambos grupos (DD aumento de 11%, $p=0,016$; DL aumento de 30%, $p=0,01$). Na comparação com o estado hipotensivo a dexmedetomidina, avaliada no tempo DEX10, não reduziu significativamente o IC, o IS e a FC, em ambos grupos, com exceção da FC no grupo DD que reduziu 8% ($43,00 \pm 2,21$ e $39,60 \pm 2,01$, ISO2,6% e DEX10 respectivamente; $p=0,01$).

Na avaliação do efeito da dexmedetomidina após 45 minutos de infusão contínua ($1,75 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$) (DEX45), foi observada redução significativa da PAM, PAS e PAD em relação à dose em *bolus* (DEX10) com redução concomitante da RVS em ambos grupos. No grupo DD a RVS teve uma queda significativa de 35% ($1352,39 \pm 255,39$ e $997,97 \pm 142,37$, DEX10 e DEX45 respectivamente; $p=0,04$), enquanto no grupo DL essa variável reduziu 14% ($1422,27 \pm 66,75$ e $1249,72 \pm 131,09$, DEX10 e DEX45 respectivamente; $p=0,026$). Na variável PVC, não foram observadas diferenças entre DEX10 e DEX45, mas a PVC se manteve em valores significativamente superiores ao tempo basal e ao tempo hipotensivo, em ambos grupos. Apesar da redução significativa da FC que atingiu as menores médias após infusão de 45 minutos de dexmedetomidina em ambos grupos, o IS se manteve no tempo DEX45 em relação ao tempo DEX10; o IC apresentou uma pequena queda, mas sem diferença significativa para hipotensão e DEX10. Portanto, a queda significativa das PAs foi atribuída neste caso à queda significativa da RVS (vasodilatação) e não a maior depressão cardíaca. Assim como o IRVS, o IRVP decaiu na avaliação aos 45 minutos da infusão de dexmedetomidina em relação ao basal, mas essa redução não foi estatisticamente significativa (DD 8%; $p=0,775$; DL 30% $p=0,410$).

As doses de dexmedetomidina utilizadas no presente estudo foram baseadas em avaliações prévias nas quais o grupo de pesquisa de Marcilla e colaboradores (2010) compararam as doses 1 e 1,75 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ após *bolus* de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ em pôneis submetidos à anestesia inalatória (FE'_{ISO} 1,5%) por 150 minutos. Os autores observaram redução da FC e do IC e aumento significativo da RVS, da PAS e da PVC, com ambas taxas de infusão; no entanto, apesar de os efeitos cardiopulmonares terem sido estatisticamente significativos, eles foram considerados aceitáveis dentro de limites clínicos. O mesmo grupo de pesquisa avaliou posteriormente, em um ensaio clínico, o uso da dexmedetomidina na maior dose avaliada no primeiro estudo (1,75 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$, 15 minutos após *bolus* IV de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$), em animais submetidos à anestesia inalatória com isoflurano (FE'_{ISO} 1-1,2%). A justificativa relatada pelos autores foi de que os efeitos cardiopulmonares acarretados por ambas doses de infusão foram comparáveis, possivelmente devido a ocorrência de um efeito-teto. Dessa forma, a dose mais alta promoveria melhor sedação, analgesia e redução do anestésico inalatório em comparação com a menor dose, mas sem causar depressão cardiovascular mais pronunciada (MARCILLA *et al.*, 2012).

Os efeitos hemodinâmicos relatados neste experimento demonstraram ser compatíveis com aqueles observados em estudos anteriores que avaliaram os efeitos de agonistas adrenérgicos α_2 (LIN *et al.*, 2008; MARCILLA *et al.*, 2010; PASCOE, 2015; RISBERG *et al.*, 2015). O *bolus* inicial de dexmedetomidina causou vasoconstrição com aumento da RVS e conseqüente aumento nas pressões arteriais (PAs), mas, surpreendentemente, não causando maior redução no IS e IC já diminuídos pelo efeito depressor do isoflurano. Embora não tenha sido avaliado, é factível sugerir que o aumento na RVS após o *bolus* de dexmedetomidina pode ter causado redução ainda mais importante na perfusão periférica, visto que a depressão produzida pelo isoflurano afetou especificamente o IS e estudos prévios demonstraram que o isoflurano causa redução significativa do fluxo sanguíneo muscular esquelético por aumento na resistência vascular regional associada à redução do DC e da PAM (RAISIS, 2005); logo, o aumento da RVS somada à diminuição do IS poderia causar hipoperfusão periférica.

Duas possíveis causas do aumento inicial da PA após administração de dexmedetomidina incluem a estimulação de receptores adrenérgicos α_{2B} na musculatura vascular lisa causando vasoconstrição e a administração rápida ou de dose alta de dexmedetomidina pela via IV, ativando receptores adrenérgicos α_1 pós-sinápticos (GIOVANNITTI *et al.*; 2015). Tais efeitos foram previamente demonstrados por Virtanen e MacDonald (1985) que observaram que o efeito vasopressor de detomidina demonstrou ocorrer pela presença de $\text{RA}\alpha_2$ pós-sinápticos e que uma dose alta de detomidina produziu hipertermia por provável estimulação de receptores α_1 , ao passo que a dose baixa causou

hipotermia (VIRTANEN & MACDONALD, 1985). Em nosso estudo a dose de *bolus* de 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ foi preconizada durante 10 minutos por ter promovido alterações fisiológicas clinicamente aceitáveis em pôneis (MARCILLA *et al.*, 2010) e sendo o aumento da PA uma resposta esperada.

A redução da FC observada 10 minutos após o *bolus* de dexmedetomidina é decorrente do efeito clássico bifásico dos agonistas de $\text{RA}\alpha_2$ acarretado por aumento do tônus vagal desencadeado por barorreceptores em resposta ao aumento da RVS (UILENREEF *et al.*, 2008; AFONSO & REAIS, 2012; SERPA *et al.*, 2015). Após *bolus*, essa resposta inicial dura de cinco a dez minutos e é seguida por queda da PA devido à inibição do fluxo simpático central (efeito simpaticolítico) (LIN *et al.*, 2008). Nesse caso, os $\text{RA}\alpha_2$ pré-sinápticos têm papel fundamental na diminuição da liberação da norepinefrina, por mecanismo de *feedback* negativo, através da inibição da adenilatociclase que, por sua vez, promove a redução da formação intracelular de AMPc, favorecendo a entrada de potássio (K^+) e inibindo a entrada de Ca^{+2} , causando, por fim, hiperpolarização neuronal (GIOVANNITI *et al.*; 2015; SERPA *et al.*, 2015). No entanto, a resposta farmacodinâmica esperada era da manutenção das PAs, visto que a manutenção de níveis plasmáticos da droga permite a manutenção da ocupação de $\text{RA}\alpha_2$ pós-sinápticos como relatado por Serpa e colaboradores (2015) que observaram manutenção das PAs durante infusão contínua de detomidina em cavalos e mesmo após o fim da infusão. Até o presente momento, os estudos que avaliaram dexmedetomidina ou outros agonistas de $\text{RA}\alpha_2$ em pôneis, cavalos e cães durante anestesia inalatória com isoflurano observaram aumento significativo e constante da RVS e das pressões arteriais ao longo do tempo.

No entanto, nestes estudos a concentração utilizada de isoflurano foi de 0,95% associado à infusão contínua de xilazina de 0,5 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ em cavalos (PÖPPEL *et al.*, 2015), 1,41% e 0,72% associado à infusão contínua de dexmedetomidina de 0,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ e 3 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$, respectivamente em caninos (PASCOE, 2015), 1,50% associado à infusão contínua de dexmedetomidina de 1 e 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ em pôneis (MARCILLA *et al.*, 2010), 1-1,2% associado à *bolus* de dexmedetomidina de 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ e infusão contínua 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ em pôneis (MARCILLA *et al.*, 2012), sugerindo que as doses de dexmedetomidina preconizadas no presente estudo não foram suficientes para manter o estado de contração vascular ao longo do tempo e/ou a concentração do isoflurano foi alta o suficiente para suplantar, ao longo do tempo, a resposta de aumento na RVS causado pela dexmedetomidina. Além disso, nenhuma estimulação cirúrgica foi realizada, o que poderia ter contrabalançado essa redução (MARCILLA *et al.*, 2010). Se uma dose mais alta de dexmedetomidina por *bolus* ou infusão produziria uma resposta pressórica maior e mais constante ao longo do tempo, não é possível saber, mas aumentar a dose de

dexmedetomidina poderia produzir ainda mais impacto sobre a FC, o IS e o IC (PASCOE *et al.*, 2015). Ademais, estudos clínicos em medicina veterinária que avaliaram a dexmedetomidina em infusão contínua durante anestesia com isoflurano buscaram avaliar seu efeito sobre a diminuição da própria concentração do agente inalatório (*sparing effect*) (UILENREEF *et al.*, 2008; MARCILLA *et al.*, 2012; PASCOE *et al.*, 2015; PÖPPEL *et al.*, 2015). Dessa forma, a resposta pressórica aumentada observada nesses estudos ocorreu sim pela ação da dexmedetomidina sobre a RVS, mas com o efeito reduzido do isoflurano sobre o sistema cardiovascular, visto esse ser um efeito dose-dependente (JOHNSTON *et al.*, 2002).

Conforme anteriormente discutido, o aumento inicial da PA após administração de dexmedetomidina pode ser resultado da estimulação de receptores adrenérgicos α_{2B} na musculatura vascular lisa causando vasoconstrição e/ou ativação de receptores adrenérgicos α_1 pós-sinápticos (GIOVANNITI *et al.*; 2015). Yamashita e colaboradores (2000), ao avaliarem medetomidina, detomidina e xilazina em cavalos, observaram que xilazina induziu menos hipertensão inicial com um mínimo aumento na RVS. Segundo estes autores, a xilazina possui uma afinidade parcial por receptores adrenérgicos α_1 nas artérias linguais de cães e possui um efeito antagonista em relação à vasoconstrição mediada por esses receptores. Clonidina, que possui menor seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ em relação à xilazina, tem uma ação antagonista mais potente comparada com esta. Assim, os autores sugeriram que agonistas adrenérgicos α_2 com menor seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ produzem efeitos antagonistas α_1 mais proeminentes (YAMASHITA *et al.*, 2000). Por outro lado, medetomidina e detomidina possuem aproximadamente 100 vezes mais afinidade por todos os subtipos farmacológicos de RA α_2 que a xilazina, incluindo o receptor adrenérgico α_{2B} localizado na musculatura vascular lisa (SCHWARTZ & CLARK, 1998). No estudo de Yamashita (2000) medetomidina (10 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ IV) produziu aumento da RVS e da PAM de forma constante, sem a observação da fase hipotensiva. Devido ao fato que a dose de dexmedetomidina de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ é equivalente à dose de 7 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de medetomidina (BETTSCHEART WOLFNSBERGER *et al.*, 2005; RAINHEM *et al.*, 2014; REZENDE *et al.*, 2015), que a dexmedetomidina possui alta seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ e que a dose em *bolus* de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ IV no presente estudo causou aumento significativo da RVS e da PAM sem afetar o IC de maneira significativa, pode-se sugerir que uma dose maior de infusão poderia ter mantido o aumento da RVS e da PA.

Surpreendentemente, a dexmedetomidina não causou impacto significativo adicional no IC e no IS em comparação com isoflurano em alta concentração. A redução não significativa do IC aos 45 minutos de infusão da dexmedetomidina em relação ao período de hipotensão foi resultado da redução da FC, em ambos grupos. Esses dados são semelhantes ao estudo de Marcilla e colaboradores (2010) que observaram queda não significativa do IC (<10%) em relação ao tempo basal em pôneis recebendo

dexmedetomidina à 1 e 1,75 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ sob FE'_{ISO} de 1,5%. No entanto, no estudo de Marcilla não foi utilizada uma dose de *bolus* imediatamente antes da infusão, mas somente dexmedetomidina na medicação pré-anestésica 45 minutos antes do início da infusão. Nossos dados contrastam com estudos prévios que utilizaram delineamento semelhante. Lin e colaboradores (2008), ao avaliarem a dose de 1,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ após *bolus* de 1,2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ em cães anestesiados com FE'_{ISO} de 1,85% (1,5 CAM), observaram queda de 30% do DC em relação ao tempo basal. Wolfensberger e colaboradores (2005) observaram redução do IC de 30% e do IS de 24% após 10 minutos do *bolus* de 3,5 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de dexmedetomidina em pôneis. É possível que a diminuição significativa da RVS e não significativa da RVP ocorrida no tempo DEX45 tenha contribuído para a diminuição do impacto da dexmedetomidina em infusão contínua sobre o VS.

Agonistas de $\text{RA}\alpha_2$ tem demonstrado causar aumento na resistência vascular pulmonar (RVP), além de aumento na PMAP, POAP e PVC (YAMASHITA *et al.*, 2000). O aumento da PVC observado nos tempos DEX10 e DEX45 em ambos grupos em comparação aos tempos basal e hipotensão (ISO2,6%) pode refletir um aumento na pré-carga induzida por um aumento inicial no retorno venoso consequente à vasoconstrição periférica (venoconstrição) (YAMASHITA *et al.*, 2000). De forma semelhante, a POAP se elevou nos tempos subsequentes à hipotensão, de modo não significativo, provavelmente como resposta ao aumento da pré-carga induzida pela venoconstrição, já que a POAP reflete a pressão atrial esquerda. No presente estudo, quando avaliada no tempo DEX45, o IRVP não apresentou diferença estatística significativa para o tempo basal. A explicação para esse fato, no entanto, pode estar no “delta P” (ΔP). O IRVP é calculado pela fórmula: $\Delta\text{P}/\text{IC}$. O delta P é definido como a diferença entre a PMAP e a pressão atrial esquerda, a qual pode ser estimada pela POAP: $\text{P}=\text{PMAP}-\text{POAP}$ (RIGATTO, 1976). Embora a PMAP em DEX45 tenha se elevado em relação ao tempo basal de modo não estatisticamente significativo, houve elevação média maior na POAP, de forma que o valor do ΔP diminuiu. Em outras palavras, para cada unidade de elevação na PMAP, houve uma elevação proporcionalmente maior na POAP. O aumento na POAP representa um aumento na pré-carga do ventrículo esquerdo. Segundo a lei de Starling, a elevação da pré-carga em corações saudáveis resulta em elevação no volume sistólico (CUNNINGHAM, 2002). No entanto, havendo incapacidade do ventrículo esquerdo em ejetar o volume diastólico final aumentado, pode ocorrer congestão e hipertensão pulmonar. A redução do IC induzido no tempo hipotensão e mantido durante a infusão de dexmedetomidina pode ter impedido que o volume sistólico aumentasse proporcionalmente em resposta ao aumento na POAP. Esse mecanismo pode ter sido o responsável pela elevação na pressão da artéria pulmonar sem que tenha havido elevação no IC ou na RVP.

No presente estudo, apesar da redução significativa da FC, principalmente no tempo DEX45, nenhuma bradiarritmia foi observada com o uso de dexmedetomidina. Estudos prévios mostram que a dexmedetomidina não alterou ou reduziu o consumo de oxigênio pelo miocárdio ($\dot{M}V_{O_2}$) (LAWRENCE *et al.*, 1996a) e não teve efeito inotrópico negativo sobre a contratilidade (SCHMELING *et al.*, 1991). Em nosso estudo, dexmedetomidina em infusão contínua causou redução global no $\dot{M}V_{O_2}$ como indicado pela redução no produto pressão-frequência (PPF) (WILKINSON *et al.*, 1979). Esta variável foi formulada por Rhode em 1912 como um produto da FC pela PAS, ambos parâmetros de mais fácil medição clínica, e demonstrou alta correlação com o $\dot{M}V_{O_2}$ avaliado de forma direta e invasiva. Diversos estudos têm utilizado e avaliado a PPF como índice de demanda de oxigênio pelo miocárdio. Baller e colaboradores (1980) observaram uma correlação de $r = 0,915$ entre o PPF e o $\dot{M}V_{O_2}$ avaliado de forma direta pela diferença de oxigênio arteriovenoso coronariano no homem. Também Kahles e colaboradores (1989), ao avaliarem 28 pacientes com diferentes doenças cardíacas, identificaram uma correlação de $r = 0,908$ do PPF com o $\dot{M}V_{O_2}$ em situações de inotropismo normal ou reduzido e uma correlação de $r = 0,933$ em situações de estimulação inotrópica positiva moderada nesses pacientes.

A avaliação da Pa_{O_2} após 45 minutos da infusão de dexmedetomidina evidenciou uma redução significativa desta variável que não foi relacionada à baixa Fi_{O_2} , em vista da utilização de oxigênio à 100%, à hipoventilação, pela utilização de ventilação mecânica com manutenção dos valores de V_T , \dot{V}_E e Pa_{CO_2} , e nem à presença de \dot{Q}_s/\dot{Q}_t , visto que as médias dessa variável após 45 minutos de infusão de dexmedetomidina não foram diferentes das basais. A provável causa principal da redução da Pa_{O_2} foi o aumento significativo do V_D/V_T (aumento da relação \dot{V}/\dot{Q}) pela redução da perfusão sanguínea pulmonar (MOENS, 2013). Neste caso, a redução do IC e das PAs resulta em fluxo diminuído aos tecidos, o que favorece a redução da remoção do dióxido de carbono (C_{O_2}) tecidual, resultando em hipercapnia leve concomitante à redução da Pa_{O_2} tecidual (GUYTON, 2006). Além disso, o fluxo sanguíneo pulmonar, que também estará diminuído, resulta em redução da excreção pulmonar do C_{O_2} , com decremento dos níveis de PET_{CO_2} não correlacionado com os níveis da Pa_{CO_2} (DUBIN *et al.*, 1990). O DC reduzido resulta em menor fluxo sanguíneo para áreas pulmonares com alto \dot{V}/\dot{Q} , gerando ainda mais desajustes neste relação (DAY *et al.*, 1995). Como a capacidade de transporte do sangue para o C_{O_2} é três vezes maior que a do oxigênio, a hipercapnia tecidual resultante é muito menor que a hipóxia tecidual (GUYTON, 2006). No presente estudo, o V_D/V_T sofreu incremento de 56% no grupo DD ($p=0,008$) e 87% no grupo DL ($p<0,0001$) em relação ao tempo basal. Outra possível hipótese do aumento do V_D/V_T é atribuída à associação da redução da pressão na circulação pulmonar - observada neste estudo pela

redução não significativa do IRVP – ao aumento da pressão extramural induzida pela pressão positiva da ventilação mecânica, levando a colapsos vasculares heterogêneos (GERST *et al.*, 1959).

Associado à redução da P_{aO_2} , neste estudo e em outros (LIN *et al.*, 2008; PASCOE, 2015) a redução no IC, em relação ao tempo basal, contribuiu para uma redução significativa no \dot{D}_{O_2I} . De acordo com o princípio de Fick, uma redução na \dot{D}_{O_2} é compensada por um aumento na $C(a-\bar{v})_{O_2}$ a fim de suprir a demanda de oxigênio tecidual e, conseqüentemente, a \dot{V}_{O_2} permanece relativamente constante. Entretanto, uma vez que a \dot{D}_{O_2} reduz abaixo de um nível crítico ($\dot{D}_{O_{2crit}}$), a $C(a-\bar{v})_{O_2}$ não pode mais aumentar para compensar a redução da \dot{D}_{O_2} . Como consequência, a \dot{V}_{O_2} reduz e se torna diretamente dependente da \dot{D}_{O_2} e as células passam a produzir energia a partir do metabolismo anaeróbico. Isto é manifestado por um aumento no lactato, pelo aumento ainda maior da $C(a-\bar{v})_{O_2}$ e déficit de base e redução na $S\bar{v}_{O_2}$ (JOHNSON, 2004). A $\dot{D}_{O_{2crit}}$ em cães saudáveis foi de aproximadamente 5-7 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ (MUIR, 2015). A $\dot{D}_{O_{2crit}}$ não foi objeto de avaliação neste estudo, mas os valores no tempo DEX45 foram de aproximadamente 5,54 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ no grupo DD e de 4,95 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ no grupo DL, demonstrando que a associação de detomidina, dexmedetomidina e isoflurano em alta dose pode causar um impacto bastante significativo nas variáveis de oxigenação. No presente estudo, apesar de não estatisticamente significativa, a redução do \dot{V}_{O_2I} no grupo DD foi de 30% (p=0,09) em relação ao tempo basal, ao passo que no grupo DL foi de 11% (p=0,103). Risberg e colaboradores (2015), ao compararem dexmedetomidina (IsoDex - 8 µg.Kg⁻¹ em *bolus* seguido por 1,75 µg.Kg⁻¹.hr⁻¹) em FE_{ISO} de 1,1% contra salina em FE_{ISO} 1,7% (IsoNaCl) em cavalos, observaram redução significativa da \dot{D}_{O_2} no grupo IsoDex por conta da redução também significativa do IC. Entretanto, de forma contrária ao presente estudo, a \dot{D}_{O_2} manteve o suprimento de oxigênio suficiente visto que não foram observadas diferenças na \dot{V}_{O_2} , tampouco aumento na produção de lactato entre os grupos.

A O_2ER_{crit} em cães esplenectomizados e submetidos à hemorragia progressiva foi de 65%, enquanto quando submetidos à anestesia inalatória com isoflurano (0,7 CAM) foi de 44,3%, demonstrando que os efeitos do isoflurano sobre a $\dot{D}_{O_{2crit}}$ são resultado do seu efeito sobre a diminuição da RVS, neste caso aumentando o fluxo de sangue para regiões que, em situações de baixo \dot{D}_{O_2} , teriam seu fluxo sanguíneo limitado (regiões com demanda metabólica baixa) (VAN DER LINDEN *et al.*, 1991). Assim, é possível que a utilização da alta dose de isoflurano associado ao efeito simpaticolítico tardio dos agonistas de RA α_2 resultando em vasodilatação sistêmica – observada em DEX45 - possam ter diminuído a O_2ER_{crit} causando aumento do $\dot{D}_{O_{2crit}}$ de forma precoce. De forma oposta, o uso de drogas vasoconstritoras, como os agonistas adrenérgicos α_1 , aumentam a O_2ER_{crit} pelo aumento da

RVS que limita o fluxo sanguíneo para regiões de baixa demanda metabólica (MAGINNISS *et al.*, 1994), redistribuindo o IC de modo a manter suficiente perfusão de órgãos. Tal efeito foi relatado por Lawrence e colaboradores (1996b) que mensuraram a perfusão de órgãos com uso de injeção de microesferas após a administração de $10 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ IV de dexmedetomidina em cães e observaram manutenção da perfusão em órgãos vitais, redução da perfusão em órgãos menos vitais e manutenção ou redução do lactato arterial, obstante aumento significativo da RVS.

Com exceção do aumento no déficit de base, todas as outras alterações descritas por Johnson (2004) ocorreram no presente estudo. O lactato sofreu incremento significativo no grupo DD de 21% ($p < 0,0001$) e de 30% ($p = 0,003$) no grupo DL, em relação ao tempo basal, enquanto a \bar{Sv}_{O_2} reduziu 11% ($p = 0,07$) no grupo DD e 14% ($p < 0,0001$) no grupo DL, em relação ao tempo basal. No grupo DL o \dot{D}_{O_2I} teve uma queda significativa também pela redução no Ca_{O_2} que, por sua vez, está intimamente relacionada a redução significativa da Hb que ocorreu de forma mais expressiva neste grupo. Ainda que os tratamentos não tenham sido diferentes até a coleta de dados em DEX45, respostas individuais em um estudo com baixo número de animais pode resultar em redução de homogeneidade dos resultados. A redução significativa da Hb no grupo DL no tempo DEX45, na ordem de 11% em relação ao basal, embora não tenha sido significativa em relação ao grupo DD no mesmo tempo, resultou na redução também significativa de todas as demais variáveis de oxigenação (Ca_{O_2} , \bar{Cv}_{O_2}) e no aumento da O_2ER ($p < 0,0001$), em relação ao tempo basal, visto que a redução das concentrações de Hb causa aumento da extração de oxigênio a fim de manter a demanda tecidual (MUIR, 2015). No entanto, a Sa_{O_2} sempre permaneceu acima do que é considerado hipoxemia ($Sa_{O_2} < 92\%$), em ambos grupos no tempo DEX45.

Nos estudos de Lin *et al.* (2008) e Pascoe (2015) foi observado aumento significativo, mas relativamente pequeno do Ht e da Hb durante a infusão de dexmedetomidina o que, segundo Pascoe, pode estar relacionado à liberação de eritrócitos a partir do baço (efeito agonista α) ou à perda de volume circulatório associado com a diurese causada pelos agonistas de $RA\alpha_2$. No presente estudo, no entanto, observamos uma redução significativa da Hb em relação ao período pré-experimental (Tab. 5). Esse achado muito provavelmente está relacionado ao uso da detomidina como agente pré-anestésico e, embora sua duração de ação seja de aproximadamente 60 minutos com a dose empregada ($0,01 \text{ mg.Kg}^{-1}$, IV), não podemos descartar que o sequestro esplênico acarretado pelos agonistas de $RA\alpha_2$ possa ter perdurado até o momento da avaliação do tempo DEX45, que ocorreu cerca de 150 minutos após a administração da detomidina. A redução significativa do Ht sobre o tempo corrobora com evidências clínicas que os agonistas de $RA\alpha_2$ tendem a causar relaxamento da cápsula esplênica, produzindo esplenomegalia e sequestro

eritrocitário (SERPA *et al.*, 2015). Kullmann e colaboradores (2014) avaliaram os efeitos da xilazina, romifidina e detomidina nas variáveis hematológicas, bioquímicas e na espessura do baço avaliada por US em cavalos hípidos e observaram queda persistente de 20,9% do hematócrito com uso da detomidina na mesma dose utilizada no presente estudo (0,01 mg.Kg⁻¹, IV). Os valores do Ht apresentaram uma redução máxima aos 75 minutos e não retornaram ao valor basal mesmo após 300 minutos da administração IV de detomidina. Além disso, a espessura do baço aumentou pela avaliação ultrassonográfica, inferindo esplenomegalia. De forma semelhante, a média percentual de redução da Hb no presente estudo foi de 28% para o grupo DD e de 29% para o grupo DL quando comparadas às médias do tempo basal com o tempo pré-experimental (Tab. 5).

Como anteriormente citado, Pascoe (2015) relacionou o incremento do Ht e da Hb com uso de dexmedetomidina em cães à liberação de eritrócitos a partir do baço (efeito agonista α de esplenocontração) ou à perda de volume circulatório associado com a diurese causada pelos agonistas RA α_2 . De forma distinta, o presente estudo utilizou detomidina como agente pré-anestésico e os efeitos de ambas drogas podem ter sido sinérgicos ou aditivos no efeito de sequestro esplênico (KULLMANN *et al.*, 2014). Embora o uso de dexmedetomidina não tenha modificado o tamanho esplênico avaliado por tomografia computadorizada em cães e xilazina tenha até mesmo causado redução do peso esplênico após administração IV na mesma espécie (HUBBEL & MUIR, 1982), variação entre espécies ou diferenças na inervação adrenérgica esplênica, especificamente relacionadas à localização pré ou pós-sináptica de receptores agonistas α , podem explicar essas diferenças (BALDO *et al.*, 2012). O baço equino é capaz de manter 1/3 do volume de eritrócitos circulantes, que são liberados sob contração esplênica em resposta à descarga simpática com estresse ou exercício (TORTEN & SCHALM, 1964). Como demonstrado por Kullmann e colaboradores (2014), a redução no tônus simpático após sedação com detomidina foi seguida por aumento da espessura do baço avaliado por ultrassonografia sobre o tempo com concomitante redução do Ht, sugerindo sequestro esplênico de eritrócitos. Embora a associação de espessura, volume ou peso esplênicos não tenham sido objeto de avaliação no presente estudo, o efeito de sequestro esplênico pode ser fortemente sugerido como o responsável pela redução da Hb, em ambos grupos.

Além do sequestro esplênico, provável deslocamento de fluido para dentro do espaço intravascular com uso de xilazina, detomidina e romifidina foi sugerido por Kullmann e colaboradores (2014) pela observação da redução de 10,3% de sólidos totais e da pressão oncótica após a administração dessas drogas no cavalo. Os autores relacionaram tal efeito ao pequeno aumento da osmolalidade do plasma e este, por sua vez, ao aumento da concentração de glicose plasmática. Agonistas de RA α_2 tem demonstrado

umentar as concentrações sanguíneas de glicose em muitas espécies, pela inibição da liberação de insulina a partir do pâncreas (MARCILLA *et al.*, 2014; SERPA *et al.*, 2015) e atribuído principalmente a seus efeitos nos $RA\alpha_{2A}$ localizados nas células pancreáticas β (REZENDE *et al.*, 2015). Em um estudo que avaliou detomidina na dose de $0,03 \text{ mg.Kg}^{-1}$ IV no cavalo, Heather e colaboradores (2012) observaram aumento máximo na concentração plasmática da glicose de 50% em relação ao tempo basal e a hiperglicemia perdurou por cerca de 3 horas após a administração. No estudo de Heather (2012), obstante a concentração plasmática máxima de detomidina no cavalo ter sido atingida após 5 minutos da administração IV, o pico da concentração plasmática de glicose ocorreu somente após 30 minutos, sugerindo que esta diferença de tempo possa ocorrer por conta do tempo que leva para a insulina já previamente existente no plasma ser depletada (HEATHER *et al.*, 2012). Apesar de não ter sido avaliada no período pré-detomidina, a glicemia normal de cavalos varia de 81 mg.dL^{-1} (LUMSDEN, ROWE & MULLEN, 1980) e 111 mg.dL^{-1} (HACKETT & MCCUE, 2010) e os valores observados no tempo basal, quando dexmedetomidina ainda não havia sido administrada, foram superiores aos valores padrão da espécie. Após infusão de 45 minutos de dexmedetomidina (DEX45) foi observado um aumento estatisticamente significativo da glicemia, da ordem de 31% no grupo DD ($p < 0,0001$) e de 32% no grupo DL ($p = 0,02$). Rezende e colaboradores (2015) relataram um aumento de 20% em relação ao basal na concentração de glicose de cavalos que receberam $5 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$ de dexmedetomidina IV. O pico máximo de glicemia (134 mg.dL^{-1}) foi obtido aos 30 minutos da administração da dexmedetomidina.

Na segunda fase do experimento foram comparados dois inotrópicos com objetivo de compensar a depressão cardíaca induzida pelo isoflurano associado à infusão contínua de dexmedetomidina. Em cavalos conscientes, o IC é em torno de $70 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (STEFFEY *et al.*, 1987; MIZUNO *et al.*, 1994) e, sob condições laboratoriais, o IC reduziu a 25% do normal em cavalos ventilados sob anestesia com isoflurano com concentrações mais altas (STEFFEY & HOWLAND, 1980). Neste estudo, o IC no tempo basal foi de aproximadamente $66,75 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no grupo DD e de $67,70 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no grupo DL, valores muito próximos do normal para o cavalo consciente. Após queda de aproximadamente 25% em ambos grupos no tempo hipotensão (ISO2,6%) e de cerca de 29% em ambos grupos após 45 minutos de infusão de dexmedetomidina, em relação ao basal, a administração de dobutamina promoveu aumento significativo do IC, principalmente após infusão de 45 minutos ($70,27 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), sendo a média no tempo INOT45 inclusive superior, mas sem diferença significativa, à média do tempo basal. A levosimendana, da mesma forma, promoveu aumento do IC após *bolus* de $12 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$ e após a infusão de $0,2 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em relação a todos os demais tempos ($62,93$ e $63,55 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, respectivamente). Não

ocorreram diferenças significativas neste índice entre os dois grupos. O aumento do IC induzido por ambos inotrópicos foi resultado do aumento significativo do IS com diferença não significativa nos tempos em que cada fármaco produziu tal efeito com maior intensidade: dobutamina elevou o IS de modo mais intenso aos 45 minutos de infusão, ao passo que levosimendana o fez com maior intensidade após os 10 minutos do *bolus* inicial. Tal efeito pode ter ocorrido pelo pico de ação da dobutamina ser de 10 a 20 minutos (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). Ambos fármacos promoveram aumento da FC, sendo que no grupo DD a maior elevação observada no tempo INOT45 não foi estatisticamente significativa em relação aos demais tempos do grupo; já a elevação da FC produzida pela levosimendana foi superior estatisticamente aos demais tempos, com exceção do tempo basal e do tempo RECUP. O aumento da FC e do VS produzido pela dobutamina aos 45 minutos da infusão resultaram no maior valor de IC observado neste grupo em relação aos demais tempos, com diferença significativa para todos tratamentos, com exceção do tempo basal. Apesar de ter havido redução não significativa do IS entre os tempos INOT10 e INOT45 no grupo DL ($p=0,149$), o IC se manteve pela elevação de 10% da FC no tempo INOT45 em relação à INOT10 ($p=0,009$). No presente estudo, a PVC, que reflete retorno venoso (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2008), aumentou após 10 minutos de infusão de dobutamina e reduziu após 10 minutos de levosimendana, sendo as médias entre os grupos diferentes no tempo INOT10 ($p=0,025$). O IRVS, que reflete a pós-carga (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2008), se elevou significativamente dentro do grupo DD no tempo INOT10 e foi superior em relação ao mesmo tempo no grupo DL ($p=0,034$). Estes achados sugerem que a dobutamina, após 10 minutos de infusão, aumentou o IS pela elevação da PVC e pelo aumento da contratilidade (SCHAUVLIEGE *et al.*, 2008), ao passo que a levosimendana o fez pela diminuição da RVS e pelo aumento da contratilidade (KIVIKKO, 2005).

As PAs observadas com a infusão de dobutamina ($2 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) foram estatisticamente superiores a todos os demais tempos no grupo DD, com observação do maior valor de PAS após 45 minutos de infusão. De modo oposto, as PAs observadas com uso de levosimendana foram estatisticamente não diferentes dos tempos hipotensão e DEX45, ao passo que foram significativamente inferiores às médias observadas nos tempos basal e DEX10. Ainda no grupo DL, as PAs do tempo INOT10 não foram significativamente diferentes do tempo DEX45, mas as médias observadas no tempo INOT45 foram, demonstrando que ocorreu queda ainda maior das PAs após infusão de 45 minutos da levosimendana. Além disso, as PAs observadas no grupo DL foram estatisticamente inferiores às PAs observadas no grupo DD, em todos os tempos (PAM $p=0,002$ e $0,001$; PAS $p<0,0001$ e $p<0,0001$; PAD $p=0,029$ e $p=0,016$ para INOT10 e INOT45, respectivamente). A mesma tendência foi observada na PMAP, na POAP e na PVC, as quais foram

significativamente superiores no grupo DD em relação ao grupo DL, nos tempos INOT10 e INOT45. Tendo em vista a manutenção dos valores de IC em ambos grupos durante o tempo INOT10, fica evidente que as variações das PAs observadas neste tempo foram resultado das variações no IRVS, com vasodilatação sendo observada no grupo levosimendana e vasoconstrição sendo observada no grupo DD. A RVS se elevou 25% no grupo DD em relação ao tempo DEX45 ($p < 0,0001$), mas não ocorreu diferença entre INOT10 e o tempo hipotensão ($p = 0,969$), ao passo que, no grupo DL, a RVS reduziu 24% no tempo INOT10 em relação ao tempo DEX45 ($p < 0,007$), e ocorreu diferença significativa entre INOT10 e o tempo hipotensão ($p = 0,026$).

Os resultados hemodinâmicos observados no tempo INOT10 demonstram claramente um perfil de inotropismo semelhante entre os dois fármacos, mas com efeitos opostos na RVS, num contexto de prévia vasodilatação e depressão miocárdica. A dobutamina possui atividade inotrópica positiva aumentando o IC e o IS e restaurando as PAs em equinos hipotensos submetidos à anestesia com isoflurano (MIZUNO *et al.*, 1994; WAGNER, 2000; VALVERDE *et al.*, 2006; CRAIG *et al.*, 2007; VRIES *et al.*, 2009). No entanto, os efeitos sobre a FC são variáveis. Alguns autores relataram, com uso de $10 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, arritmias ventriculares e taquicardia (LEE *et al.*, 1998; CRAIG *et al.*, 2007), enquanto outros não observaram diferenças significativas em relação ao tempo basal (SWANSON *et al.*, 1985). Essas diferenças podem ocorrer pelas variações no *status* de saúde pré-anestésico dos cavalos envolvidos nos diferentes estudos (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013), pois segundo Dugdale e colaboradores (2007), administração de dobutamina em cavalos com cólica – e que já se apresentam hipovolêmicos e com FC elevada – possuem maior probabilidade de desencadear taquiarritmias, mesmo em taxas de infusão baixas.

No presente estudo não foram observadas bradiarritmias nem taquiarritmias e o aumento na FC observado principalmente após 45 minutos de infusão de dobutamina foi de 12% em relação ao tempo basal e de 6% em relação ao tempo hipotensão, sem diferença estatística significativa. A elevação da FC produzida pela levosimendana ocorreu provavelmente como uma resposta compensatória à vasodilatação, visto que em pacientes sob levosimendana e norepinefrina não ocorreu alteração significativa das PAs e da FC (BERRY *et al.*, 2013). Embora a FC seja um determinante importante do IC, elevações muito grandes dessa variável podem aumentar o $\dot{M}\dot{V}_{\text{O}_2}$ e encurtar o tempo diastólico. Dado que 80% do fluxo sanguíneo coronariano ocorre durante a diástole, taquicardia pode comprometer a entrega de oxigênio ao miocárdio, resultando em contratilidade miocárdica reduzida ou arritmias (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013), efeito que provavelmente não ocorreu no presente estudo dado o aumento significativo do IC, em ambos grupos, e a manutenção dos valores de FC dentro da referência normal para a espécie (35 a 45 bpm.min

1) (MUIR, 2015).

A administração de $2,5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de dobutamina em potros hipotensos pelo isoflurano (1,7%) não acarretou aumento da FC, mas elevou significativamente o IC em 40%, em relação ao basal (CRAIG *et al.*, 2007). Neste mesmo estudo, Craig e colaboradores (2007) observaram redução da RVS de cerca de 34% em relação ao basal, mas com elevação da PAM como resultado do aumento significativo do IC e da PVC. A redução da RVS foi atribuída à atividade agonista em receptores adrenérgicos β_2 (isômero(+)) e ocorreu a despeito da atividade agonista adrenérgica α_1 . A dobutamina é uma catecolamina sintética que possui atividade agonista predominantemente em receptor β_1 (inotropismo e cronotropismo positivo), mas que quando utilizada em doses maiores pode produzir efeitos adicionais β_2 (vasodilatação muscular periférica) (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). Ela também possui grande afinidade e efeito agonista em receptores α_1 como descrito por Williams e Bishop (1981). No entanto, dobutamina vem sendo rotulada erroneamente como “agonista adrenérgico β_1 seletiva” (WALDECK, 2011). Apesar de a dobutamina ser comercializada numa mistura racêmica, estudos *in vitro* e *in vivo* dos seus estereoisômeros demonstraram que o isômero (-) possui potente atividade vasopressora mediada predominantemente via $\text{RA}\alpha_1$ vasculares pós-sinápticos e que o pré-tratamento com propranolol potenciou significativamente este efeito, indicando que este isômero também possui atividade agonista β a qual parcialmente se opõe à resposta vasopressora mediada por $\text{RA}\alpha_1$. De forma contrária, o isômero (+) demonstrou efeito vasopressor extremamente fraco mediado via $\text{RA}\alpha_1$ e foi potenciado pelo pré-tratamento com propranolol. Ambos estereoisômeros da dobutamina eliciaram efeitos depressores no tônus vascular mediado via $\text{RA}\beta_2$, sendo o efeito do isômero (+) maior. Por fim, também foi observada seletividade do isômero (+) para $\text{RA}\beta_1$ (RUFFOLO *et al.*, 1981; RUFFOLO *et al.*, 1982; VRIES *et al.*, 2009).

Embora a PA usualmente se eleve com o uso de dobutamina em cavalos adultos, os seus efeitos sobre a RVS são variáveis (CRAIG *et al.*, 2007; SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). É provável que os efeitos cardiovasculares complexos da dobutamina racêmica usada clinicamente resultem da soma dos efeitos adrenérgicos α e β únicos dos estereoisômeros individuais. Assim, obstante a observação de efeito inotrópico, a falta de um efeito previsível da dobutamina sobre a RVS pode decorrer da habilidade dos estereoisômeros individuais que constituem a mistura racêmica de compensar os efeitos vasculares um do outro por antagonismo fisiológico e farmacológico (RUFFALO *et al.*, 1982). No presente estudo, um aumento significativo da RVS foi observado no tempo INOT10 e resultou, somado ao aumento do IC e da PVC, em incremento significativo nas PAs. Vries e colaboradores (2009) observaram aumento significativo das PAs sem um concomitante aumento (significativo) do IC em cavalos submetidos à anestesia com isoflurano e sob

dobutamina à $1 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Os autores atribuíram o incremento nas PAs à vasoconstrição periférica (efeito adrenérgico predominantemente α_1). No presente estudo, portanto, o aumento significativo das PAs no tempo INOT10 pode ser atribuído a ambos efeitos adrenérgicos em receptores α_1 e β . É possível sugerir que, sendo necessárias doses mais altas de dobutamina para se ativar $\text{RA}\beta_2$ (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013), as doses mais baixas tenham maior probabilidade de causar efeito vasoconstritor, como observado no presente estudo e no estudo de Vries e colaboradores (2009). Embora o aumento da RVS tenha sido observado após 10 minutos da administração de dobutamina, aos 45 minutos o IRVS reduziu de forma não significativa em relação ao tempo INOT10, sugerindo que o efeito α_1 possa ter sido suplantado pela ativação dos receptores adrenérgicos β_2 (CRAIG *et al.*, 2007). Da mesma forma, o aumento significativo das PAs no tempo INOT45 no grupo DD decorreu do aumento também significativo do IC consequente aos aumentos na FC e no IS, mas não do IRVS.

Apesar dos efeitos sobre o coração terem sido semelhantes com ambos inotrópicos, efeitos opostos nas pressões vasculares foram observados no presente estudo. Além das PAs e do IRVS, levosimendana causou redução significativa da PMAP, do IRVP e da PVC, dentro do grupo e em comparação com a dobutamina nos tempos INOT10 e INOT45. A POAP não foi diferente entre os grupos na administração de inotrópicos, e reduziu significativamente dentro do grupo DL apenas no tempo INOT45. Tais resultados confirmam os efeitos vasodilatadores da levosimendana no homem e em animais experimentais (NIEMINEN *et al.*, 2000; FOLLATH *et al.*, 2002; FAIVRE *et al.*, 2005; MICHAELS *et al.*, 2005; MORELLI *et al.*, 2005; DUBIN *et al.*, 2007; MORELLI *et al.*, 2010). O efeito vasodilatatório da levosimendana decorre da ativação dos canais sarcolemais de K^+ sensíveis ao ATP (K_{ATP}) de células da musculatura lisa vascular e ativação de canais de K_{ATP} na mitocôndria e sarcolema cardiovascular (NIEMINEN *et al.*, 2009; PAPP *et al.*, 2012). Sua principal vantagem sobre a dobutamina é o fato de induzir aumento no DC sem, no entanto, aumentar o $\text{M}\dot{\text{V}}_{\text{O}_2}$, além de promover a diminuição da pós-carga e não promover incremento significativo da FC (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). A diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo foi observada neste estudo pela diminuição do IRVS, enquanto a diminuição da pós-carga do ventrículo direito foi observada pela diminuição do IRVP.

Conforme anteriormente discutido, o produto pressão-frequência (PPF) é uma variável com alta correlação com o $\text{M}\dot{\text{V}}_{\text{O}_2}$ no homem (WILKINSON *et al.*, 1979) e a levosimendana causou redução significativa do PPF tanto em relação ao tempo basal dentro do grupo DL, quanto em relação ao uso da dobutamina no tempo INOT10 (43%, $p < 0,0001$) e no tempo INOT45 (61%, $p = 0,001$), corroborando com os resultados de Pagel e colaboradores (1996) que observaram redução significativa do PPF em cães sob

levosimendana e com o estudo de Michaels e colaboradores (2015) que, de forma invasiva, observaram aumento significativo do fluxo coronariano e vasodilatação coronariana e manutenção do PPF no homem. No entanto, dado que a fórmula do $PPF = PAS \times FC$, é esperado que, pelo seu efeito vasodilatador, a PAS reduza e, com a utilização da dobutamina, ela aumente. Além disso, os mecanismos de redução do $M\dot{V}_{O_2}$ da levosimendana parecem estar mais relacionados ao nível molecular via mecanismo de sensibilização de Ca^{+2} sem, no entanto, induzir aumento na concentração de Ca^{2+} intracitoplasmático (SZILÁGYI *et al.*, 2005; PARISSIS *et al.*, 2009). Dessa forma, obstante o grande número de estudos que relataram a manutenção ou até mesmo redução do $M\dot{V}_{O_2}$ pela levosimendana (PAGEL *et al.*, 1998; MICHAELS *et al.*, 2005; BANFOR *et al.*, 2008, NIEMIEN *et al.*, 2009), nós não pudemos avaliar esse efeito de modo direto. De qualquer modo, a dobutamina produz seu efeito inotrópico positivo pelo aumento da concentração de Ca^{+2} intracelular, razão pela qual têm sido atualmente denominada, juntamente com os inibidores da fosfodiesterase III e IV, de “mobilizadores de Ca^{+2} ” (POLLESELLO *et al.*, 2016). O aumento intracelular de Ca^{+2} pode induzir sobrecarga de Ca^{+2} e efeitos adversos subsequentes no ritmo cardíaco e no consumo de energia que podem se traduzir em risco aumentado de isquemia miocárdica e arritmias (PIERRAKOS *et al.*, 2014). Isso decorre do aumento no $M\dot{V}_{O_2}$ acarretado pela dobutamina devido à aumentada necessidade para re-internalização do Ca^{+2} durante a diástole (aumento de consumo de ATP pela SERCA) e pelo efeito cronotrópico positivo, além de o aumento do Ca^{+2} intracelular estar implicado com anormalidades diastólicas como relaxamento diastólico reduzido e arritmias ventriculares (POLLESELLO *et al.*, 2016).

No homem, levosimendana também induz vasodilatação em outros órgãos, incluindo mucosa gástrica, pulmões, intestino, fígado e medula renal. Como resultado, a perfusão de órgãos é incrementada a despeito de uma pequena redução na PAM (PIERRAKOS *et al.*, 2014). No presente estudo, no entanto, as PAs observadas com uso de levosimendana foram significativamente inferiores àquelas observadas no tempo basal do grupo DL e àquelas observadas durante a infusão de dobutamina. Uma das consequências da redução da PA é a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (GEOR, 2007). A concentração da creatinina sérica fornece um índice bruto da TFG no equino. Como ela é influenciada por poucas variáveis extra-renais e não é reabsorvida pelos túbulos renais, é um melhor índice da TFG que o nitrogênio uréico do sangue (BUN) (CLARK-PRICE & GRAUER, 2015). Azotemia é definida como um aumento na creatinina sérica, na concentração do BUN ou ambos e ela resultou, no presente estudo, da redução da TFG pela redução do IC e hipotensão, indicando inadequada perfusão periférica (LUNN, 2011). Atualmente, em Medicina Veterinária, não existem marcadores para definir ou estratificar as condições que constituem injúria aguda renal (LUNN, 2011) em equinos, mas, obstante o

incremento estatisticamente significativo da creatinina nos tempos DEX45 e INOT45 no grupo DL (25%, $p < 0,0001$; 35%, $p < 0,0001$) e no tempo DEX45 (18%, $p < 0,0001$) no grupo DD (ambos em relação ao basal), em nenhum momento os valores de creatinina foram superiores ao considerado normal para a espécie (0,9-1,9 mg.dL⁻¹) (FIELDING, 2015). Infusão de dobutamina resultou em retorno do valor da creatinina no tempo INOT45 para uma média estatisticamente não diferente da basal ($p = 0,188$).

A perfusão tecidual é dependente do DC, do tônus pré-capilar arteriolar e da pressão vascular transmural. A pressão vascular transmural, por sua vez, é a força que mantém a patência dos vasos e representa a diferença entre as pressões intra e extravasculares, de modo que ela é altamente influenciada pela PA e se torna, com grande probabilidade, insuficiente em tecidos submetidos a altas pressões extravasculares, como ocorre nos membros dependentes no equino em decúbito (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). Demonstrando a baixa correlação previamente observada entre IC e PA por Valverde e colaboradores (2006) o IC, no estudo em tela, foi mantido com o uso dos dois inotrópicos, com efeitos opostos sobre a PA. É possível, no entanto que mesmo tendo produzido redução significativa das PAs, a levosimendana possa não ter acarretado diminuição da perfusão periférica, visto que Raisis e colaboradores (2000), ao compararem os efeitos hemodinâmicos de 1,2 CAM de isoflurano *versus* 1,2 CAM de halotano em cavalos, observaram que isoflurano promoveu maior hipotensão (definida como PAM < 70 mmHg) que o halotano, mas que o DC e o fluxo sanguíneo femoral foram superiores com isoflurano. Os autores sugeriram que o DC possui um maior efeito no fluxo sanguíneo muscular do que a PA de modo que, ao preservar o DC em relação ao halotano, este agente pode sustentar o fluxo sanguíneo muscular em PAs relativamente baixas, explicando em parte, o motivo pelo qual a incidência de miopatia pós-anestésica é menor em cavalos hipotensos anestesiados com isoflurano (RAISIS *et al.*, 2005). Entretanto, a perfusão muscular permanece a ser avaliada.

Associada à melhor performance miocárdica, levosimendana melhorou o fluxo sanguíneo em vários tecidos com concomitante incremento na \dot{D}_{O_2} (FRIES *et al.*, 2008) e tem sido avaliado para este fim em pacientes sépticos (GARCIA-SEPTIEN *et al.*, 2010). Nestes, apesar de ressuscitação bem sucedida com administração de fluidos e vasopressores, o desenvolvimento de disfunção orgânica levando à morte é frequente. A formação de desvios (*shunts*) na microcirculação (choque distributivo) é o fator responsável pela hipóxia tecidual e a terapia vasodilatatória tem sido proposta para o choque séptico, mesmo no contexto de redução global do tônus vascular (GARCIA-SEPTIEN *et al.*, 2010). A partir de um ponto de vista fisiopatológico, a deterioração da circulação esplâncnica é implicada como um evento desfavorável na septicemia. Segundo Valverde e colaboradores (2006), a

circulação esplâncnica possui um $\dot{D}_{O_{2crit}}$ mais alto que outros órgãos, dessa forma sendo altamente susceptível a reduções na perfusão e na oxigenação. Hipoperfusão intestinal pode induzir à acidose da mucosa com um aumento na permeabilidade da mucosa intestinal, com subsequente translocação de endotoxinas e bactérias para a circulação portal e tecido linfático. Translocação bacteriana tem sido sugerido ser o maior componente no desenvolvimento de disfunção orgânica por induzir mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio (OLDNER *et al.*, 2001). Tais mecanismos têm sido implicados na patogênese da síndrome cólica em equinos (MARAÑÓN *et al.*, 2009). Neste contexto, levosimendana também demonstrou aumentar seletivamente o fluxo sanguíneo regional na área esplâncnica em suínos submetidos a choque séptico (OLDNER *et al.*, 2001) e melhorou a oxigenação microvascular gástrica de cães saudáveis (SCHAWRTE *et al.*, 2005).

Independente da avaliação da perfusão tecidual, levosimendana manteve a PAM abaixo do valor crítico preconizado neste estudo para normotensão (PAM > 60 mmHg). Hipotensão é um dos efeitos colaterais mais frequentemente relacionados ao uso de levosimendana e sua incidência varia em torno de 5% no homem (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). No estudo LIDO (levosimendana *versus* dobutamina), que avaliou a eficácia e a segurança do uso de levosimendana *versus* dobutamina em 213 pacientes com redução severa do DC por insuficiência cardíaca crônica ou aguda descompensada, hipotensão foi relatada com maior frequência no grupo levosimendana em relação ao grupo dobutamina, no entanto, sem significado estatístico. Ademais, a maioria dos estudos que avaliaram o uso de levosimendana em pacientes sépticos, reconhecidamente pacientes vasodilatados (GARCIA-SEPTIEN *et al.*, 2010), têm associado agentes vasopressores como a norepinefrina ao levosimendana (CUNHA *et al.*, 2009; MORELLI *et al.*, 2010). Revisões de 2016 têm recomendado a não utilização de dose de *bolus* de levosimendana para pacientes com PAS < 100 mmHg (POLLESELLO *et al.*, 2016) ou até mesmo indicado o abandono do uso de *bolus* em qualquer situação (SCHEIDT *et al.*, 2016), com objetivo de reduzir a incidência de hipotensão. Além disso, em uma meta-análise de 2015, Zangrillo e colaboradores concluíram que levosimendana pode reduzir a mortalidade em uma população de pacientes com sepse severa e choque séptico quando comparado com terapia inotrópica convencional, mas o uso de levosimendana foi associado com menor nível de lactato no sangue e mais alto IC e requerimento de fluidoterapia quando comparado com controle, demonstrando a importância do aumento do volume intravascular nesses pacientes (BERRY *et al.*, 2013).

Todos esses fatores acima mencionados ajudam a explicar as limitações do presente estudo em relação à avaliação da levosimendana, mas sugerem novos caminhos para estudos futuros através da modificação do delineamento experimental. Dessa forma, o uso

de levosimendana associada a agentes com reconhecida ação vasopressora, como os agonistas de $RA\alpha_1$; a inclusão de fluidos IV e a monitorização da responsividade à fluidoterapia; a utilização de levosimendana sem *bolus* inicial e por um período maior de tempo; a avaliação da perfusão de órgãos como pele, músculo e área esplâncnica; e a avaliação direta e invasiva do $M\dot{V}_{O_2}$ poderiam demonstrar de uma forma mais clara o real benefício da levosimendana na medicina de equinos.

No tempo RECUP, no qual todas as infusões foram interrompidas, a FC e a POAP de ambos grupos se mantiveram, ao passo que o IC, o IS, a PAM, a PAD, a PAS e PPF reduziram e foram significativamente inferiores aos tempos INOT10 e INOT45, em ambos grupos. A PMAP, a PVC e o IRVS do tempo RECUP reduziram significativamente no grupo DD em relação aos tempos INOT10 e INOT45. Tais resultados foram esperados no grupo DD em vista da meia-vida plasmática da dobutamina ser de aproximadamente 2 a 3 minutos (SCHAUVLIEGE & GASTHUYS, 2013). No homem, a meia-vida da levosimendana é cerca de 1 hora, mesmo após infusão de 24 horas, sendo quase inteiramente metabolizada no fígado (PIERRAKOS *et al.*, 2014). Uma pequena parcela da levosimendana (5%) é transformada em um metabólito ativo (OR-1986) com efeitos similares à substância mãe e meia-vida de 60 a 80 horas (KIVIKKO *et al.*, 2002). Dessa forma, os efeitos da levosimendana no homem têm sido observados por até uma semana (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). Os nossos resultados indicam que, após 45 minutos sem infusão de levosimendana, os efeitos hemodinâmicos acarretados por esta não estavam mais presentes. É possível que o tempo de infusão tenha sido muito curto, visto que a maioria dos protocolos humanos utiliza a levosimendana em sistemas de rodízio em pacientes com ICC descompensada ou no período imediatamente pré-operatório de cirurgias cardíacas em infusão de 24 horas, embora muitos centros estejam a utilizando por um período mais curto de 6 horas (VON SCHEIDT *et al.*, 2016). No entanto, o efeito da levosimendana sobre as variáveis hemodinâmicas são claramente evidentes ao final dos primeiros 5 minutos de infusão contínua (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). Tempo mais curto de infusão da levosimendana tem sido usado em muitos estudos experimentais com animais por questões éticas e econômicas (OLDNER *et al.*, 2001; FAIVRE *et al.*, 2005; FRIES *et al.*, 2008). Além disso, é possível que o pônei não metabolize levosimendana da mesma forma que o homem, visto que parte do processo de metabolização da levosimendana no seu metabólito ativo OR-1986 depende da ação de bactérias intestinais que podem ser diferentes daquelas encontradas no equino (KIVIKKO *et al.*, 2002). A farmacocinética da levosimendana no cavalo ou no pônei permanece a ser avaliada.

Em relação às variáveis de oxigenação durante infusão de inotrópicos, foi observado um incremento significativo da Pa_{O_2} de 91% no grupo DD em relação ao tempo DEX45

($p=0,035$), ao passo que o efeito oposto ocorreu no grupo DL, com queda de 42% em relação ao tempo DEX45 ($p=0,016$). As médias de ambos grupos foram diferentes entre si ($p<0,0001$) sendo a Pa_{O_2} do grupo DD 3,22 vezes a do grupo DL. Conforme anteriormente discutido, baixa fração de oxigênio inspirado e hipoventilação provavelmente não foram os fatores preponderantes para as variações observadas na Pa_{O_2} após as infusões de inotrópicos. No entanto, as médias do \dot{Q}_s/\dot{Q}_t entre os dois grupos foram diferentes entre si no tempo INOT45 ($p=0,013$), e uma maior elevação nesta variável foi observada no grupo DL em relação ao DD, com significado estatístico (58%, $p=0,013$). Somado a isto, foram observados efeitos opostos entre os tempos DEX45 e INOT45 no V_D/V_T : enquanto no grupo DD ocorreu uma redução não significativa de 8%, no grupo DL ocorreu um aumento também não significativo da variável de 12%. Dessa forma, é possível que ambos fenômenos possam ter contribuído para a redução do valor da Pa_{O_2} observado no grupo DL. Ademais, o aumento do IRVP promovido pela dobutamina e a redução deste mesmo índice pela levosimendana podem ajudar a explicar o maior aumento do V_D/V_T observado no grupo DL, tendo em vista que, conforme anteriormente discutido, a associação da redução da pressão na circulação pulmonar com o aumento da pressão extramural acarretada pela pressão positiva da ventilação mecânica causa colapsos vasculares, diminuindo, portanto, o aporte sanguíneo pulmonar (GERST *et al.*, 1959).

Levosimendana reduz a POAP, a RVP, a PMAP e a PVC no homem (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005). Tais efeitos foram observados neste estudo e a redução significativa da RVP foi atribuída aos seus efeitos vasodilatadores. Isto pode ser de particular importância no presente estudo porque o reflexo de vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) (ie, vasoconstrição de vasos pulmonares em regiões hipóxicas do pulmão promovendo fluxo sanguíneo para regiões melhor ventiladas) (LOHSER, 2008) é mediado por canais inibitórios de K_{ATP} (OLDNER *et al.*, 2001). Como levosimendana ativa esses canais promovendo vasodilatação não somente vascular, mas de outros órgãos (PIERRAKOS *et al.*, 2014), a levosimendana pode ter inibido a resposta de VPH em um contexto de aumento substancial no \dot{Q}_s/\dot{Q}_t pulmonar (44% de elevação em relação à DEX45), causando redução bastante significativa da Pa_{O_2} . Tal efeito foi observado em um estudo experimental de choque séptico em suínos no qual foi observado um aumento inicial do \dot{Q}_s/\dot{Q}_t pulmonar associado à redução da RVP após administração de levosimendana (OLDNER *et al.*, 2001). Assim, embora os efeitos clássicos da levosimendana no homem não incluam a redução da Pa_{O_2} (KIVIKKO & LEHTONEN, 2005), em um contexto clínico de anestesia de equinos, onde a formação de áreas de atelectasia é frequente, a levosimendana pode induzir maiores prejuízos à oxigenação arterial. Apesar da redução significativa da Pa_{O_2} , a Sa_{O_2} permaneceu acima de 92% no tempo INOT45 no grupo DL e hipoxemia, definida como uma $Pa_{O_2} < 60$

mmHg, não foi observada.

De forma surpreendente, o Ca_{02} sofreu um aumento significativo após a administração de 45 minutos de dobutamina, resultando em uma média significativamente superior ao tempo basal e ao tempo DEX45 do grupo DD (35%, $p=0,105$; 44%, $p=0,006$, respectivamente) e ao tempo INOT45 do grupo DL (73%, $p=0,001$). Tal efeito foi atribuído, em menor proporção, às diferenças observadas na Pa_{02} ; no entanto, dado que o principal componente na fórmula do Ca_{02} é a saturação da Hb, fica evidente que a elevação da Hb no grupo DD, em relação ao tempo DEX45 no mesmo grupo (44%, $p=0,016$) e a diferença desta em relação ao tempo INOT45 do grupo DL (73%, $p=0,003$), tenha sido o fator responsável pelo aumento no Ca_{02} . A mais provável causa do aumento significativo da Hb no grupo DD é a ação da dobutamina sobre $RA\alpha_1$ na vasculatura esplênica, causando esplenocontração e liberação de eritrócitos para a circulação (HELLYER *et al.*, 1998). Em cavalos, não existem estudos descrevendo receptores α no leito vascular esplênico (SERPA *et al.*, 20105), embora Hardy e colaboradores (1994) observaram contração esplênica dose-dependente com uso de fenilefrina em cavalos, através da detecção das medidas ultrassonográficas da área e espessura esplênicas. Este resultado, concomitante ao aumento da RVS, reforça a ideia da ação adrenérgica em receptores α da dobutamina. Como a levosimendana não possui atividade simpática, este fármaco não produziu efeito capaz de contrabalançar os efeitos dos agonistas de $RA\alpha_2$ sobre o sequestro esplênico, perpetuando a redução da Hb no grupo DL.

A elevação do IC promovido pela levosimendana promoveu o aumento significativo de 17% do $\dot{D}_{02}I$ em relação ao tempo DEX45 ($p=0,0033$); no entanto, este valor foi estatisticamente inferior à $\dot{D}_{02}I$ observada após 45 minutos da infusão de dobutamina, com uma diferença de 91% ($p<0,0001$). A dobutamina promoveu esta elevação substancial e estatisticamente significativa da $\dot{D}_{02}I$ em relação ao tempo basal e à infusão de dexmedetomidina pelo aumento associado do IC e do Ca_{02} . Diferentemente do que ocorreu no tempo DEX45 em ambos grupos, o aumento do $\dot{D}_{02}I$ associado ao aumento não significativo dos valores do $\dot{V}_{02}I$ no grupo DD sugere que o $\dot{D}_{02}I$ subiu acima do nível crítico, onde o $\dot{V}_{02}I$ se torna independente do suprimento, identificando um quadro de ausência de débito pelo oxigênio (CRAIG *et al.*, 2007). O aumento não significativo do $\dot{V}_{02}I$ pode ser resultado direto da ação da dobutamina sobre esta variável, visto que este aumento tem sido relatado com uso de dobutamina por diversos autores, no homem e em potros (BHATT *et al.*, 1992; TEBOUL *et al.*, 1993; CRAIG *et al.*, 2007). Este efeito é mediado pela interação β adrenérgica e pode ser atribuído à glicólise sistêmica, estimulação da atividade da $Na^+K^+ATPase$, aumento da lipólise ou aumento do trabalho cardíaco (UUSARO *et al.*, 1995). Consequentemente, pela maior oferta de oxigênio e pela aceleração dos fluxos teciduais, a

O_2ER diminui, a $C(a-\bar{v})_{O_2}$ diminui e o $C\bar{v}_{O_2}$ aumenta ($P\bar{v}_{O_2}$ e $S\bar{v}_{O_2}$). Por outro lado, levosimendana promoveu aumento significativo no \dot{D}_{O_2I} com redução também significativa do \dot{V}_{O_2I} . Como anteriormente discutido, a \dot{D}_{O_2crit} não foi objeto de avaliação neste estudo, mas os valores no tempo INOT45 foram de aproximadamente $11,10 \text{ ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no grupo DD e de $5,81 \text{ ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no grupo DL, sugerindo a possibilidade de o \dot{D}_{O_2crit} ter sido atingido neste último. No entanto, apesar de o Ca_{O_2} ter reduzido no tempo INOT45 no grupo DL, o $C\bar{v}_{O_2}$ permaneceu o mesmo em relação ao tempo DEX45, resultando em redução da $C(a-\bar{v})_{O_2}$ e aumento na $S\bar{v}_{O_2}$ e sugerindo uma redução real no \dot{V}_{O_2I} . Essa hipótese é corroborada por Fries e colaboradores (2008) que, ao avaliarem a oxigenação microvascular com uso de levosimendana *versus* norepinefrina em ratos observaram que levosimendana resultou em melhor oxigenação tecidual a despeito de manter a mesma perfusão microvascular que a norepinefrina. Aqueles autores sugeriram que o levosimendana pode reduzir o consumo de oxigênio tecidual, efeito que também foi atribuído à levosimendana pela abertura de canais de K_{ATP} .

O valor de referência para o lactato em cavalos adultos saudáveis é invariavelmente $< 1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ (TENNET-BRONW, 2014). Obstante à elevação progressiva e significativa do lactato ao longo do tempo no presente estudo, o valor basal foi de $2,38 \pm 0,13 \text{ mmol.L}^{-1}$ no grupo DD e de $2,27 \pm 0,11 \text{ mmol.L}^{-1}$ no grupo DL, sendo os dois valores superiores aos referenciados para a espécie. Isso pode ser explicado pelo fato de que não existem estudos prévios referenciando valores padrão de lactato para o pônei. DUNKEL e colaboradores (2013) compararam os valores do lactato sanguíneo de pôneis e cavalos com doença gastrointestinal e o estudo evidenciou diferenças significativas nessas concentrações, obstante a similaridade entre os grupos das variáveis FC, score de dor, Ht, sólidos totais, análise do líquido peritoneal, dias de hospitalização, localização e tipo de lesão e sobrevivência, que sugeriram nível semelhante de severidade da doença. Além disso, não ocorreu diferença significativa nas concentrações de lactato sanguíneo entre pôneis tratados clinicamente *versus* cirurgicamente, aqueles com lesões estrangulativas *versus* lesões não-estrangulativas e sobreviventes *versus* não-sobreviventes. Os autores sugeriram que possivelmente pôneis saudáveis tenham valores de referência de lactato mais altos do que os observados nos cavalos. Alternativamente, diferenças no metabolismo do lactato podem ocorrer entre pôneis e cavalos visto que catecolaminas tem papel crucial no metabolismo glicolítico e no aumento das concentrações de lactato via aumento da atividade da bomba $Na^+/K^+-ATPase$ (DUNKEL *et al.*, 2013). O terceiro fator está relacionado à hipoinsulinemia induzida pelos agonistas de $RA\alpha_2$, já que este efeito pode produzir um prejuízo na captação da glicose sanguínea em tecidos insulino-dependentes, como o músculo e o tecido adiposo. Desta forma, o aumento da produção de lactato muscular em

situações de hipoinsulinemia pode vazar para o compartimento extracelular como forma de manter o balanço necessário do pH intracelular, resultando em hiperlactatemia (SERPA *et al.*, 2012; SERPA *et al.*, 2015).

No presente estudo ocorreu elevação progressiva e significativa do lactato entre todos os tempos, em ambos grupos. O aumento da produção de lactato num cenário anaeróbico, categorizada como hiperlactatemia tipo A (TENNENT-BROWN, 2014), é resultado da acumulação de piruvato que é convertido à lactato em decorrência de alteração no potencial redox. Conseqüentemente, metabolismo energético anaeróbico é caracterizado por hiperlactatemia associada com uma razão lactato/piruvato elevada (DUCROCQ *et al.*, 2013). O aumento nos valores do lactato sanguíneo no tempo DEX45 em ambos os grupos e no grupo DL no tempo INOT45 estão claramente relacionados ao inadequado suprimento de oxigênio observado pelos valores reduzidos do \dot{D}_{O_2I} . No entanto, a dobutamina produziu aumento significativo do \dot{D}_{O_2I} pelo aumento concomitante do Ca_{O_2} e do IC. Dessa forma, especula-se que o aumento observado no lactato em INOT45 no grupo DD tenha ocorrido pelo curto período de tempo da infusão de dobutamina não sendo possível observar *clearance* do lactato. Tal hipótese vai ao encontro dos resultados obtidos por Valverde e colaboradores (2006) quando estes pesquisadores observaram aumento nas concentrações de lactato após mimetizar estado hipotensivo com isoflurano (3 CAM) em potros, mas, a despeito de um aumento de 2 a 3 vezes na \dot{D}_{O_2} com uso de dobutamina e norepinefrina, as concentrações de lactato não reduziram. A taxa ótima de redução das concentrações de lactato é desconhecida no equino saudável ou crítico, mas a literatura relata que a maioria dos cavalos deveria ter a concentração de lactato menor que $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ dentro de 6 a 12 horas após início da terapia (TENNENT-BROWN, 2014). Além disso, é possível que a redução do Ht induzida pelos agonistas de $RA\alpha_2$ possam ter contribuído com aumento do lactato observado, já que os eritrócitos são os maiores consumidores de lactato do organismo (SERPA *et al.*, 2015).

Hipercapnia moderada (60-70 mmHg) pode melhorar a função cardiovascular (WAGNER *et al.*, 1990), portanto ventilação mecânica foi realizada com objetivo de remover qualquer efeito potencial da hipercapnia no IC. Embora a ventilação mecânica com pressão positiva intermitente (VPPI) também cause impacto nas variáveis hemodinâmicas, como redução do IC pela diminuição do retorno venoso (EDNER *et al.*, 2005; KALCHOFNER *et al.*, 2009), ambos grupos foram submetidos às mesmas condições ventilatórias. PEEP não foi utilizado para que não houvesse mais um fator que interferisse nas variáveis hemodinâmicas e de troca de gases (MOENS, 2013). Em nosso estudo, o V_T e a f_R foram ajustadas a fim de corrigir as variações da P_{ETCO_2} e manter o \dot{V}_E adequado. A manutenção dessas variáveis pôde ser observada pelas variações estatisticamente significativas, mas de

pequena variação em termos fisiológicos entre os tempos dentro de cada grupo e pela ausência de diferença entre os grupos, em cada tempo. Para manutenção dos valores de PET_{CO_2} e $\dot{V}E$ pretendidos ocorreu uma elevação progressiva da PPI em ambos grupos. O $\dot{V}E$ é o produto do VT pela fR e corresponde a quantidade total de ar novo movido para o interior das vias respiratórias a cada minuto (GUYTON, 2006). Como neste estudo o $\dot{V}E$ foi mantido constante, o aumento da PPI foi necessária para manutenção do VT visto que ocorreu diminuição significativa, mas pequena, da C_{dyn} ao longo do tempo ($p < 0,0001$ para variação da C_{dyn} no tempo). Muitas condições mórbidas interferem na complacência pulmonar. Áreas de alvéolos colapsados (atelectasia) tornam o pulmão menos complacente (FREDMAN, 2001). Como observado no presente estudo, ocorreu aumento significativo do \dot{Q}_s/\dot{Q}_t com elevação de 51% no grupo DL ($p = 0,013$) no tempo INOT45, em relação ao tempo basal. Dessa forma, a formação de áreas de atelectasias provavelmente foi a causa da diminuição progressiva da C_{dyn} (JOHNSTON *et al.*, 2008). O uso de oxigênio a 100% no presente estudo é um fator importante para o desenvolvimento de *shunt* como relatado por Marntell e colaboradores (2005) que observaram aumento significativo do \dot{Q}_s/\dot{Q}_t em cavalos anestesiados com gás rico em oxigênio (> 95%) em relação àqueles que inalaram uma $Fi_{O_2} = 0,21$, sendo a atelectasia por absorção o principal mecanismo. Ademais, um importante fator é que, no estudo em questão, não foi medida a complacência estática, mas sim a dinâmica, de modo que não se pode afastar a possibilidade de que a redução na C_{dyn} tenha sido acarretada pelo aumento na resistência das vias aéreas.

Embora tenham ocorrido diferenças estatisticamente significativas dentro dos grupos nas variáveis pHa , HCO_3^-a , Pa_{CO_2} e EB, tais diferenças foram pequenas e clinicamente de menor importância. O status ácido-básico foi mantido durante todo o experimento com variação máxima do pHa de $7,38 \pm 0,02$ a $7,39 \pm 0,02$. Foi observada elevação estatisticamente significativa da concentração de HCO_3^-a explicada pela elevação não significativa da Pa_{CO_2} . No entanto, juntamente com elevações no lactato arterial e venoso, a redução do HCO_3^-a foi observada como um dos melhores parâmetros para estimar a \dot{D}_{O_2crit} (LIN *et al.*, 2008), visto que a elevação na produção de ácido láctico pelo metabolismo anaeróbico aumenta o consumo do HCO_3^-a sanguíneo (DIBARTOLA, MONTEIRO). Dessa forma, supõe-se que a elevação do lactato ou não tenha sido suficiente para causar acidose metabólica ou, pelo fato de os animais estarem inconscientes e sob ventilação mecânica, a diminuição esperada do C_{O_2} por hiperventilação como efeito compensatório foi obliterada.

Reduções nas concentrações séricas de magnésio (Mg^+) e cálcio (Ca^{+2}) têm sido relatadas durante anestesia no homem (PLACE *et al.*, 1996; LEPAGE *et al.*, 1999) e em cavalos com cólica (GARCIA-LOPEZ *et al.*, 2001; HESSELKILDE *et al.*, 2014). As consequências de hipomagnesemia no homem e em pacientes veterinários que podem

trazer complicações durante anestesia incluem arritmias cardíacas, hipocalcemia ou hipocalcemia e excitabilidade neuromuscular, enquanto que àquelas relacionadas à hipocalcemia incluem depressão do miocárdio, hipotensão, fraqueza muscular e desordens de coagulação sanguínea (BRAINARD *et al.*, 2007). Menos de 1% do total do Mg^{+} do corpo está localizado no soro, e este Mg^{+} é dividido entre livre (ionizado) (62%), ligado à proteína (33%) e complexado com ânions, como citrato e fosfato (5%), sendo o ionizado a forma mais relevante no contexto clínico (BRAINARD *et al.*, 2007). O Ca^{+2} ionizado (iCa^{+2}) é a forma fisiologicamente ativa do Ca^{+2} e hipocalcemia tem sido observada no homem e em cavalos anestesiados (GRUBB *et al.*, 1999) e com cólica (HESSELKILDE *et al.*, 2014) sendo decorrente de transfusão sanguínea massiva ou da ação de agentes anestésicos inalatórios (WAGNER, 2000) ou IV (BRAINARD *et al.*, 2007). No presente estudo ocorreu redução significativa e progressiva do iCa^{+2} e do iMg^{+} com diferença estatística entre todos os tempos, dentro de cada grupo. No entanto, enquanto estes valores demonstraram significância estatística, a significância clínica desta variação não é clara. Tanto o iCa^{+2} quanto o iMg^{+} mensurados apresentaram reduções em relação aos limites clinicamente normais para a espécie (iCa^{+2} 1,4-1,7 mEq.L⁻¹) (iMg^{+} 0,45-0,74 mEq.L⁻¹) (HESSELKILDE *et al.*, 2014). As prováveis causas das reduções concomitantes do iCa^{+2} e do iMg^{+} no presente estudo incluem os efeitos do isoflurano sobre a homeostasia desses cátions, disfunção renal com reabsorção prejudicada (BRAINARD *et al.*, 2007), hipotermia ou jejum alimentar (JOHANSSAN *et al.*, 2003). Além disso, como hipomagnesemia dificulta a liberação do hormônio da paratireoide (PTH), a redução do Mg^{+} pode resultar em concomitante redução do Ca^{+2} (JOHANSSAN *et al.*, 2003). Alterações de Mg^{+} e Ca^{+2} também têm sido relacionadas a infusões de fluidos IV contendo Mg^{+} (plasma-Lyte contém 3 mEq.L⁻¹) ou Ca^{+2} (Ringer Lactato contém 3 mEq.L⁻¹) (BRAINARD *et al.*, 2007); no entanto, nenhum fluido foi administrado nos pôneis estudados.

Os pôneis neste estudo foram anestesiados por um período de tempo mais longo que o usual em muitos procedimentos clínicos, mas não ocorreu diferença estatística significativa no tempo de duração da anestesia entre os dois grupos que pudesse justificar impacto mais pronunciados nas variáveis estudadas em um deles. Entretanto, os efeitos induzidos pelo tempo não podem ser negligenciados na interpretação dos resultados e podem ter produzido impacto mais pronunciado do que aqueles que ocorrem em um contexto clínico (EDNER *et al.*, 2007), já que efeitos relacionados ao tempo foram reportados em cavalos em decúbito lateral anestesiados com isoflurano (RAISIS *et al.*, 2005) e em cavalos anestesiados por 2h com isoflurano e halotano em decúbito dorsal (BLISSITT *et al.*, 2008). Além do tempo, a interpretação dos resultados deve levar em consideração o decúbito utilizado. Estudos prévios demonstraram que o decúbito dorsal acarreta maior

impacto negativo sobre as variáveis hemodinâmicas e de troca de gases em cavalos anestesiados (STEFFEY *et al.*, 1990; GASTHUYS *et al.*, 1991; DAY *et al.*, 1995; BLISSITT *et al.*, 2008) pela redução da capacidade residual funcional, pelo aumento da pressão das vísceras sobre os lobos pulmonares caudais levando à formação de áreas de atelectasias e pela redução do retorno venoso (DAY *et al.*, 1995; VRIES *et al.*, 2009).

Além das limitações já observadas, outras devem ser consideradas. No presente estudo não foi preconizada a administração de fluidos IV, o que possivelmente resultou em impacto maior do modelo de hipotensão sobre os animais, e em impacto diferente dos tratamentos sobre as variáveis estudadas caso fluidoterapia tivesse sido usada. Além disso, o melhor aproveitamento do levosimendana foi evidenciado frente à utilização de maiores volumes de fluidoterapia IV no homem (ZANGRILLO *et al.*, 2015). No entanto, o objetivo principal do estudo foi avaliar os efeitos das drogas com mínima influência de outros fatores. A avaliação de hidratação foi realizada baseada no exame clínico e laboratorial pré-experimental (Ht e creatinina), e nenhum resultado indicou desidratação nos pôneis. Ademais, não foi realizado jejum prévio de líquidos no dia do experimento e o ambiente no qual os animais permaneceram no período pré experimental possuía temperatura ambiental controlada, dessa forma evitando maiores perdas líquidas pelos animais. Obstante a estes fatores, não é possível afirmar que todos os animais se encontravam em condições de normovolemia.

Como o presente estudo foi conduzido em pôneis, futuros estudos são necessários para examinar os efeitos dos tratamentos propostos em cavalos, especialmente animais com desidratação ou hipovolemia e/ou em condições clínicas sob estímulo cirúrgico (ativação simpática), decúbito dorsal, tempo de anestesia mais curto e menor FE'_{150} possível (anestesia balanceada).

3.8 Conclusões

O principal mecanismo de depressão do sistema cardiovascular do isoflurano em concentração de 2,4-2,6% [2 x 1,3% (a reportada CAM para o cavalo adulto) no pônei, resultando em hipotensão arterial, é o seu efeito sobre o IS e o IC, e não sobre a FC, a RVS e a PVC;

Dexmedetomidina na dose de 3,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ IV promove aumento das pressões arteriais sistólica, diastólica e média de pôneis previamente hipotensos pela ação do isoflurano através do aumento da PVC;

Dexmedetomidina em infusão de taxa contínua (ITC) na dose de $1,75 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$, não mantém o estado de contração vascular promovido pelo *bolus* inicial de $3,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV em pôneis previamente hipotensos pela ação do isoflurano, acarretando diminuição das pressões arteriais sistólica, diastólica e média através da diminuição da RVS;

Dexmedetomidina reduz a FC, mas não de forma a afetar ainda mais o IC previamente reduzido pela ação do isoflurano; no entanto, infusão de dexmedetomidina associada à alta dose de isoflurano aumenta significativamente o VD/VT , o lactato, a glicemia e a creatinina e reduz o Ca_{02} , a Pa_{02} , a $\text{P}\bar{\text{v}}_{02}$, a $\text{S}\bar{\text{v}}_{02}$, o $\text{C}\bar{\text{v}}_{02}$ e a Hb de maneira que, associada à depressão cardíaca promovida pelo isoflurano, reduz significativamente o $\dot{\text{D}}_{02}\text{I}$;

Dobutamina e levosimendana aumentam significativamente o IC de pôneis submetidos à hipotensão e à depressão cardíaca produzida pela associação de isoflurano em alta dose e ITC de dexmedetomidina, mas com efeitos opostos sobre as pressões arteriais (PA). Enquanto dobutamina em ITC promove aumento das PA pelo aumento da RVS e do IS após 10 minutos e pelo aumento do IS e da FC após 45 minutos, levosimendana reduz a PA pela diminuição significativa da RVS após 45 minutos;

Infusão contínua de dobutamina, por 45 minutos, aumenta significativamente o IRVP, a PMAP, o $\dot{\text{D}}_{02}\text{I}$, o Ca_{02} , a $\text{P}\bar{\text{v}}_{02}$, a $\text{S}\bar{\text{v}}_{02}$, o $\text{C}\bar{\text{v}}_{02}$ e a Hb, ao passo que diminui a creatinina e a O_2ER em pôneis submetidos à hipotensão e à depressão cardíaca produzida pela associação de isoflurano em alta dose e ITC de dexmedetomidina. Neste período de infusão, dobutamina restaura ou até mesmo sobrepõe as médias das variáveis cardiopulmonares em relação ao tempo basal, mas não reduz o lactato sanguíneo;

Infusão contínua de levosimendana diminui significativamente a PVC, a Pa_{02} , a $\text{C}(\text{a}-\bar{\text{v}})_{02}$, a O_2ER e o $\dot{\text{V}}_{02}\text{I}$, enquanto aumenta o $\dot{\text{D}}_{02}\text{I}$, o $\dot{\text{Q}}\text{s}/\dot{\text{Q}}\text{t}$ e o lactato em pôneis submetidos à hipotensão e à depressão cardíaca produzida pela associação de isoflurano em alta dose e ITC de dexmedetomidina. Levosimendan também induz aumento não significativo do VD/VT e diminuição não significativa do IRVP sendo estes fatores responsáveis, conjuntamente com o aumento do $\dot{\text{Q}}\text{s}/\dot{\text{Q}}\text{t}$, pelo desajuste na relação $\dot{\text{V}}/\dot{\text{Q}}$ e diminuição da Pa_{02} ;

Infusão de dexmedetomidina causa prejuízos cardiopulmonares importantes a despeito de aumentar a PA após dose em *bolus* IV durante hipotensão induzida pelo isoflurano em pôneis. Dobutamina, nesta dose, é melhor alternativa que levosimendana para restaurar as funções cardiovasculares e manter oxigenação durante infusão de

dexmedetomidina associada à concentração alta de isoflurano em pôneis. Como o modelo proposto de vasoconstrição produziu efeito fisiológico tardio oposto, novos estudos com levosimendana em pôneis e cavalos permanecem a ser realizados, especialmente em pacientes clínicos sob estímulo cirúrgico, decúbito dorsal, infusão de fluidos IV, tempo de anestesia mais curto e menor FE'_{ISO} possível. Da mesma forma, o estudo da perfusão tecidual regional de órgãos como pele, músculos e área esplâncnica justifica ser avaliado.

3.9 Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo suporte financeiro e à Universidade da Flórida, Gainesville – FL/EUA, pelo suporte logístico.

3.10 Conflito de Interesses

Nenhum dos autores do presente estudo possui relação financeira ou pessoal com outras pessoas ou organizações que poderiam influenciar inapropriadamente ou produzir viés no conteúdo deste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARNES, T. K. et al. Effect of intravenous administration of lactated Ringer's solution or hetastarch for the treatment of isoflurane-induced hypotension in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 11, p. 1345–1353, 2009.

ABRAHAM, E.; CHANG, Y. H. The effects of hemorrhage on mitogen-induced lymphocyte proliferation. **Circulatory Shock**, v. 15, n. 2, p. 141–149, 1985.

ACIERNO, M. J. et al. Measuring statistical agreement between four point of care (POC) lactate meters and a laboratory blood analyzer in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 2, p. 110–114, 2008.

AFONSO, J.; REIS, F. Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 1, p. 118–133, 2012.

ALHASHEMI, J. A. Treatment of cardiogenic shock with levosimendan in combination with β -adrenergic antagonists. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, n. 5, p. 648–650, 2005.

BALDO, C. F. et al. Effects of anesthetic drugs on canine splenic volume determined via computed tomography. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 11, p. 1715–1719, 2012.

BALLER, D. et al. Comparison of myocardial oxygen consumption indices in man. **Clinics Cardiology**, v. 3, n. 2, p. 116–122, 1980.

BANFOR, P. N. et al. Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O₂ consumption in dogs. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 294, n. 1, p. H238–48, 2008.

BERRY, W. T. et al. Levosimendan: A retrospective single-center case series. **Journal of Critical Care**, v. 28, n. 6, p. 1075–1078, 2013.

BHATT, S. B. et al. Effect of dobutamine on oxygen supply and uptake in healthy volunteers. **British Journal of Anaesthesia**, v. 69, n. 3, p. 298–303, 1992.

BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. et al. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 37, n. 1, p. 60–64, 2005.

BIDWELL, L. A.; BRAMLAGE, L. R.; ROOD, W. A. Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice - A retrospective case series. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 1, p. 23–30, 2007.

BLISSITT, K. J. et al. The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in dorsally recumbent horses undergoing surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 3, p. 208–219, 2008.

BOCCHI, E. A. et al. Levosimendana em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: eficácia em uma coorte brasileira. Resultados do estudo BELIEF.

Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 90, n. 3, p. 571–578, mar. 2008.

BRACHT, H. et al. Inotropes and vasopressors: More than haemodynamics! **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n. 7, p. 2009–2011, 2012.

BRAINARD, B. M. et al. The effects of surgery and anesthesia on blood magnesium and calcium concentrations in canine and feline patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 2, p. 89–98, 2007.

BRANSON, K. R. et al. The hemodynamic, tissue oxygenation, and selected biochemical effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 13, n. 7, p. 396–409, jul. 1993.

BROSNAN, R. J. Inhaled Anesthetics in Horses. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 29, n. 1, p. 69–87, 2013.

CAVUSOGLU, Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 8, n. 5, p. 665–77, 2007.

CRAIG, C. A.; HASKINS, S. C.; HILDEBRAND, S. V. The cardiopulmonary effects of dobutamine and norepinephrine in isoflurane-anesthetized foals. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 6, p. 377–387, 2007.

CUNHA-GONCALVES, D. et al. Inotropic support during experimental endotoxemic shock: Part I. the effects of levosimendan on splanchnic perfusion. **Anesthesia and Analgesia**, v. 109, n. 5, p. 1568–1575, 2009a.

CUNHA-GONCALVES, D. M. D. et al. Inotropic Support During Experimental Endotoxemic Shock: Part II. A Comparison of Levosimendan with Dobutamine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 109, n. 5, p. 0–7, 2009b.

CUNNINGHAM, J. C. O coração como uma bomba. In: **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 162-176, 2002.

DAVIES, B. N.; WITHRINGTON, P. G. The Actions of Drugs on the Smooth Muscle of the Capsule and Blood Vessels of the Spleen. **Pharmacological Reviews**, v. 25, n. 3, p. 373–413, 1973.

DAY, T. K. et al. Blood gas values during intermittent positive pressure ventilation and spontaneous ventilation in 160 anesthetized horses positioned in lateral or dorsal recumbency. **Veterinary Surgery**, v. 24, n. 3, p. 266–76, 1995.

DE VRIES, A.; BREARLEY, J. C.; TAYLOR, P. M. Effects of dobutamine on cardiac index and arterial blood pressure in isoflurane-anaesthetized horses under clinical conditions. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 353–358, 2009.

DIBARTOLA, S. P. Metabolic acidosis. In: **Fluid therapy in small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 216-243, 1992.

DIMAIO KNYCH, H. K.; COVARRUBIAS, V.; STEFFEY, E. P. Effect of yohimbine

on detomidine induced changes in behavior, cardiac and blood parameters in the horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 6, p. 574–583, 2012.

DRIESSEN, B. et al. Differences in need for hemodynamic support in horses anesthetized with sevoflurane as compared to isoflurane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 6, p. 356–367, 2006.

DUBIN, A. et al. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: A preliminary controlled study. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 3, p. 485–494, 2007.

DUCROCQ, N.; KIMMOUN, A.; LEVY, B. Lactate or ScvO₂ as an endpoint in resuscitation of shock states? **Minerva Anestesiologica**, v. 79, n. 9, p. 1049–1058, 2013.

DUGDALE, A. H. A. et al. The effect of inotropic and/or vasopressor support on postoperative survival following equine colic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 2, p. 82–88, 2007.

DUGDALE, A. H.; TAYLOR, P. M. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 3, p. n/a–n/a, 2016.

DUNKEL, B. et al. Blood lactate concentrations in ponies and miniature horses with gastrointestinal disease. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 6, p. 666–670, 2013.

DURANTEAU, J. et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 5, p. 893–900, 1999.

EBERT, T. J & SCHMID, P.G. Anestesia inalatória. In: **Anestesia Clínica**. São Paulo: Manole, p. 377-417, 2004.

EDNER, A. H.; NYMAN, G. C.; ESSÉN-GUSTAVSSON, B. Metabolism before, during and after anaesthesia in colic and healthy horses. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, p. 34, 2007.

EDNER, A.; NYMAN, G.; ESSÉN-GUSTAVSSON, B. The effects of spontaneous and mechanical ventilation on central cardiovascular function and peripheral perfusion during isoflurane anaesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 136–46, 2005.

FAIVRE, V. et al. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits. **Anesthesiology**, v. 103, n. 3, p. 514–521, 2005.

FANTONI, D. T. et al. Effect of ephedrine and phenylephrine on cardiopulmonary parameters in horses undergoing elective surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 4, p. 367–374, 2013.

FOLLATH, F. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. **Lancet**, v. 360, n. 9328, p. 196–202, 2002.

FREDMAN, B. Physiologic changes during thoracoscopy. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 19, n. 1, p. 141-152, 2001.

FRIES, M. et al. Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 6, p. 1886–1891, 2008.

FUCHS, R. M.; RUTLEN, D. L.; POWELL, W. J. Effect of dobutamine on systemic capacity in the dog. **Circulation Research**, v. 46, n. 1, p. 133–138, 1980.

FUHRMANN, J.T., SCHMEISSER, A.; SCHULZE, M.R., WUNDERLICH, C., SCHOEN, S.P., RAUWOLF, T., WEINBRENNER, C. AND STRASSER, R. H. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 8, p. 2257–2266, 2008.

GARCIA-LOPEZ, J. M. et al. Prevalence and prognostic importance of hypomagnesemia and hypocalcemia in horses that have colic surgery. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 1, p. 7–12, 2001.

GARCÍA-SEPTIEN, J. et al. Levosimendan Increases Portal Blood Flow and Attenuates Intestinal Intramucosal Acidosis in Experimental Septic Shock. **Shock**, v. 34, n. 3, p. 275–280, 2010.

GASTHUYS, F.; DE MOOR, A.; PARMENTIER, D. Haemodynamic effects of change in position and respiration mode during a standard halothane anaesthesia in ponies. **Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A**, v. 38, n. 3, p. 203–11, 1991.

GELMAN, S.; MUSHLIN, P. S. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. **Anesthesiology**, v. 100, n. 2, p. 434–9, fev. 2004.

GÉLOËN, A. et al. Pressor Response to Noradrenaline in the Setting of Septic Shock: Anything New under the Sun—Dexmedetomidine, Clonidine? **Biomed Research International**, v. 2015, p. 1-7, 2015.

GEOR, R. J. Acute Renal Failure in Horses. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 23, n. 3, p. 577–591, 2007.

GIOVANNITTI, J. A. J.; THOMS, S. M.; CRAWFORD, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. **Anesthesia Progress**, v. 62, n. 1, p. 31–39, 2015.

GOBEL, F. L. et al. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. **Circulation**, v. 57, p. 549–556, 1978.

GRASSO, S. C. et al. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 7, p. 754–764, 2015.

GRUBB, T. L. et al. Hemodynamic effects of ionized calcium in horses anesthetized with halothane or isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 11, p.

1430–1435, 1999.

GUYTON, A. C. Physical principles of gas exchange; diffusion of oxygen and carbon dioxide through the respiratory membrane. In: **Textbook of Medical Physiology**. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 491-501, 2006.

HACKETT, E. S.; MCCUE, P. M. Evaluation of a veterinary glucometer for use in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 617–621, 2010.

HACKSHAW, A.; KIRKWOOD, A. Interpreting and reporting clinical trials with results of borderline significance. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 343, p. d3340, 2011.

HARDY, J.; BEDNARSKI, R. M.; BILLER, D. S. Effect of phenylephrine on hemodynamics and splenic dimensions in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 55, n. 11, p. 1570–1578, 1994.

HASSLACHER, J. et al. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes in vitro and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study. **Critical Care**, v. 15, n. 4, p. R166, 2011.

HELLYER, P. W. et al. The effects of dobutamine and ephedrine on packed cell volume, total protein, heart rate, and blood pressure in anaesthetized horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, n. 6, p. 497–499, 1998.

HESSELKILDE, E. Z. et al. Cardiac arrhythmias and electrolyte disturbances in colic horses. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 56, n. 1, p. 58, 2014.

HOEFT, A. et al. Validation of myocardial oxygen demand indices in patients awake and during anesthesia. **Anesthesiology**, v. 75, n. 1, p. 49–56, jul. 1991.

HOPSTER, K. et al. Temporal and concentration effects of isoflurane anaesthesia on intestinal tissue oxygenation and perfusion in horses. **Veterinary Journal**, v. 205, n. 1, p. 62–68, 2015.

HUBBELL, J. A.; MUIR, W. W. Effect of xylazine hydrochloride on canine splenic weight: an index of vascular capacity. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 12, p. 2188–92, dez. 1982.

JOHANSSON, A. M. et al. Hypomagnesemia in hospitalized horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 6, p. 860–867, 2003.

JOHNSON, K. L. Diagnostic measures to evaluate oxygenation in critically ill adults: implications and limitations. **AACN Clinical Issues**, v. 15, n. 4, p. 506–24; quiz 641–2, 2015.

JOHNSTON, C.; CARVALHO, W. B. DE. Atelectasias em pediatria: mecanismos, diagnóstico e tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 5, p. 455–460, 2008.

JOHNSTON, G.; EASTMENT, J. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. **Veterinary Anaesthesia and**

Analgesia, v. 29, n. 4, p. 159–70, 2002.

KAHLES, H. et al. [Validation of indirect myocardial parameters of oxygen consumption in patients with normal and pathologically changed ventricular function]. **Zeitschrift für Kardiologie**, v. 78, n. 5, p. 285–93, maio 1989.

KALCHOFNER, K. S. et al. A study of cardiovascular function under controlled and spontaneous ventilation in isoflurane-medetomidine anaesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 5, p. 426–435, 2009.

KIVIKKO, M. et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 10, p. 465–471, 2002.

KIVIKKO, M.; LEHTONEN, L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 4, p. 435–55, 2005.

KULLMANN, A. Effects of Xylazine, Romifidine and Detomidine on Haematology, Serum Biochemistry and Splenic Size in Horses. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 55, 2011.

LAMIA, B. et al. Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states. **Critical care (London, England)**, v. 9, n. 6, p. 601–6, 2005.

LANCON, J. P. et al. [Comparison of enoximone versus tobutamine in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery]. **Annales francaises d'anesthesie et de reanimation**, v. 9, n. 3, p. 289–294, 1990.

LANDONI, G. et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill. **Minerva Anestesiologica**, v. 76, n. 4, p. 276–286, 2010.

LANDONI, G. et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies*. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 2, p. 634–646, 2012.

LARENZA, M. P. et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after constant rate infusion of a subanesthetic dose of racemic ketamine or S-ketamine in Shetland ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 7, p. 831–839, 2009.

LAWRENCE, C. J.; PRINZEN, F. W.; LANGE, S. DE. The Effect of Dexmedetomidine Myocardial Energy Requirement Supply and Demand on the Balance of and Oxygen. **Circulation**, p. 544–550, 1996a.

LAWRENCE, C.; PRINZEN, F.; LANGE, S. DE. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. **Anesthesia & Analgesia**, p. 1160–1165, 1996b.

LEE, S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 37, n. 6, p. 698–703, 2012.

LEE, Y. H. L. et al. Effects of dopamine, dobutamine, dopexamine, phenylephrine, and saline solution on intramuscular blood flow and other cardiopulmonary variables in halothane-anesthetized ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 11, p. 1463–1472, 1998.

LEPAGE, R. et al. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 8, p. 2654–2658, 1999.

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.

LOHSER, J. Evidence-based Management of One-Lung Ventilation. **Anesthesiology Clinics**, v. 26, n. 2, p. 241–272, 2008.

LUMSDEN, J. H.; ROWE, R.; MULLEN, K. Hematology and biochemistry reference values for the light horse. **Canadian Journal of Comparative Medicine. Revue Canadienne de Médecine Comparée**, v. 44, n. 1, p. 32–42, 1980.

LUNN, K. F. The Kidney in Critically Ill Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 4, p. 727–744, 2011.

MAGINNISS, L. A. et al. Adrenergic vasoconstriction augments tissue O₂ extraction during reductions in O₂ delivery. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, p. 1454–1461, 1994.

MALLIOTAKIS, P. et al. Haemodynamic effects of levosimendan for low cardiac output after cardiac surgery: a case series. **Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellēnikē kardiologikē epitheōrēsē**, v. 48, n. 2, p. 80–8, 2007.

MANOHAR, M. Left ventricular oxygen extraction during submaximal and maximal exertion in ponies. **The Journal of Physiology**, v. 404, p. 547–56, out. 1988.

MARAÑÓN, G. et al. Alterations in the glutathione metabolism could be implicated in the ischemia-induced small intestinal cell damage in horses. **BMC Veterinary Research**, v. 5, p. 10, 2009.

MARCILLA, M. et al. Effects of a constant-rate infusion of dexmedetomidine on the minimal alveolar concentration of sevoflurane in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 2, p. 204–208, 2013a.

MARCILLA, M. et al. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n. 3, p. 1186–1194, 2013b.

MARCILLA, M. et al. Minimum end-tidal sevoflurane concentration necessary to prevent movement during a constant rate infusion of morphine, or morphine plus dexmedetomidine in ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 2, p. 212–219, 2014.

MARCILLA, M. G. et al. Influence of a constant rate infusion of dexmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 1, p. 49–58, 2012.

MARCILLA, M. G. M. et al. Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 4, p. 311–321, 2010.

MARCILLA, M.; GASTHUYS, F.; SCHAUVLIEGE, S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: A review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia: Part 2: Opioids and alpha-2 adrenoceptor agonists. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 1, p. 1–16, 2015.

MARNTTELL, S.; NYMAN, G.; HEDENSTIERNA, G. High inspired oxygen concentrations increase intrapulmonary shunt in anaesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 6, p. 338–347, 2005.

MICHAELS, A. D. et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. **Circulation**, v. 111, n. 12, p. 1504–1509, 2005.

MIZUNO, Y.; AIDA, H.; FUJINAGA, T. Effects of Dobutamine Infusion in Dorsally Recumbent Isoflurane-Anesthetized Horses. **Journal of Equine Science**, v. 5, n. 3, p. 87–94, 1994.

MOENS, Y. Mechanical Ventilation and Respiratory Mechanics During Equine Anesthesia. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 29, n. 1, p. 51–67, 2013.

MORELLI, A. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 638–644, 2005.

MORELLI, A. et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. **Critical Care (London, England)**, v. 14, n. 6, p. R232, 2010.

MORENO, N. et al. Levosimendan: The current situation and new prospects. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 12, p. 795–800, 2014.

MUIR, W. W. Cardiovascular physiology. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Pub., p. 417–472, 2015.

MÜLLER, S. et al. Oxygen-wasting effect of inotropy: Is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan. **Circulation: Heart Failure**, v. 3, n. 2, p. 277–285, 2010.

NIEMINEN, M. S. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, n. 6, p. 1903–1912, 2000.

NIEMINEN, M. S. et al. Effects of levosimendan on the energy balance: preclinical and clinical evidence. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 53, n. 4, p. 302–10, abr.

2009.

OHTA, M. et al. Cardiovascular Effects of Dobutamine and Phenylephrine Infusion in Sevoflurane- anesthetized Thoroughbred Horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 75, n. 11, p. 1443–1448, 2013.

OLDNER, A. et al. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 11, p. 2185–2193, nov. 2001.

PAGEL, P. S.; HETTRICK, D. A; WARLTIER, D. C. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. **British Journal of Pharmacology**, v. 119, p. 609–615, 1996.

PAPP, Z. et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications: Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. **International Journal of Cardiology**, v. 159, n. 2, p. 82–87, 2012.

PARISSIS, J. T. et al. Levosimendan: From basic science to clinical practice. **Heart Failure Reviews**, v. 14, n. 4, p. 265–275, 2009.

PARISSIS, J. T. et al. Inotropes in cardiac patients: update 2011. **Current Opinion in Critical Care**, v. 16, n. 5, p. 432–441, out. 2010.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, p. 360–368, 2014.

PIERRAKOS, C. et al. Levosimendan in critical illness: a literature review. **Journal of clinical medicine research**, v. 6, n. 2, p. 75–85, 2014.

PINTO, B. B. et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 21, n. 2, p. 168–177, 2008.

PLACE, H. M. et al. Hypomagnesemia in postoperative spine fusion patients. **Spine**, v. 21, n. 19, p. 2268-2272, 1996.

POLLESELLO, P.; PAPP, Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 50, n. 3, p. 257–63, set. 2007.

POLLESELLO, P.; PAPP, Z.; PAPP, J. G. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? **International Journal of Cardiology**, v. 203, p. 543–548, 2016.

PÖPPEL, N. et al. Influence of ketamine or xylazine supplementation on isoflurane anaesthetized horses - A controlled clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 1, p. 30–38, 2015.

RABUEL, C.; MEBAZAA, A. Septic shock: A heart story since the 1960s. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 6, p. 799–807, 2006.

RAISIS, A L. et al. A comparison of the haemodynamic effects of isoflurane and halothane anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 32, n. 4, p. 318–326,

2000.

RAISIS, A. L. Skeletal muscle blood flow in anaesthetized horses. Part II: Effects of anaesthetics and vasoactive agents. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 6, p. 331–337, 2005.

RANHEIM, B. et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 1, p. 93–96, 2015.

REZENDE, M.L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 1, p. 15–23, 2015.

RIGATTO, M. Circulação pulmonar (normal e patológica). In: **Fisiologia cardiovascular**. São Paulo: Byk-Prociencx, p. 199-222, 1976.

RISBERG, A. I. et al. The cardiovascular status of isoflurane-anaesthetized horses with and without dexmedetomidine constant rate infusion evaluated at equivalent depths of anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2015.

RUFFOLO JR., R. R.; YADEN, E. L. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 224, n. 1, p. 46–50, jan. 1983.

RUFFOLO, R. R. et al. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 219, n. 2, p. 447–52, 1981.

SAUR, P.; KETTLER, D.; SONNTAG, H. [Hemodynamic parameters in the evaluation of myocardial oxygen consumption during anesthesia]. **Der Anaesthesist**, v. 40, n. 1, p. 2–3, jan. 2016.

SCHAUVLIEGE, S. et al. Cardiovascular effects of enoximone in isoflurane anaesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 6, p. 416–430, 2007.

SCHAUVLIEGE, S. et al. Effects of dobutamine on cardiovascular function and respiratory gas exchange after enoximone in isoflurane-anaesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 4, p. 306–318, 2008.

SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUYS, F. Drugs for Cardiovascular Support in Anesthetized Horses. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 29, n. 1, p. 19–49, 2013.

SCHMELING, W. T. et al. The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. **Anesthesiology**, v. 75, n. 3, p. 499–511, set. 1991.

SCHWARTE, L. A et al. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. **Critical Care medicine**, v. 33, n. 1, p. 135–142; discussion 246–247, 2005.

SCHWARTZ, D. D.; CLARK, T. P. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, n. 2, p. 107–11, 1998.

SELDINGER, S. I. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. **Acta Radiologica [Old Series]**, v. 39, n. 5, p. 368–376, maio 1953.

SENZ, A.; NUNNINK, L. Review article: Inotrope and vasopressor use in the emergency department. **EMA - Emergency Medicine Australasia**, v. 21, n. 5, p. 342–351, 2009.

SERPA, P. B. DA S. et al. Effects of Detomidine Constant Rate Infusion on Blood Glucose and Lactate in Sevoflurane Anesthetized Horses. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 40, n. May, p. 1–6, 2012.

SERPA, P. B. S. et al. Energy Imbalance and Physiological Changes During Detomidine Hydrochloride Constant Rate Infusion in Standing Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 3, p. 232–237, 2015.

SHIH, A. C. et al. Cardiopulmonary effects of a new inspiratory impedance threshold device in anesthetized hypotensive dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 3, p. 215–221, 2010.

SILVA, C. et al. End-Tidal CO₂ Pressure in the Monitoring of Cardiac Output During Canine Hemorrhagic Shock. **Journal of Critical Care**, v. 5, n. 1, p. 42–46, mar. 1990.

STEFFEY, E. P. et al. Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 38, n. 7, p. 1037–1039, 1977.

STEFFEY, E. P. et al. Cardiopulmonary function during 5 hours of constant-dose isoflurane in laterally recumbent, spontaneously breathing horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 10, p. 290–297, 1987a.

STEFFEY, E. P. et al. Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses. **American journal of veterinary research**, v. 48, n. 1, p. 7–12, jan. 1987b.

STEFFEY, E. P. et al. Effect of body posture on cardiopulmonary function in horses during five hours of constant-dose halothane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 1, p. 11–16, 1990.

STEFFEY, E. P.; HOWLAND, D. Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, n. 5, p. 821–825, 1980.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K.R. & BROSNAN, R.J. Inhalation Anesthetics. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Pub., p. 297-331, 2015.

STUART, C. C. & GRAUER, G.F. Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Renal Disease. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Pub., p. 681-697, 2015.

SWANSON, C. R. et al. Hemodynamic responses in halothane-anesthetized horses given

infusions of dopamine or dobutamine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 2, p. 365–370, 1985.

SZILÁGYI, S. et al. Two inotropes with different mechanisms of action: contractile, PDE-inhibitory and direct myofibrillar effects of levosimendan and enoximone. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 46, n. 3, p. 369–376, 2005.

TAMZALI & KEMP-SYMONDS. Principles of oncological therapy. **Clinical Equine Oncology**, p. 134, 2015.

TEBOUL, J. et al. Cardiac index vs oxygen-derived parameters for rational use of dobutamine in patients with congestive heart failure. **Chest**, v. 103, n. 1, p. 81-85, 1993.

TENNENT-BROWN, B. S. et al. Assessment of a point-of-care lactate monitor in emergency admissions of adult horses to a referral hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1090–1098, 2007.

TENNENT-BROWN, B. Blood Lactate Measurement and Interpretation in Critically Ill Equine Adults and Neonates. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 30, n. 2, p. 399–413, 2014.

TOLLER, W. & STRANZ, C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. **Anesthesiology**, v. 104, n. 3, p. 556–569, 2006.

TOLLER, W. et al. Perioperative use of levosimendan: Best practice in operative settings. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 27, n. 2, p. 361–366, 2013.

TORTEN, M.; SCHALM, O. W. INFLUENCE OF THE EQUINE SPLEEN ON RAPID CHANGES IN THE CONCENTRATION OF. **American Journal of Veterinary Research**, v. 25, p. 500–504, mar. 1964.

TOSKI, J. A.; BACON, D.R. & CALVERLEY, R.K. A história da anestesiologia. In: **Anestesia clínica**. São Paulo: Manole, p. 3-24, 2004.

UILENREEF, J. J. et al. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 1, p. 1–12, 2008.

UUSARO, A. et al. Metabolic stress modifies the thermogenic effect of dobutamine in man. **Critical Care Medicine**, v. 23, n. 4, p. 674-608, 1995.

VALVERDE, A. et al. Effects of dobutamine, norepinephrine, and vasopressin on cardiovascular function in anesthetized neonatal foals with induced hypotension. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 10, p. 1730–1737, 2006.

VALVERDE, A. et al. Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 2, p. 99–108, 2012.

VAN DER LINDEN, P. et al. Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 71, n. 1, p. 83–93,

1991.

VARVAROUSHI, G. et al. The role of Levosimendan in cardiopulmonary resuscitation. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 596–602, 2014.

VIRTANEN, R.; MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha 2-adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **Eur J Pharmacol**, v. 115, n. 2-3, p. 277–284, 1985.

VON SCHEIDT, W.; PAUSCHINGER, M.; ERTL, G. Long-term intravenous inotropes in low-output terminal heart failure? **Clinical Research in Cardiology**, 2016.

WAGNER, A. E. Focused Supportive Care: Blood Pressure and Blood Flow during Equine Anesthesia. **Veterinary Medicine**, 2000.

WAGNER, A. E.; BEDNARSKI, R.; MUIR, W. 3RD. Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 12, p. 1922–1929, 1990.

WAKUNO, A. et al. Comparison of alfaxalone, ketamine and thiopental for anaesthetic induction and recovery in Thoroughbred horses premedicated with medetomidine and midazolam. **Equine Veterinary Journal**, p. n/a–n/a, 2016.

WALDECK, B. “The β 1-selective adrenoceptor agonist dobutamine”: a fallacy being perpetuated. **Chirality**, v. 23, n. 1, p. 63–4, jan. 2011.

WIESE, A. J. et al. Cardiovascular and respiratory effects of incremental doses of dopamine and phenylephrine in the management of isoflurane-induced hypotension in cats with hypertrophic cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 6, p. 908–916, 2012.

WILKINSON, P. L. et al. Rate-pressure product and myocardial oxygen consumption during surgery for coronary artery bypass. **Circulation**, v. 60, n. 2 Pt 2, p. 170–3, 1979.

WILLIAMS, R. S.; BISHOP, T. Selectivity of dobutamine for adrenergic receptor subtypes. In vitro analysis by radioligand binding. **Journal of Clinical Investigation**, v. 67, n. 6, p. 1703–1711, 1981.

YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 62, n. 10, p. 1025–1032, out. 2000.

ZANGRILLO, A. et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 5, p. 908–913, 2015.