

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA – PATOLOGIA E**  
**CIÊNCIAS CLÍNICAS**

**DISSERTAÇÃO**

**VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS DA INDUÇÃO ANESTÉSICA COM**  
**PROPOFOL UTILIZANDO DEXMEDETOMIDINA COMO MEDICAÇÃO PRÉ-**  
**ANESTÉSICA EM CÃES.**

**Myla Cristina Bastos Barcellos**

**2017**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS DA INDUÇÃO ANESTÉSICA COM  
PROPOFOL UTILIZANDO DEXMEDETOMIDINA COMO MEDICAÇÃO PRÉ-  
ANESTÉSICA EM CÃES.**

**MYLA CRISTINA BASTOS BARCELLOS**

*Sob Orientação do Professor*  
**Jonimar Pereira Paiva**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia e Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ  
Agosto de 2017

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B223v Barcellos, Myla Cristina Bastos, 1986-  
Variáveis cardiorrespiratórias da indução anestésica  
com propofol utilizando dexmedetomidina como medicação  
pré-anestésica em cães / Myla Cristina Bastos  
Barcellos. - 2017.  
65 f.: il.

Orientador: Jonimar Pereira Paiva.  
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro, Programa de Pós- Graduação em  
Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas ,  
2017.

1. alfa2-agonista . 2. alteração  
cardiorrespiratória. 3. canino. I. Paiva, Jonimar  
Pereira, 1971-, orient. II Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro. Programa de Pós- Graduação em  
Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas  
III. Título.

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**MYLA CRISTINA BASTOS BARCELLOS**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

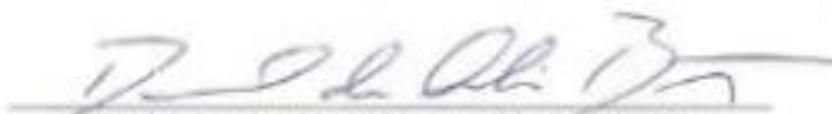
DISSERTAÇÃO APROVADA EM 30/08/2017



Jonimar Pereira Paiva (Ph. D) UFRRJ  
(orientador)



Rodrigo Mencailha Moreira (Ph. D) FAA



Daniel de Almeida Balthazar (Ph. D) UFRRJ

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que permitiu que mais uma etapa importante na minha vida acontecesse, pois sem ele eu não teria como caminhar, sempre me dá força para superar todas as dificuldades que eu encontrar na minha frente.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Sempre me apoiaram em todas as minhas decisões, principalmente quando sabem que está relacionado ao meu crescimento profissional. Obrigada por estarem sempre presentes na minha vida me passando segurança e um amor indescritível.

Ao meu marido, que foi quem vivenciou de maneira mais intensa essa fase na minha vida e em nenhum momento deixou de me apoiar e me incentivar. Aos meus sogros, que me protegem e lutam por mim, como se fossem meus pais. Minha cunhada, minha mais nova irmã.

Ao meu orientador Jonimar Paiva, que me aceitou de braços abertos, que possui uma paciência surreal, que nasceu para orientar. Obrigada pela confiança em mim depositada. E por tratar os seus orientados como filhos, sempre apoiando, orientando, aconselhando ou puxando orelha (rs). Obrigada por permitir esse crescimento profissional e pessoal em minha vida.

Agradeço a Clarissa Moreira, Renato Leão, Ana Carolina Neves e Gilberto de Araújo, sem vocês nada disso seria possível. Vocês são amigos, parceiros e meu espelho. Agradeço toda a dedicação, paciência e puxões de orelha.

A todos do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) em especial ao professor Fábio Scott, por permitir o desenvolvimento desse projeto. E também, não tem como não agradecer a Priscila Cardim, que ajudou e pensou em cada detalhe como se o projeto fosse dela.

A todos do setor de cardiologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro em especial Carolina Athar, Bruno Alberigi, Daniel Hainfellner, por todas as conversas, por toda força e todas as risadas. Agradeço a Andressa Kagohara, Mateus, Diana Mendonça pela ajuda no projeto. Vou sentir saudades.

Agradeço a Juliana Veloso e Raiane, meninas vocês foram maravilhosas no nosso experimento. Obrigada por permitir que isto acontecesse.

A professora Cassia Maria pela orientação no projeto, ajustando e melhorando para que este fosse possível.

À Fundação de Apoio à Pesquisa Carlos Chagas Filho (FAPERJ) pelo suporte para viabilização do trabalho.

A equipe Zoetis, Fort Rio pelo fornecimento dos fármacos Dexmedetor® e Antisedan®, para que o projeto pudesse ser desenvolvido.

A equipe Idexx pelo fornecimento do hemogasômetro VetStat e doação dos cassetes para que o projeto pudesse ser desenvolvido.

A Val, pelos sábios conselhos e por sempre cuidar de mim em todos os momentos que eu precisei.

É muito difícil agradecer a todas as pessoas que de alguma maneira fizeram parte da minha vida, seja nos momentos ruins e nos bons momentos, por isso agradeço a todos de coração, inclusive a todos que não foram citados neste agradecimento.

## RESUMO

BARCELLOS, M. C. B. **VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS DA INDUÇÃO ANESTÉSICA COM PROPOFOL UTILIZANDO DEXMEDETOMIDINA COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM CÃES.** 2017, 65p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas), Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2017.

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico que possui efeito sedativo dose dependente, miorelaxante e analgésico. O uso de dexmedetomidina antes da indução com propofol pode se apresentar como uma possível opção em procedimentos clínicos e anestesiológicos balanceados. Portanto, torna-se necessário o conhecimento da interação entre as duas drogas, no que tange aos efeitos cardiorrespiratórios. O objetivo do projeto foi avaliar as alterações cardiorrespiratórias em cães, decorrentes do uso do propofol como agente indutor utilizando como medicação pré-anestésica a dexmedetomidina, assim como a consequência no requerimento deste fármaco indutor. Para realização do estudo foram utilizados 20 animais machos, castrados, com idade entre 2 a 5 anos, da raça beagle, procedentes do canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) que se enquadraram com classificação ASA (American Society of Anesthesiologists) I. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 10 animais: Grupo DP - dexmedetomidina ( $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) na MPA e indução com propofol ( $4\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) por via intravenosa, e Grupo SP- 3mL de solução de NaCl 0,9% e indução com propofol ( $4\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) por via intravenosa. Durante os procedimentos os animais foram monitorados para avaliação de variáveis cardiorrespiratórias através dos parâmetros fisiológicos (FC,  $f$ ,  $\text{ETCO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , PAS, PAD, PAM,  $^{\circ}\text{C}$ ) nos tempos (TB, TDex, T3, T5, T10, T15 e TR) e parâmetros respiratórios (pH,  $\text{PCO}_2$ ,  $\text{PO}_2$  e  $\text{HCO}_3$ ) nos tempos (TB, TDex, T3, T15 e TR), através de coletas seriadas de 1ml de sangue arterial com seringa heparinizada da artéria auricular. No T15 foi aplicado nos animais do grupo DP o antagonista (atipamezole) da dexmedetomidina e no grupo SP solução salina no mesmo volume. O resultado demonstrou que o uso da dexmedetomidina como MPA, reduziu em 35% o requerimento do propofol, não influenciando os efeitos respiratórios, porém evitando hipotensão arterial, proporcionando mais benefícios do que quando comparado ao uso isolado do propofol.

**Palavras-chave:**  $\alpha_2$ -agonista, alteração cardiorrespiratória, canino

## ABSTRACT

BARCELLOS, M. C. B. **CARDIORRESPIRATORY PARAMETERS AFTER INDUCTION OF ANESTHESIA WITH PROPOFOL IN DOGS PREMEDICATED WITH DEXMEDETOMIDINA IN DOGS.** 2017, 65p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas), Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2017.

Dexmedetomidine is a  $\alpha_2$  adrenergic receptor agonist that exerts its sedative effect in a dose dependent fashion, and also has a miorelaxant and analgesic effect. The Use of dexmedetomidine prior to induction with propofol may be an option for clinical procedures and in balanced anesthesia protocols. Therefore, is necessary to gather the knowledge about the interaction of these two drugs and its effects on cardiorespiratory parameters. The aim of this study was to evaluate the cardiorespiratory effects of propofol in dogs premedicated with dexmedetomidine, as well as the requirement of propofol to induce anesthesia. Twenty male beagle dogs, ageing 2 to 5 years old, were enrolled in this study. All dogs were classified as class I at the American Society of Anesthesiologists (ASA) index. Dogs were randomly assigned to two groups: DP, on which dogs received dexmedetomidine ( $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) intravenously (IV) as premedication and then received propofol at a constant rate ( $4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) for anesthesia induction; SP, on which dogs received saline (3 mL) IV as premedication and then received propofol at a constant rate ( $4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) for anesthesia induction. During the evaluation times the physiologic parameters were recorded as well as the respiratory parameters obtained from arterial blood gas analysis. Fifteen minutes after anesthesia induction, dogs from group DP received the  $\alpha_2$  adrenergic receptor antagonist atipamezole ( $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) intramuscularly (IM) and dogs from group SP received saline (0,3 mL) IM. As results was observed that dexmedetomidine reduced the requirement of propofol to induce anesthesia in 35% without enhance respiratory depression produced by propofol. Dexmedetomidine avoided the hypotension observed on group SP. This findings leads to the conclusion that the use of dexmedetomidine as premedicant provides more benefits than the use of propofol as a sole agent.

**Keywords:**  $\alpha_2$ -agonist, cardiorespiratory change, canine

## LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

MPA	Medicação pré-anestésica
TIVA	Anestesia total intravenosa
GABA	Ácido gama-aminobutírico
CAM	Concentração alveolar mínima
SNC	Sistema nervoso central
ECG	Eletrocardiograma
BAV	Bloqueio atrioventricular
DC	Débito cardíaco
FC	Frequência cardíaca
<i>f</i>	Frequência Respiratória
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
T°C	Temperatura retal
SpO	Concentração de hemoglobina saturada de oxigênio
bpm	Batimentos por minuto
mpm	Movimentos por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
µg	Micrograma
h	Hora
min	Minuto
pH	Potencial hidrogeniônico
PCO <sub>2</sub>	Pressão arterial de dióxido de carbono
ETCO <sub>2</sub>	Concentração de dióxido de carbono expirado
PO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
VM	Volume minuto
HCO <sub>3</sub>	Concentração de bicarbonato
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
$\alpha$	Alfa
LEQPV	Laboratório de Quimioterapia e Parasitologia Veterinária
IM	Via intramuscular
IV	Via intravenosa

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Distribuição dos grupos com ou sem a aplicação de MPA anteriormente a indução de propofol em cães saudáveis. 11
- Tabela 2:** Escores de sedação pela escala de sedação por pontuação, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, 5 minutos após a administração da MPA. 17
- Tabela 3:** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) e coeficiente de variação (C.V.) dos tempos de indução em segundos (s) e dose de propofol ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ), nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP). 18
- Tabela 4:** Qualidade de indução anestésica, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, e induzidos com  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de propofol. 18
- Tabela 5:** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) e coeficiente de variação (C.V.) ou mediana ( $\bar{x}$ ) e limites (mín-máx) dos parâmetros fisiológicos avaliados ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP). 20
- Tabela 6:** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) e coeficiente de variação (C.V.) ou mediana ( $\bar{x}$ ) e limites (mín-máx) dos parâmetros respiratórios avaliados ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP). 29
- Tabela 7:** Qualidade de recuperação anestésica, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, e induzidos com  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de propofol. 32
- Tabela 8:** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) ou mediana ( $\bar{x}$ ) e limites (mín-máx) dos tempos (minutos) de recuperação do reflexo palpebral, reflexo de deglutição, extubação, sustentação de cabeça, posição quadrupedal e deambulação, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, 5 minutos após a administração da MPA e induzidos com  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de propofol. 33

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Estrutura Química Dexmedetomidina	4
<b>Figura 2:</b>	Estrutura Química Antipamezole	6
<b>Figura 3:</b>	Estrutura Química Propofol	7
<b>Figura 4:</b>	Indução com Isoflurano	11
<b>Figura 5:</b>	Acesso arterial: Artéria Auricular	11
<b>Figura 6:</b>	Escala de Sedação por Pontuação (ESP), adaptada de Pypendop et al. (1998), representando os escores de sedação e as características de cada escore.	12
<b>Figura 7:</b>	Monitor Multiparametro Digicare	13
<b>Figura 8:</b>	Hemogasômetro IDEXX VetStat	13
<b>Figura 9:</b>	Indução com Propofol na Bomba de seringa Samtronic ST670	14
<b>Figura 10:</b>	Escala de qualidade de indução anestésica, adaptada de Psatha et al. (2011), representando os escores de sedação e as características de cada escore.	14
<b>Figura 11:</b>	Escala de qualidade de recuperação anestésica, adaptada de Psatha et al. (2011), representando os escores de sedação e as características de cada escore.	15
<b>Figura 12:</b>	Representação gráfica das medianas dos escores de sedação ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	17
<b>Figura 13:</b>	Representação gráfica das medianas da qualidade de indução ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	19
<b>Figura 14:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da frequência cardíaca ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	21
<b>Figura 15:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da frequência respiratória ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	22

<b>Figura 16:</b>	Representação gráfica as médias aritméticas do $\text{ETCO}_2$ ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	23
<b>Figura 17:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas do $\text{SPO}_2$ ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	23
<b>Figura 18:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da PAS ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	24
<b>Figura 19:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da PAD ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	25
<b>Figura 20:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da PAM ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	26
<b>Figura 21:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da PAS x PAD x PAM ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).	26
<b>Figura 22:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da temperatura retal ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	27
<b>Figura 23:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas do pH ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	28
<b>Figura 24:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da $\text{PCO}_2$ ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	30
<b>Figura 25:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da $\text{PO}_2$ ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	31
<b>Figura 26:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas do $\text{HCO}_3$ ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).	31
<b>Figura 27:</b>	Representação gráfica das médias aritméticas da FC x PAS ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).	33

- Figura 28:** Representação gráfica das médias aritméticas da FR x  $PCO_2$  ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B). 34
- Figura 29:** Representação gráfica das médias aritméticas da FR x  $PO_2$  ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B). 34
- Figura 30:** Representação gráfica das médias aritméticas da FR x  $PO_2$  ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B). 34

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>2</b>
2.1 Medicação Pré-anestésica e Indução Anestésica	2
2.2 Dexmedetomidina	4
2.3 Propofol	7
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
3.1. Autorização da Comissão de Experimentação e Uso de Animais	10
3.2. Localização do Experimento e Seleção dos Animais	10
3.3. Instrumentação	10
3.4. Protocolo Experimental	11
3.5. Delineamento experimental	12
3.6. Coleta de Dados	15
3.7. Análise Estatística	16
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>17</b>
4.1. Escore de Sedação	17
4.2. Requerimento de Propofol	18
4.3. Qualidade de Indução	18
4.4. Frequência Cardíaca	19
4.5. Eletrocardiograma	21
4.6. Frequência Respiratória	21
4.7. Concentração de Dióxido de Carbono na Expiração	22
4.8. Concentração de Hemoglobina Saturada de Oxigênio	23
4.9. Pressão Arterial Sistólica	24
4.10. Pressão Arterial Diastólica	24
4.11. Pressão Arterial Média	25
4.12. Temperatura Retal	27
4.13. pH	27
4.14. Pressão Arterial de Dióxido de Carbono	30
4.15. Pressão Arterial de Oxigênio	30
4.16. Bicarbonato	31
4.17. Qualidade de Recuperação	32
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>40</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>41</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>49</b>
8.1 Anexo A - Certificado CEUA/IV/UFRRJ	49
8.2 Anexo B - Consentimento LQEPV	50
8.3 Anexo C - Escore Sedação dos Animais	51
8.4 Anexo D - Ficha Avaliação dos Animais	52

## 1. INTRODUÇÃO

A medicação pré-anestésica (MPA), utilizada na preparação do paciente para o procedimento anestésico, é frequentemente utilizada em medicina veterinária, tendo como objetivo promover a tranquilização ou sedação do mesmo antes de iniciar sua anestesia, diminuindo a incidência dos efeitos adversos dos fármacos utilizados posteriormente e, quando necessário, promover analgesia. Dentre os fármacos utilizados para tranquilização ou sedação na medicina veterinária destacam-se os fenotiazínicos e os agonistas alfa 2-adrenérgicos, respectivamente.

A dexmedetomidina é um agonista alfa 2-adrenérgico muito difundido pelo mundo, porém no Brasil, passou a ser mais utilizada recentemente. Possui como principais características efeito sedativo dose dependente, miorelaxante e analgésico que são mediados por meio da estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos periféricos e no sistema nervoso central. O propofol, devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas se popularizou e hoje é amplamente utilizado como principal agente hipnótico para indução e/ou manutenção anestésica em diversos tipos de procedimentos, inclusive em pacientes que apresentam comorbidades, como insuficiência hepática ou renal.

A utilização da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica, é uma possível opção em procedimentos anestésicos balanceados, visando reduzir o requerimento do agente indutor como o propofol, e assim conseqüentemente, reduzir seus efeitos adversos. Portanto, torna-se necessário, o conhecimento da interação entre essas duas drogas, no que tange aos efeitos cardiorrespiratórios e possíveis ocorrências de efeitos adversos. O objetivo deste estudo é avaliar as alterações cardiorrespiratórias do uso do propofol na taxa de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , bem como seu requerimento como agente indutor, na presença ou não da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica, na dose de  $10 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ , por via intravenosa.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Medicação Pré-Anestésica e indução anestésica

Visando minimizar efeitos colaterais dos agentes anestésicos, bem como promover tranquilização do paciente juntamente com sedação, o uso de alguns fármacos vem evoluindo ultimamente como agente empregado na medicação pré-anestésica (MPA) (BORTOLAMI et al., 2013).

Os fármacos utilizados na medicação pré-anestésica são úteis na preparação do paciente para o procedimento anestesiológico, tornando o ato anestésico mais seguro para o paciente. Têm como objetivo promover sedação, analgesia e minimizar a incidência de efeitos adversos dos fármacos utilizados posteriormente durante um procedimento anestésico (FANTONI, 2009).

Diversos fármacos podem ser utilizados como medicação pré-anestésica, porém sua escolha dependerá de diversos fatores como: a dor pré-operatória e/ou intraoperatória esperada, da espécie animal, do temperamento do paciente, das doenças intercorrentes e, do grau de sedação requerido (MASSONE, 2011).

A medicação pré-anestésica tem várias finalidades, sendo a mais importante relacionada à promoção de tranquilização ou sedação do paciente antes de iniciar sua anestesia. Outros objetivos podem ser alcançados, como: preparação do paciente para indução anestésica, redução do estresse, redução dos efeitos indesejáveis de outros fármacos, redução da dor, potencialização de agentes anestésicos e consequente redução de suas doses, efeito antiemético, viabilização de procedimentos com anestesia local, diminuição de secreções das vias aéreas, diminuição da salivação e promover miorrelaxamento (TRANQUILLI, 2013).

Os opióides, fenotiazínicos, entre outros, normalmente são administrados em associação para promover sedação e analgesia desejada em pacientes, além de redução dos efeitos colaterais de outros fármacos utilizados posteriormente, pois já foi observado que esses não alcançam um ponto de equilíbrio apropriado entre sedação e analgesia quando utilizados isoladamente (BAGATINI et al., 2002)

Essa associação é conhecida como neuroleptoanalgesia, e na prática veterinária é comumente realizada através da combinação de agentes tranquilizantes (como a acepromazina) com um opióides (como a morfina, metadona) (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

Os opióides têm sido utilizados em Medicina Veterinária há vários anos, pois possuem eficácia comprovada quando se diz respeito ao seu poder analgésico sendo indicados como alternativa para alívio do desconforto e sofrimento associados a dor, em várias condições patológicas, durante o período operatório e pós-operatório e quando associadas a traumas (LAMONT, 2008; MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015). Além disso, atualmente existe maior preocupação com o controle da dor nos animais visando oferecer melhores condições de recuperação a esse paciente. Assim, consequentemente o seu uso vem aumentando (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

Os fenotiazínicos são fármacos utilizados para permitir realizações de exame físico, transporte do paciente e tem ação antiemética (AMBRISKO; HIKASA, 2002; KOJIMA et al., 2002). São os fármacos tranquilizantes não hipnóticos, ou seja, são capazes de diminuir a ansiedade sem promover efeito ansiolítico. Ele promove uma desconexão do sistema reticular ascendente com o córtex cerebral, reduzindo esta comunicação. Além disso, produzem diversos efeitos endócrinos, comportamentais e autonômicos. E agem alterando a capacidade

termorregulatória, o tônus vasomotor, o balanço hormonal e o estado de alerta (PLUMB, 2011a).

Na medicina veterinária os agonistas alfa-2 adrenérgicos também são utilizados com frequência na medicação pré-anestésica. São medicamentos que produzem efeitos dependentes da dose, no sistema cardiovascular, caracterizados por vasoconstrição periférica, bradicardia e diminuição do débito cardíaco (FLACKE et al, 1990; BLOOR et al, 1992; GOLDEN et al, 1998). Seu uso vem aumentando, pois, de acordo com Bagatini e colaboradores (2002), a dexmedetomidina é uma droga inovadora no quesito sedação e analgesia, pois seu início de ação é rápido e além disso permite rápida titulação. Promove sinergismo com outros fármacos anestésicos comumente utilizados posteriormente a MPA, reduzindo seu requerimento e efeitos adversos além de apresentar baixa incidência de efeitos colaterais e mínima depressão respiratória.

Em um estudo realizado por Quirós-Carmona e colaboradores (2016), foi notado que o uso de dexmedetomidina, agonista alfa-2 adrenérgico, na medicação pré-anestésica não conseguiu reduzir significativamente o requerimento de alfaxalona necessária para manutenção da anestesia total intravenosa (TIVA) em cães. Rauser e colaboradores (2016), concluíram que tanto a dexmedetomidina quanto a medetomidina utilizadas para sedação ou MPA são uma boa opção para exame ocular ou para a cirurgia oftálmica (ARTIGAS et al, 2012).

A anestesia balanceada tem dividido espaço, entre as preferências dos anesthesiologistas, para a anestesia total intravenosa (PASSOT et al., 2002), uma vez que esta técnica é uma alternativa ao uso de anestésicos inalatórios. Devido à introdução de agentes anestésicos intravenosos de curta duração, não cumulativos, bem como os avanços na tecnologia de sistemas de infusão, o uso da anestesia total intravenosa ganhou popularidade para a manutenção da anestesia em pequenos animais na última década (VIANNA, 2001; CARARETO, 2004). A anestesia total intravenosa é a técnica anestésica (TIVA) onde a administração dos fármacos é realizada exclusivamente através da via intravenosa sem a utilização de agentes anestésicos inalatórios. A dose pode ser ajustada de acordo com o efeito desejado e tem por objetivo proporcionar hipnose, relaxamento muscular, recuperação rápida e tranquila acompanhada de estabilidade hemodinâmica (CARARETO, 2004, BORTOLAMI et al., 2013).

Diferente dos anestésicos inalatórios, os fármacos intravenosos não geram poluição ambiental, não são irritantes para a via respiratória e não são inflamáveis ou explosivos (características dos agentes inalatórios mais antigos). Porém após a sua administração, recuperação mais demorada devido eliminação mais lenta, e há possibilidade da ocorrência de efeitos indesejáveis como resultado da elevada, embora transitória, concentração plasmática atingida (WHITE, 1989; HARSFIELD et al., 1996; FANTONI et al., 2009).

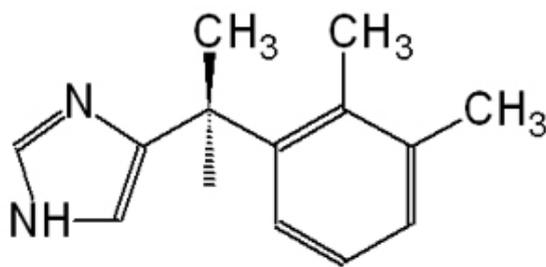
Para a indução anestésica, apesar de uma enorme disponibilidade de fármacos e associações, o propofol se destaca por tratar-se de um agente hipnótico, de uso exclusivo intravenoso e que possui um clearance elevado, e promove recuperações comparáveis as dos anestésicos inalatórios em relação ao tempo e ainda mais suaves e tranquilas que as destes fármacos e dos outros agentes indutores endovenosos (SHORT & BUFFALARI, 1999; TRANQUILLI et al., 2013). A farmacocinética do propofol apresenta outras vias de transformação além da biotransformação hepática (SHORT & BUFALARI, 1999). Comparado aos agentes inalatórios, o propofol promove estabilidade cardiocirculatória e por isso vem sendo inserido em protocolos de anestesia total intravenosa em substituição a anestesia inalatória (Beths et al., 2001; PASCOE et al., 2006).

## 2.2 Dexmedetomidina

Dentre os agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos a xilazina e dexmedetomidina destacam-se como os fármacos mais utilizados no Brasil em medicina veterinária para tranquilização dos pacientes. Porém a dexmedetomidina, recentemente lançada no mercado nacional vem adquirindo espaço entre os anesthesiologistas (FANTONI, 2009).

A dexmedetomidina inicialmente compunha junto à levomedetomidina, a mistura racêmica conhecida como medetomidina. Nesta mistura, a dexmedetomidina era a porção ativa, altamente lipofílica demonstrando alta seletividade pelos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos (FANTONI, 2009; FLAHERTY, 2013), sendo sua relação de seletividade de  $\alpha$ 2 para  $\alpha$ 1 na ordem de 1.600:1 (FLAHERTY, 2013). Sendo a dexmedetomidina a forma dextrógera pura dessa mistura, considera-se que ela é duas vezes mais potente que a própria medetomidina (KUUSELA et al., 2000, 2001b).

A dexmedetomidina é quimicamente descrita como monohidrocloreto de (+) - 4- (2, 3-dimetil-fenil) etil-1H-imidazole com peso molecular como 236.7. A fórmula empírica é C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl. (NAAZ S., OZAI R E, 2014) (Figura 1).



**Figura 1:** Estrutura Química da Dexmedetomidina

A dexmedetomidina tem sido utilizada com diversas finalidades em humanos e diversas espécies animais como, cães, gatos e equinos onde são observados efeitos de sedação, analgesia e redução no requerimento de agentes anestésicos intravenosos e inalatórios na indução e/ou manutenção anestésica (KUUSELA et al., 2000; FLAHERTY, 2013). Kuusela e colaboradores (2000) observaram que os efeitos tanto sedativos quanto analgésicos são dose-dependentes e que as doses em cães que podem ser utilizadas como dose clínicas variam entre 5 e 20  $\mu$ g/kg pela via intramuscular e 1 a 10  $\mu$ g/kg pela via intravenosa (CARTER et al., 2013; KUUSELA et al., 2000). Esse medicamento possui efeito no sistema cardiovascular, onde pode ser observada vasoconstrição intensa, bradicardia e diminuição do débito cardíaco (BLOOR et al, 1992; GOLDEN et al, 1998).

Os mecanismos de ação deste fármaco estão relacionados com a ativação dos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos pré-sinápticos, resultando em efeito inibitório sobre a liberação de noradrenalina pela inibição do influxo de íons cálcio na membrana neuronal e diminuindo, assim, a excitação do sistema nervoso central (SNC). É ainda relacionado a estimulação dos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos pós-sinápticos acoplados a proteína G, resultando em vasoconstrição periférica, analgesia e outros efeitos (ESCOBAR et al, 2012). Atua também em receptores alfa-2 adrenérgicos localizados no locus coeruleus, o maior grupo de células noradrenérgicas no cérebro sendo fundamental para a fisiologia do sono, resultando em

importante aumento da atividade de interneurônios inibitórios, resultando em depressão do SNC (SCHEININ; SCHWINN, 1992; BAGATINI et al, 2002).

A dexmedetomidina produz, por meio de sua ação direta em receptores  $\alpha_2$  localizados na musculatura lisa das artérias, aumento da resistência vascular sistêmica. Esta ação vasoconstritora é responsável pela elevação transitória da pressão arterial observada após a administração de um bolus intravenoso. Entretanto, esse aumento inicial da pressão sanguínea é temporário e, após a redistribuição da droga, este efeito é compensado pela redução da atividade simpática (LINK et al, 1996; PARIS & TONNER, 2005; ROCCHI et al, 2012; PASCOE, 2014).

Em função desse aumento da pressão arterial ocorre estimulação dos barorreceptores e um conseqüente aumento do tônus vagal levando a redução da frequência cardíaca e débito cardíaco (PARIS & TONNER, 2005; PASCOE, 2014). A redução da frequência cardíaca (FC), bem como do débito cardíaco (DC) persistem por um período que se estende em torno de 20 minutos após bolus único por via intravenosa (FLAHERTY, 2013). Devido a diminuição da atividade simpática e conseqüente inibição da liberação de noradrenalina pelos terminais simpáticos, os efeitos cronotrópicos negativos permanecem até a fase tardia, ou seja, ultrapassando o tempo da fase inicial (FLAHERTY, 2013).

Pascoe e colaboradores (2006) utilizaram  $3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  de dexmedetomidina em infusão contínua, perceberam diminuição significativa da frequência cardíaca, aumento na pressão arterial sistólica e média acima da valor basal. Além disso, é notável que a pressão diastólica se elevou após a utilização de uma dose média ( $0,5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ), embora não tenham sido observado diferenças estatísticas nos níveis sistólico e médio de pressão arterial.

Em cães pode ser observado após administração pela via intravenosa redução de 50 a 60% na frequência e débito cardíaco, enquanto em felinos essa redução é de 50%, porém em cães a pressão arterial aumenta temporariamente (período inicial). (ILBACK et al, 2003; TRANQUILLI et al, 2013; QUIROS et al, 2014).

Devido a essas alterações no sistema cardiovascular, principalmente pelo aumento da resistência vascular sistêmica esse fármaco não deve ser usado em animais que possuem comprometimento cardíaco, como insuficiência mitral ou cardiomiopatia dilatada (PYPENDOP & VERSTEGEN 1998; SINCLAIR ET AL., 2003). Segundo Mangano (1997) e Wijesundera et al (2003) a dexmedetomidina está sendo utilizada em pacientes humanos com doença arterial coronariana, já que este fármaco está associado à diminuição da ocorrência de taquicardia, redução da resposta ao estresse (FLACKE et al, 1987; MANGANO 1997; TALKE et al., 2000) e menor mortalidade (WIJEYSUNDERA et al, 2003).

A analgesia é mediada pela dexmedetomidina no corno dorsal da medula através de seus efeitos moduladores sobre a via nociceptiva da proteína G em canais de íons nas transmembranas localizadas no tronco cerebral e pela inibição de liberação de substância P no neurônio da raiz dorsal (FUKUSHIMA et al, 1997; GAYNOR & MUIR, 2009).

A dexmedetomidina pode prolongar o bloqueio motor por ligação direta aos neurônios no corno dorsal da medula (EISENACH et al, 1996). Troncy e colaboradores (2002) descrevem que a dexmedetomidina por não ser uma substância controlada e está prontamente disponível no mercado e também por não estar associada aos efeitos negativos de pós-operatório relacionado a outros fármacos como por exemplo retenção urinária provocada por opioides, é um fármaco que pode ser utilizado da dexmedetomidina na peridural associada com anestésico local. Em cães o uso deste fármaco, também contribuiu para reduzir a concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios (SABBE et al, 1994). Essa associação aumentou a duração da analgesia diminuindo a necessidade de resgate analgésico nesses pacientes, além de melhorar pontualmente a sedação (BAJWA et al, 2011; GUPTA et al, 2011).

No sistema digestório, devido a redução do débito cardíaco sistêmico a dexmedetomidina promove redução da motilidade, pois ocorrerá a diminuição no fluxo sanguíneo arterial via artéria cecal (VALVERDE, 2010).

No sistema urinário, é observado que a dexmedetomidina aumenta o débito urinário e que as alterações que ocorrem na filtração glomerular não estão ligadas ao fármaco e sim predominantemente ligadas a mecanismos hemodinâmicos e hormonais (VILLELA et al., 2005; PANZER et al, 2011; FLAHERTY, 2013).

Devido a interação com adrenorreceptores  $\alpha$ -2 localizados nas células beta pancreáticas, ocorre a inibição da secreção de insulina e a lipólise o que promove aumento de forma transitória na glicemia do animal, não sendo indicado seu uso para pacientes com distúrbios na insulina (diabéticos) (RANHEIM et al, 2000; AMBRISKO E HIKASA, 2002; KANDA & HIKASA, 2008; RESTITUTTI, 2012).

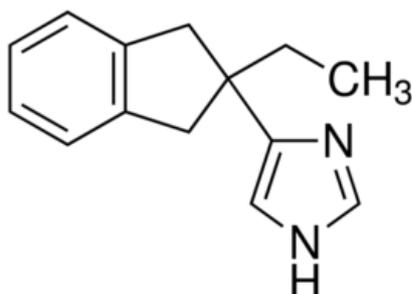
Após a administração intravenosa, a dexmedetomidina apresenta uma fase de distribuição rápida com uma meia vida de distribuição de seis minutos e tem meia-vida de eliminação de aproximadamente duas horas. A percentagem de ligação da dexmedetomidina às proteínas plasmáticas é de 94% (GERTLER et al, 2001; NAAZ, 2014). Sofre ampla biotransformação hepática através da glucuronidação e das enzimas do citocromo P450 sendo excretada principalmente na urina (95%) e secundariamente nas fezes (5%), (PYPENDOP, B. H. & ESCOBAR, A, 2012).

Sendo assim, este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes que apresentam insuficiência hepática, como também nos idosos, em função dos efeitos adversos importantes nos parâmetros cardiovasculares (PANZER et al, 2011), ou seja, a dose de dexmedetomidina terá que ser diminuída, uma vez que existe uma menor taxa metabólica sobre o fármaco na forma ativa (PANZER et al, 2011; FLAHERTY, 2013).

As implicações clínicas observadas pela aplicação da dexmedetomidina podem ser revertidas através da administração de antagonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, como atipamezole, ioimbina ou MK-467 (AMBRISKO E HIKASA, 2003).

Tanto o atipamezole quanto a ioimbina revertem todos os efeitos de sedação e analgesia (CLARKE E INGLATERRA, 1989; VÄHÄ-VAHE, 1990), enquanto o MK- 467 por ser um antagonista adrenoceptor periférico  $\alpha$ -2 evita ou diminui a resposta cardiovascular e por não atravessar a barreira hematoencefálica a sedação do agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico é mantida (CLINESCHIMIDT et al, 1988; PAGEL et al, 1998; ENOURI et al, 2008; HONKAVAARA et al, 2008; RAEKALLIO et al, 2010; HONKAVAARA et al, 2011; RESTITUTTI et al, 2012).

O atipamezole tem como estrutura química 4-[(2-etil-2,3- diidro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol e hidroclorídrico] (figura 2). Como citado anteriormente, este fármaco é um antagonista altamente específico de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos central e periféricos que reverte os efeitos cardiovasculares, de sedação e de analgesia da dexmedetomidina em cães e também reduz a duração da recuperação (KARHUVAARA et al, 1990; VÄHÄ-VAHE, 1990; BARLETTA et al, 2011).

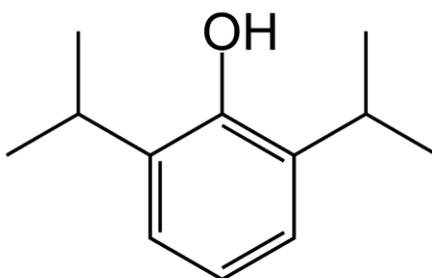


**Figura 2:** Estrutura Química do Atipamezole

O atipamezole possui maior afinidade (aproximadamente 100 vezes) pelos receptores alfa 2-adrenérgicos e cerca de 200 a 300 vezes maior seletividade  $\alpha_2: \alpha_1$  do que as da ioimbina. Este fármaco não age em receptores beta-adrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, histaminérgicos, muscarínicos, opiáceos, ácido gama-aminobutírico (GABA), ou benzodiazepínicos. Na medicina veterinária, este fármaco tem importante papel pois promove reversão rápida da sedação provocada pelos alfa 2-agonistas e conseqüentemente dos seus efeitos colaterais indesejáveis (VIRTANEN; SAVOLA; SAANO, 1989; PERTOVAARA et al, 2005).

### 2.3 Propofol

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um anestésico intravenoso não-barbitúrico (Figura 3), derivado alquilfenólico, insolúvel em água, com propriedades hipnóticas e sedativas, muito utilizado tanto em medicina humana quanto na medicina veterinária (FANTONI, 2009; MATHIS et al., 2012).



**Figura 3:** Estrutura Química do Propofol

Apresenta-se como uma substância oleosa em temperatura ambiente sendo comercializado mais comumente na forma de macroemulsão contendo óleo de soja, lecitina de ovo e glicerol (FANTONI, 2009; MATHIS et al., 2012), o que confere a solução aspecto viscoso e leitoso. Esta emulsão propicia o crescimento bacteriano e o desenvolvimento de endotoxinas, por este motivo, não deve ser submetido a temperatura extremas e deve ser descartado no máximo 6 horas após a abertura da ampola (BRANSON, 2007). Recentemente o propofol começou a ser comercializado na forma de nanoemulsão, de aspecto transparente, não contendo nenhum dos elementos que a macroemulsão necessita em sua composição, o que lhe confere maior durabilidade após aberto (LUIZ et al., 2013).

Devido ao propofol possuir uma extensa distribuição e rápida eliminação, sua concentração sanguínea e conseqüentemente cerebral declinam de maneira rápida após dose única “*bolus*”. A sua alta lipossolubilidade faz com que se distribua extensamente para tecidos mais perfundidos como encéfalo, rins, fígado, baço, coração, pulmões e glândulas endócrinas e, em seguida, para tecidos menos perfundidos como os músculos e gordura. Demonstram meia vida rápida de distribuição em torno de 1 a 8 minutos e lenta em torno de 30 a 70 minutos, enquanto a meia vida de eliminação de 4 a 24 horas (NETO, 1997).

Sua biotransformação ocorre principalmente por conjugação hepática através do sistema citocromo P-450. Entretanto, já se sabe que existem sítios de metabolização extra-hepáticos como pulmão, intestino, plasma e rim, já que a depuração corpórea total parece ser maior que a taxa de circulação sanguínea hepática (LANGE et al., 1990; DAWIDOWICZ et al., 2000; PASCOE, 2006; POSNER; ASAKAWA; ERB, 2008). Todos os metabólitos são inativos e eliminados via renal através da urina (VILANI, 2001), podendo ser utilizado nos

nefropatas, pacientes em emergências do trato gênito-urinário e hepatopatas. Quando comparados com outros agentes intravenosos, o clearance do propofol e seu metabolismo hepático são extremamente rápidos, sendo essa uma das diferenças farmacológicas e clínicas mais importantes e relevantes entre esses fármacos (TRANQUILLI et al., 2013).

O propofol possui alguns efeitos adversos, como por exemplo dor à aplicação, mioclonias, náusea, êmese excitação, euforia e até mesmo crises convulsivas. Porém um dos efeitos adversos mais observados, é a depressão respiratória dose dependente após sua administração que pode levar a apneia transitória (SHORT; BUFALARI, 1999).

Outros efeitos no sistema respiratório observados após a administração desse fármaco é a diminuição da frequência respiratória ( $f$ ), do volume minuto (VM), da pressão arterial de oxigênio ( $PO_2$ ), aumento da pressão arterial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) e dos níveis de dióxido de carbono expirados  $ETCO_2$  (FANTONI et al., 2009).

No sistema cardiovascular, apesar de poucos efeitos colaterais, sabe-se que a anestesia realizada com o propofol é frequentemente associada com diminuição tanto da pressão arterial quanto da frequência cardíaca (SMITH et al., 1994). Promove redução da pressão arterial sistólica, diastólica e média (ANTUNES, 1999), levando a hipotensão sistêmica resultante da diminuição da resistência vascular periférica, além de reduzir a sensibilidade barorreflexa em resposta a hipotensão (COATES et al., 1987; CLAYES et al., 1988). Ocorre aumento do fluxo sanguíneo coronariano, devido a vasodilatação coronariana, e diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio (GOODCHILD e SERRARO, 1989).

O Propofol promove redução do débito cardíaco que, aparentemente corre devido à redução da pré-carga por efeito venodilatador direto (GOODCHILD e SERRARO, 1989; MANNARINO et al., 2012). Observa-se que a diminuição na pressão arterial é proporcional ao aumento da concentração plasmática do fármaco anestésico em questão (WHITWAM et al., 2000; MANNARINO et al., 2012).

Em relação à atividade elétrica cardíaca, no uso deste fármaco, bradiarritmia pode ser observada, podendo estar relacionada a menor sensibilidade barorreflexa, por inibição da atividade simpática, porém não se considera o propofol como um agente arritmogênico, ainda que possa intensificar as arritmias provocadas pelo uso da epinefrina. Sendo assim, o propofol não induz a bradiarritmias de forma direta, pois não altera a condução atrioventricular e nem apresenta efeito direto sobre o nodo sinoatrial (WHITWAM et al., 2000; FANTONI et al., 2009).

A depressão provocada pelo propofol no sistema nervoso central é velocidade-dependente (SHORT; BUFALARI, 1999). Esse quadro é induzido através da potencialização dos efeitos do GABA sobre a transmissão GABA-érgica, efetuando suas ações nos canais iônicos presentes no receptor GABA A e por reduzir a atividade metabólica cerebral. Promove vasoconstrição cerebral, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana. Não possui efeito antinociceptivo e anti-hiperalgésico (TAKECHI et al., 2013) tendo assim que ser associado a agentes analgésicos para a manutenção da TIVA em procedimentos cirúrgicos (MANNARINO et al., 2012). Além do efeito depressor do sistema nervoso central, pode promover hipotermia pelo miorelaxamento, inibição da termorregulação central e vasodilatação (FANTONI et al., 2009; TRANQUILLI et al., 2013).

As taxas de administração, a profundidade e a duração da anestesia, assim como o requerimento de propofol para indução anestésica, por mudanças nas taxas de indução ainda não foram claramente estabelecidas (SHORT; BUFALARI, 1999, JANG et al 2009). Jang e colaboradores (2009), demonstraram a influência da velocidade de administração do propofol, sendo o aumento da velocidade diretamente proporcional ao aumento das alterações hemodinâmicas em ratos. Porém alguns autores relatam redução no requerimento anestésico bem como na incidência de efeitos adversos em velocidades menores em cães (SHORT;

BUFALARI, 1999) enquanto outros relatam aumento nesses parâmetros em cães (MURISON, 2001) e em gatos (WARNE et al., 2013).

A dexmedetomidina tem sido utilizada na medicação pré-anestésica com objetivo de promover analgesia e redução no requerimento de agentes anestésicos intravenosos e inalatórios na indução e/ou manutenção anestésica (FANTONI, 2009; KUUSELA et al., 2000; FLAHERTY, 2013). Kuusela e colaboradores (2003), observaram uma pressão arterial média semelhante ao utilizar a dexmedetomidina na pré-medicação combinada a infusão de propofol, verificando que os efeitos vasoconstritores da dexmedetomidina foram predominantes impedindo a hipotensão. Mesmo durante a anestesia com isoflurano mantiveram bradicardia (<70 bpm) e a pressão arterial média permaneceu dentro do valor de referência (80-120 mmHg).

Em cães anestesiados com propofol ou isoflurano em que se administrou simultaneamente dexmedetomidina a  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hora}^{-1}$ , observou-se que ocorre a redução da concentração plasmática do agonista  $\alpha_2$ , porém esses efeitos foram menores no grupo anestesiado com propofol. Essas diferenças podem ser explicadas por alterações no fluxo sanguíneo produzido pelos medicamentos anestésicos, que podem afetar o volume de distribuição de dexmedetomidina (LIN et al, 2008).

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Autorização da Comissão de Experimentação e Uso de Animais

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/IV/UFRRJ), protocolo n°. 6705210317 (Anexo A), podendo ser executado dentro dos padrões de ética e bem-estar animal.

#### 3.2 Localização do Experimento e Seleção dos Animais

Foram distribuídos em dois grupos 20 cães machos, inteiros com idade entre dois a cinco anos ( $36 \pm 19$  e  $20 \pm 24$  meses média  $\pm$  desvio padrão), peso entre 10 e 15 quilos ( $12,5 \pm 0,8$  e  $12,7 \pm 1,7$  kg), originados do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV), local da realização do experimento (ANEXO B). A higidez do animal foi confirmada por meio de exame clínico, que consistiu em anamnese e exame físico, incluindo parâmetros vitais e avaliação sistemática com uso dos métodos de exploração clínica (inspeção, palpação, percussão e auscultação). E através de exames laboratoriais, como hemograma completo e perfil bioquímico (ureia, creatinina, alanino amino transferase, fosfatase alcalina e proteínas totais) e todos foram classificados como ASA I pela escala da American Society of Anesthesiologists (SANKAR et al., 2014). Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas.

#### 3.3 Instrumentação

Ao chegar ao local do experimento cada animal foi colocado em gaiolas individuais em sala climatizada por 30 minutos, visando reduzir o estresse e sua interferência nos resultados do estudo. Inicialmente foi repetido o exame clínico, com ênfase nos parâmetros cardiovasculares e respiratórios e em seguida o animal foi posicionado e contido manualmente em cima de uma mesa e submetido a indução anestésica com isoflurano 5% ( $FiO_2$  1,0), administrado por meio de máscara facial (Figura 4). A intubação orotraqueal foi realizada após a perda de consciência e tônus de mandíbula, com manutenção com 1CAM de isoflurano, em respiração espontânea em circuito valvular com absorvedor de dióxido de carbono ( $CO_2$ ). Com o animal em decúbito lateral procedeu-se a venóclise da veia cefálica com cateter 22G para administração dos fármacos pela via intravenosa e outro cateter 24G na artéria auricular (Figura 5) para implantação do circuito de monitorização da pressão arterial invasiva e coleta do sangue arterial para hemogasometria. Após este procedimento o anestésico foi interrompido e o animal recuperado em gaiola individual e sob monitoramento. Foi realizado um intervalo de 60 minutos entre este preparo e a administração do tratamento.



**Figura 4:** Indução com Isoflurano



**Figura 5:** Acesso arterial: Artéria Auricular

### 3.4 Protocolo Experimental

Os cães foram alocados aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada e submetidos a um dos protocolos (Tabela 1), a saber:

- Grupo dexmedetomidina propofol (DP): administração de  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina, diluído em 3mL de solução salina, pela via intravenosa (IV) em bolus lento (1minuto), e cinco minutos após, indução anestésica com propofol, dose-efeito, administrado na velocidade de  $4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Com 15 minutos após a indução anestésica com propofol, foi aplicado o atipamezole na dose de  $100 \mu\text{g.kg}$  pela via intramuscular (IM);
- Grupo salina propofol (SP): administração de 3 mL de solução salina, via IV em bolus lento (1minuto), e cinco minutos após indução anestésica com propofol, dose-efeito, administrado na velocidade de  $4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Com 15 minutos após a indução anestésica com propofol, foi aplicado solução salina 0,9% por via IM.

**Tabela 1:** Distribuição dos grupos com ou sem a aplicação de MPA anteriormente a indução de propofol em cães saudáveis.

<u>Grupo</u>	<u>(n)</u>	<u>MPA</u>	<u>Propofol</u>	<u>Reversor</u>
DP	10	Dexmedetomidina $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$	$4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Atipamezole $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$
SP	10	NaCl 3mL	$4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	NaCl 0,5 mL

### 3.5 Delineamento Experimental

A distribuição dos animais entre os grupos experimentais como citado anteriormente, foi realizado por meio de sorteio aleatório prévio ao experimento e distribuídos em dois grupos. A administração dos fármacos, as colheitas de sangue, a avaliação perioperatória e laboratorial (hemograma e bioquímica sérica) foram realizadas pelos mesmos avaliadores, não ciente quanto aos grupos experimentais. O membro da equipe responsável pelo sorteio e administração da droga não participou da mensuração das variáveis cardiorrespiratórias, enquanto o membro que registrou as variáveis não tomou ciência do fármaco administrado; além disso, as mesmas condições de temperatura e umidade do ambiente de realização do estudo foram mantidas, e desta forma, o estudo foi caracterizado como controlado, randomizado e cego. O membro da equipe responsável pela intubação orotraqueal foi o mesmo durante todo o estudo, sendo realizado por um profissional capacitado.

Após o intervalo da instrumentação, o cão foi colocado em espaço restrito para a avaliação da qualidade de sedação, conforme escore descrito na Figura 6.

**Figura 6:** Escala de Sedação por Pontuação (ESP), de Pypendop et al. (1998), representando os escores de sedação e as características de cada escore.

Escala de Sedação por Pontuação		
<b>Escore 0</b>	Nenhuma sedação	Animal desperto, alerta e responsivo
<b>Escore 1</b>	Sedação leve	Animal ainda responsivo aos estímulos ambientais
<b>Escore 2</b>	Sedação moderada	Animal não responde à maioria dos estímulos
<b>Escore 3</b>	Sedação profunda	Animal não responde a nenhum estímulo

A seguir, a frequência respiratória ( $f$ ) basal foi mensurada por meio da visualização dos movimentos do gradil costal, em movimentos por minuto. A frequência cardíaca (FC) basal foi mensurada por meio de ausculta cardíaca, em batimentos por minuto. Ato contínuo, o animal foi colocado na mesa de procedimento e aferido a temperatura retal ( $T^{\circ}\text{C}$ ), em graus Celsius, pressão arterial invasiva (PAS, PAM, PAD, em mmHg), observado o traçado eletrocardiográfico (ECG – observação de arritmias, utilizando a segunda derivação de Einthoven), ambos via monitor multiparamétrico (LifeWin dow Multi-Parameter Physiologyc Monitor LW9X - Digicare Biomedical) (Figura 7) e a saturação de oxigênio da hemoglobina mensurada através do posicionamento do sensor do oxímetro de pulso na língua dos animais. Por fim, foi coletado 1mL de sangue arterial na artéria auricular para avaliação hemogasométrica ( $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ , pH,  $\text{HCO}_3^-$  – Figura 8). Este tempo de avaliação foi considerado tempo basal do procedimento (TB).



**Figura 7:** Monitor Multiparamétrico (LifeWindow Multi-Parameter Physiologic Monitor LW9X - Digicare Biomedical)



**Figura 8:** Hemogasômetro IDEXX VetStat

A administração da dexmedetomidina (grupo DP) ou salina (grupo SP) foi realizada com o animal em decúbito esternal, na mesa e através de uma torneira de 3 vias acoplada ao acesso da veia cefálica, e através desta foi administrada concomitantemente a fluidoterapia com NaCl 0,9% na taxa de  $5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , (DAVIS et al., 2013) com o auxílio de uma bomba linear (DigiPump IP88x, Digicare Biomedical). A contenção manual foi progressivamente diminuída conforme o grau de sedação do animal. Cinco minutos após esta administração, a qualidade de sedação e todos os parâmetros supracitados foram mensurados ou coletados (tempo TDex).

O propofol foi administrado na veia cefálica na velocidade de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  com o auxílio de uma bomba de seringa (Samtronic ST670, RZ Equipamentos Veterinários) (Figura 9) até que o animal perdesse consciência, os reflexos palpebrais medial e lateral, fizesse rotação ventromedial do globo ocular e perdesse tônus de mandíbula, permitindo a intubação orotraqueal. Caso o animal apresentasse reflexo de deglutição moderado a intenso era administrado  $1 \text{ mg.kg}$  adicional de propofol, em bolus. Ato contínuo a intubação, o animal foi conectado ao circuito anestésico para a suplementação de oxigênio ( $\text{FiO}_2 1,0$ ) e posicionado

em decúbito lateral. A qualidade de indução anestésica foi avaliada conforme escore descrito na Figura 10. Os animais foram posicionados sobre um colchão térmico para manutenção da temperatura corpórea.

Após 15 minutos (T15) foi administrado 100 µg.kg de atipamezole, via IM. O tempo para a extubação (a partir da presença do reflexo de tosse, em minutos), deglutição, tempo para posição quadrupedal e deambulação, após a administração do atipamezole, também foram registrados. A qualidade de recuperação anestésica foi avaliada conforme escore descrito na Figura 11.



**Figura 9:** Indução com Propofol na Bomba de seringa (Samtronic ST670, RZ Equipamentos Veterinários)

Esses animais foram acompanhados pelo membro da equipe responsável pelas mensurações das variáveis até completa recuperação e receberam alta após recobrar total consciência (com reflexo palpebral medial e lateral, reflexo de deglutição, responsivo ao chamado e conseguindo se manter em estação) e após a realização de todas as avaliações.

**Figura 10:** Escala de qualidade de indução anestésica, de Psatha et al. (2011), representando os escores de sedação e as características de cada escore.

<b>Escore</b>	<b>Qualidade</b>	<b>Descrição</b>
1	Excelente	Sem reflexo de deglutição ou tosse, intubação na primeira tentativa, sem tremores ou vocalização
2	Boa	Algum reflexo de deglutição, intubação após 2-3 tentativas, sem tosse, algum movimento físico, sem vocalização
3	Regular	Reflexo de deglutição bem ativo, mais de 3 tentativas para intubação, tosse, vocalização e movimentos físicos durante a indução; excitação
4	Ruim	Vocalização e movimentos durante a indução, excitação, necessário utilizar mais agente para indução

**Figura 11:** Escala de qualidade de recuperação anestésica, de Psatha et al. (2011), representando os escores de sedação e as características de cada escore.

Escore	Qualidade	Descrição
1	Excelente	Sem excitação ou movimento de pedalagem, vocalização, tremores ou vomito.
2	Boa	Mínima excitação, algum movimento de cabeça, leves tremores, sem movimento de pedalagem, vocalização ou vomito
3	Regular	Excitação moderada, leve movimento de pedalagem, vocalização, tremores ou vomito
4	Ruim	Excitação intensa, agressividade, vocalização, movimentos violentos ou convulsão, necessário realizar sedação de resgate.

### 3.6 Coleta de Dados

Os parâmetros cardiorrespiratórios (FC,  $f$ , PA e T°C) foram mensurados no tempo basal (TB), no tempo 5 minutos após administração da MPA (TDex), aos 3, 5, 10, 15 minutos após a indução com propofol (T3, T5, T10, T15, respectivamente) e 10 minutos após o atipamezole (TR). A concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub> – em mmHg) e oximetria (SpO<sub>2</sub>) foram mensurados em T3, T5, T10, T15. O sangue arterial para avaliação hemogasométrica foi coletado em TB, TDex, T3, T15 e TR. O traçado eletrocardiográfico foi observado durante todo o procedimento e as arritmias foram registradas conforme o padrão, tempo de ocorrência e intensidade (eventos por minuto). Todos os eventos não previstos foram registrados e os que tiveram necessidades forma realizados manobras de intervenções:

- Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < de 90mmHg ou pressão arterial média < 60mmHg) por mais de 5 minutos- recebem bolus de fluidoterapia na taxa de 15mL.kg<sup>-1</sup> durante 15 minutos, podendo repetir até duas vezes esta manobra. Em caso de persistência do quadro, foi realizado bolus de salina hipertônica (solução fisiológica NaCl 7,5%) associado ao voluven (Hidroxietilamido (130/0,4), ambos na dose de 5mL.kg<sup>-1</sup>. E, se permanecer hipotenso, realizou-se de bolus de efedrina na dose de 0,1mg.kg<sup>-1</sup> por via intravenosa.
- Bardiarritmias (bloqueio atrioventricular de segundo grau - 6/minuto) – foi realizado a utilização do reversor da dexmedetomidina, o atipamezole (antagonista  $\alpha$ 2-adrenérgico) na dose de 5  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.
- Apneia (maior que 1 minuto) – foi realizado a ventilação manual com 2 movimentos por minuto até o restabelecimento da respiração espontânea.
- Animais que apresentaram SpO<sub>2</sub><90% ou EtCO<sub>2</sub>> 70mmHg por mais de 2 minutos foram ventilados manualmente mantendo a frequência entre 6 a 10 mpm até o retorno desses parâmetros aos limites normais;

### **3.7 Análise Estatística**

Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados foram analisados dentro dos grupos, entre os diferentes tempos pelo teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey, no caso de dados paramétricos e pelo teste de Friedman no caso de dados não-paramétricos. Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste T de Student para os dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para os dados não-paramétricos. Todos os testes foram realizados ao nível de significância de 5%, com auxílio do software BioEstat 5.3.

## 4. RESULTADOS:

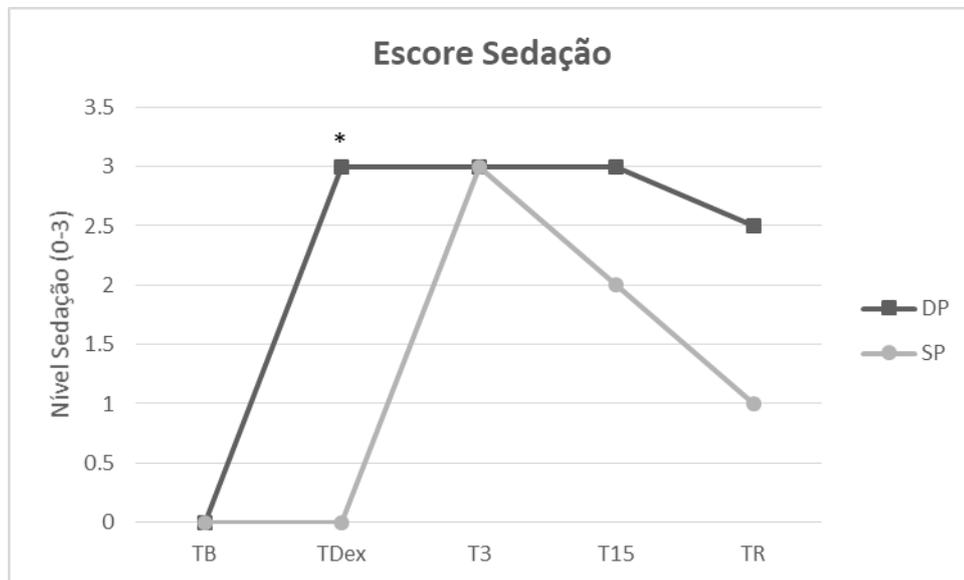
### 4.1 Score de Sedação

Todos os animais do grupo dexmedetomidina foram submetidos a medicação pré-anestésica sem intercorrências (Tabela b). Em relação a diretriz da escala de sedação por pontuação foi observada diferença altamente significativa no TDex ( $p < 0,001$ ) quando comparado o grupo dexmedetomidina ao grupo salina (Tabela 2, Figura 12).

No grupo dexmedetomidina 1 animal (1/10) apresentou comportamento de cavar a mesa imediatamente após a aplicação da dexmedetomidina. Posteriormente, em 32 segundos o animal entrou em quadro de sedação profunda.

**Tabela 2:** Escores de sedação pela escala de sedação por pontuação, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, 5 minutos após a administração da MPA.

Grupo	Escore de Sedação no Tempo TDex			
	Escore 0	Escore 1	Escore 2	Escore 3
DP (n=10)	0/10	0/10	1/10	9/10
SP (n= 10)	9/10	1/10	0/10	0/10



**Figura 12:** Representação gráfica das medianas dos escores de sedação ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

\*diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

#### 4.2 Requerimento propofol

O tempo para indução anestésica no grupo DP foi de  $71 \pm 32$  segundos, enquanto que no SP foi de  $109 \pm 19$  segundos, indicando que houve redução significativa no tempo de indução no grupo dexmedetomidina ( $p = 0,008$ ) quando comparado com o grupo salina (Tabela 3).

Em relação ao requerimento de propofol na taxa de administração utilizada de  $4,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , o grupo em que foi utilizado a dexmedetomidina como medicação pré-anestésica obteve uma dose final significativamente menor ( $p < 0,001$ ) comparado ao grupo que recebeu solução salina (Tabela 3).

**Tabela 3:** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) e coeficiente de variação (C.V.) dos tempos de indução em segundos (s) e dose de propofol ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ), nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

Grupos	Tempo de Indução (s)	Dose de propofol ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) $\bar{X}$
	$\bar{X} \pm \sigma$ (C.V.)	$\pm \sigma$ (C.V.)
SP (n = 10)	$109 \pm 19^a$ (18)	$8 \pm 1^a$ (11)
DP (n = 10)	$71 \pm 32^b$ (45)	$4 \pm 1^b$ (26)

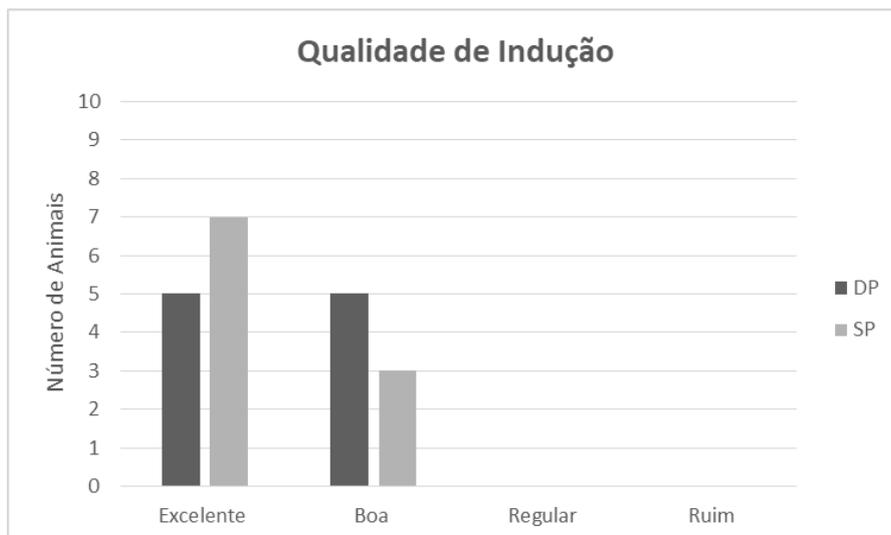
Letras diferentes ao longo da coluna indicam diferença significativa ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3 Qualidade Indução

Em relação a qualidade de indução com o propofol de acordo com a tabela de escore de qualidade de indução, no grupo dexmedetomidina 5 animais (5/10) apresentaram qualidade excelente de indução e 5 animais (5/10) apresentaram qualidade de indução classificada como boa. Já em relação ao grupo salina 7 animais (7/10) apresentaram qualidade excelente de indução e 3 animais (3/10) apresentaram qualidade de indução classificada como boa (Tabela 4 e Figura 13).

**Tabela 4:** Qualidade de indução anestésica, em animais sedados com  $10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, e induzidos com  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de propofol.

Grupo	Qualidade de Indução			
	Excelente	Boa	Regular	Ruim
DP (n = 10)	5/10	5/10	0/10	0/10
SP (n = 10)	7/10	3/10	0/10	0/10



**Figura 13:** Representação gráfica das medianas da qualidade de indução ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

Os parâmetros fisiológicos avaliados ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol e dexmedetomidina propofol estão representados na Tabela 5 expressos em medias e desvios padrão ou medianas de acordo com a normalidade dos dados.

#### 4.4 Frequência cardíaca

Em relação a frequência cardíaca no grupo salina não houve diferença significativa entre os tempos, ou seja, os valores se mantiveram próximos do início ao fim do tratamento.

No grupo dexmedetomidina houve diferença significativa entre TB em relação ao TDEX, T3, T5, T10, T15 e TR, onde foi observado diminuição significativa da frequência cardíaca, após a administração do tratamento. No TDex, 5 minutos após a administração do tratamento a frequência cardíaca se encontrava significativamente menor que a observada no TB. Após a indução anestésica com propofol, observou-se um incremento significativo na frequência cardíaca no T3, T5 e T10 quando comparados com o TDex, entretanto ainda significativamente menores que o TB. Adicionalmente o T3 e T5 foram significativamente maiores que T10 e T15. No TR, 10 minutos após a aplicação do reversor, observou-se aumento significativo em relação ao TDex, T10 e T15.

**Tabela 5:** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) e coeficiente de variação (C.V.) ou mediana ( $\bar{x}$ ) e limites (mín-máx) dos parâmetros fisiológicos avaliados ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

	TB	TDex	T3	T5	T10	T15	TR
<b>FC (bpm)</b>							
<b>SP</b>	117.5 $\pm$ 29.29 (24.9)	119.5 $\pm$ 20.53 (17.2)	144.6 $\pm$ 23.14 (14.9)	133.6 $\pm$ 21.24 (15.9)	126.2 $\pm$ 18.68 (14.8)	115.9 $\pm$ 19.34 (16.7)	113.4 $\pm$ 20.23 (17.8)
<b>DP</b>	106.5 $\pm$ 20.49 (19.2) <sup>c</sup>	48.1 $\pm$ 11.41 (23.7) <sup>a,d,c</sup>	85.5 $\pm$ 18.27 (21.4) <sup>a,b,d</sup>	81.6 $\pm$ 19.09 (23.4) <sup>a,b,d</sup>	62.8 $\pm$ 16.62 (26.5) <sup>a,b,d</sup>	57.3 $\pm$ 15.08 (26.3) <sup>a,c,d</sup>	81.1 $\pm$ 17.11 (21.1) <sup>d</sup>
<b>f (rpm)</b>							
<b>SP</b>	21 (16-48)	22 (20-52) <sup>d</sup>	6.5 (2-22) <sup>a,b,c</sup>	14.5 (6/32) <sup>a,b,c</sup>	22 (6-60) <sup>d</sup>	28 (12-100) <sup>d</sup>	30 (24-42) <sup>d</sup>
<b>DP</b>	22 (10-100)	12 (8-20)	8 (0-15)	9 (2-17)	12 (7-18)	12.5 (7-19)	20 (13-28)
<b>ETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>							
<b>SP</b>	NA	NA	52 (45-63)	46 (43-63)	39.5 (36-42)	NA	NA
<b>DP</b>	NA	NA	52 (45-66)	50.5 (47-66)	44 (37-52)	40 (37-48)	NA
<b>SPO<sub>2</sub> (%)</b>							
<b>SP</b>	97.4 $\pm$ 2.27 (2.3)	97.4 $\pm$ 1.71 (1.8)	96.6 $\pm$ 2.46 (2.6)	96.6 $\pm$ 2.50 (2.6)	95.6 $\pm$ 3.17 (3.3)	94.6 $\pm$ 2.80 (3)	95.8 $\pm$ 2.15 (2.2)
<b>DP</b>	95.5 $\pm$ 2.22 (2.3)	94.5 $\pm$ 3.24 (3.4)	96.8 $\pm$ 2.49 (2.6)	97.1 $\pm$ 2.56 (2.6)	97.4 $\pm$ 2.17 (2.2)	97.1 $\pm$ 1.85 (1.9)	97.2 $\pm$ 1.69 (1.7)
<b>PAS (mmHg)</b>							
<b>SP</b>	119.4 $\pm$ 28.32 (23.7) <sup>c</sup>	106.3 $\pm$ 20.09 (18.9) <sup>a,c</sup>	74.9 $\pm$ 13.25 (17.7) <sup>a,b,c</sup>	77.1 $\pm$ 16.72 (21.7) <sup>a,b,c</sup>	78.1 $\pm$ 13.09 (16.8) <sup>a,b,c</sup>	85.4 $\pm$ 16.68 (19.5) <sup>a,b,c</sup>	95.4 $\pm$ 11.42 (12)
<b>DP</b>	120.3 $\pm$ 16.96 (14.1) <sup>c</sup>	134.1 $\pm$ 19.36 (14.4) <sup>a,c,d</sup>	117.8 $\pm$ 21.26 (18.1) <sup>b,c,d</sup>	117.9 $\pm$ 24.44 (20.7) <sup>b,c,d</sup>	110.5 $\pm$ 20.49 (18.5) <sup>a,b,c,d</sup>	109.5 $\pm$ 18.44 (16.8) <sup>a,b,c,d</sup>	91.6 $\pm$ 16.92 (18.5)
<b>PAD (mmHg)</b>							
<b>SP</b>	92.3 $\pm$ 19.70 (20.8) <sup>c</sup>	82.5 $\pm$ 15.46 (18.7) <sup>c</sup>	58.1 $\pm$ 11.91 (20.5) <sup>a,b,c</sup>	55.4 $\pm$ 10.82 (19.5) <sup>a,b,c</sup>	58.1 $\pm$ 9.36 (16.1) <sup>a,b,c</sup>	65.1 $\pm$ 13.89 (21.3) <sup>a,b,c</sup>	71.2 $\pm$ 12.15 (17.1)
<b>DP</b>	91.3 $\pm$ 8.18 (9.0) <sup>c</sup>	101.2 $\pm$ 9.27 (9.2) <sup>a,c,d</sup>	96.7 $\pm$ 18.67 (19.3) <sup>a,c,d</sup>	88.9 $\pm$ 19.09 (21.5) <sup>b,c,d</sup>	83.3 $\pm$ 15.30 (18.4) <sup>b,c,d</sup>	78.7 $\pm$ 9.46 (12) <sup>a,b,c</sup>	67.4 $\pm$ 11.08 (16.4)
<b>PAM (mmHg)</b>							
<b>SP</b>	103.2 $\pm$ 21.21 (20.6) <sup>c</sup>	92.6 $\pm$ 18.12 (19.6) <sup>c</sup>	64.5 $\pm$ 12.1 (18.8) <sup>a,b,c</sup>	63.6 $\pm$ 13.12 (20.6) <sup>a,b,c</sup>	65.4 $\pm$ 10.77 (16.5) <sup>a,b,c</sup>	72.9 $\pm$ 14.91 (20.4) <sup>a,b</sup>	79.5 $\pm$ 13.20 (16.6)
<b>DP</b>	103.6 $\pm$ 11.5 (11.1) <sup>c</sup>	118 $\pm$ 14.5 (12.3) <sup>a,c,d</sup>	107.4 $\pm$ 19.31 (18) <sup>b,c,d</sup>	98.9 $\pm$ 19.94 (20.2) <sup>b,c,d</sup>	96.1 $\pm$ 15.90 (16.5) <sup>a,b,c,d</sup>	91.9 $\pm$ 12.2 (13.3) <sup>a,b,c,d</sup>	77.8 $\pm$ 13.47 (17.3)
<b>T°C</b>							
<b>SP</b>	38.66 $\pm$ 0.52 (1.3) <sup>c</sup>	38.56 $\pm$ 0.49 (1.3) <sup>c</sup>	38.43 $\pm$ 0.43 (1.1) <sup>c</sup>	38.31 $\pm$ 0.41 (1.1)	38.3 $\pm$ 0.43 (1.1)	38.26 $\pm$ 0.36 (1) <sup>a,b</sup>	38.14 $\pm$ 0.45 (1.2)
<b>DP</b>	38.4 $\pm$ 0.54 (1.4) <sup>c</sup>	38.47 $\pm$ 0.72 (1.9) <sup>c</sup>	38.48 $\pm$ 0.65 (1.7) <sup>c</sup>	38.5 $\pm$ 0.71 (1.8) <sup>c</sup>	38.49 $\pm$ 0.67 (1.7) <sup>c</sup>	38.41 $\pm$ 0.64 (1.6) <sup>c</sup>	37.98 $\pm$ 0.71 (1.9)

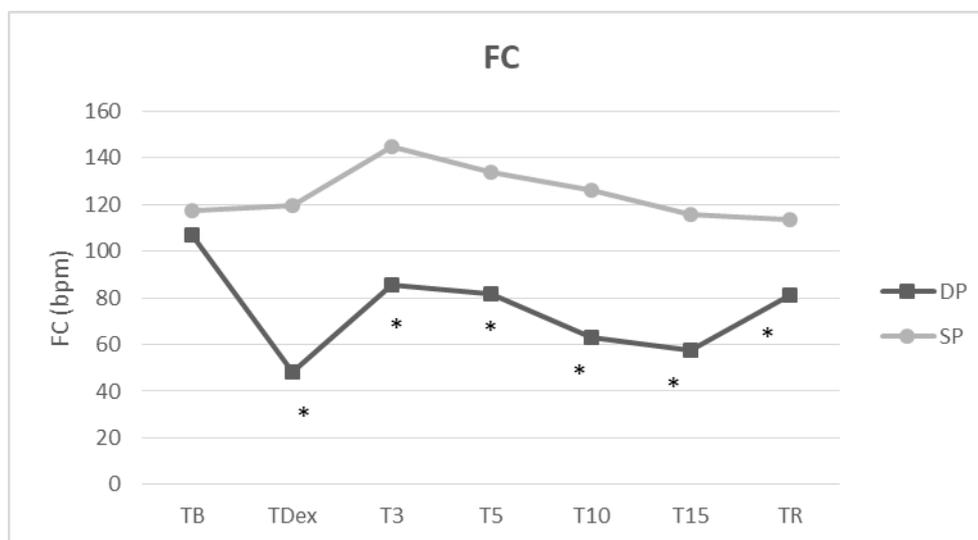
<sup>a</sup> diferença significativa (p < 0,001) em relação ao TB

<sup>b</sup> diferença significativa (p < 0,001) em relação ao TDex

<sup>c</sup> diferença significativa (p < 0,001) em relação ao TR

<sup>d</sup> diferença significativa (p < 0,001) entre os grupos DP e SP

Quando comparamos os tempos entre os grupos não houve diferença significativa no TB, e foi observada diferença altamente significativa ( $p < 0,001$ ) em todos os outros momentos de avaliação (TDex, T3, T5, T10, T15 e TR), onde no grupo salina a frequência cardíaca se manteve maior (Figura 14).



**Figura 14:** Representação gráfica das médias aritméticas da frequência cardíaca ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).  
\* diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

#### 4.5 Eletrocardiograma

Através do eletrocardiograma avaliamos o ritmo cardíaco e o número de batimentos por minuto, permitindo a identificação de arritmias cardíacas (alterações do ritmo do coração) e distúrbios na condução elétrica. No grupo Dexmedetomidina, 1 animal (1/10) apresentou bloqueio átrio ventricular de segundo grau, imediatamente após a administração do tratamento, com duração de aproximadamente 1 minuto, porém não foi necessário realizar intervenção.

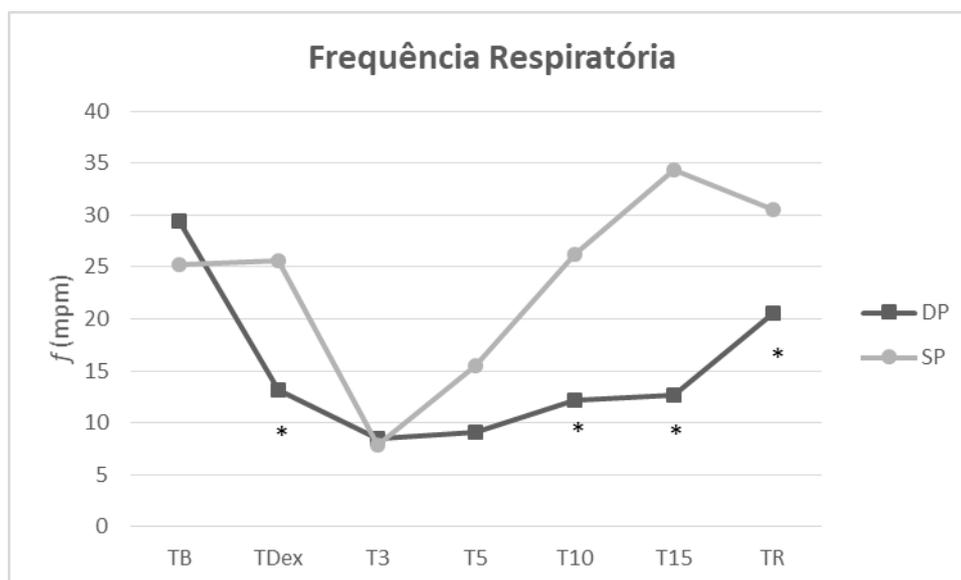
#### 4.6 Frequência Respiratória

Em relação a frequência respiratória no grupo salina (SP) foi observado valores semelhantes no TB e no TDex. Após a indução com o propofol, no T3 e T5 foi observado diminuição significativa quando comparado ao TB e TDex. No T5, foi observado aumento significativo em relação ao T3 e, esse aumento significativo continuou em T10 em relação a T5. A partir de T10 foi observado comportamento semelhante aos valores iniciais do TB e TDex.

No grupo dexmedetomidina os valores se mantiveram próximos do início ao fim do tratamento, havendo leve redução, ou seja, não foi observado diferença estatística entre os tempos avaliados.

Quando comparada a frequência respiratória entre os grupos, esta foi menor no TDex ( $p < 0,001$ ), T10 ( $p = 0,045$ ), T15 ( $p < 0,001$ ) e TR ( $p < 0,001$ ) no grupo dexmedetomidina quando comparada ao grupo salina. No TB, T3 e T5, as medias da frequência respiratória se comportaram de forma semelhante entre os grupos (Figura 15).

No grupo Dexmedetomidina, 1 animal (1/10) apresentou apneia no T3 e no grupo salina, 1 animal (1/10) apresentou apneia no T0, imediatamente após a indução com propofol.



**Figura 15:** Representação gráfica das médias aritméticas da frequência respiratória ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

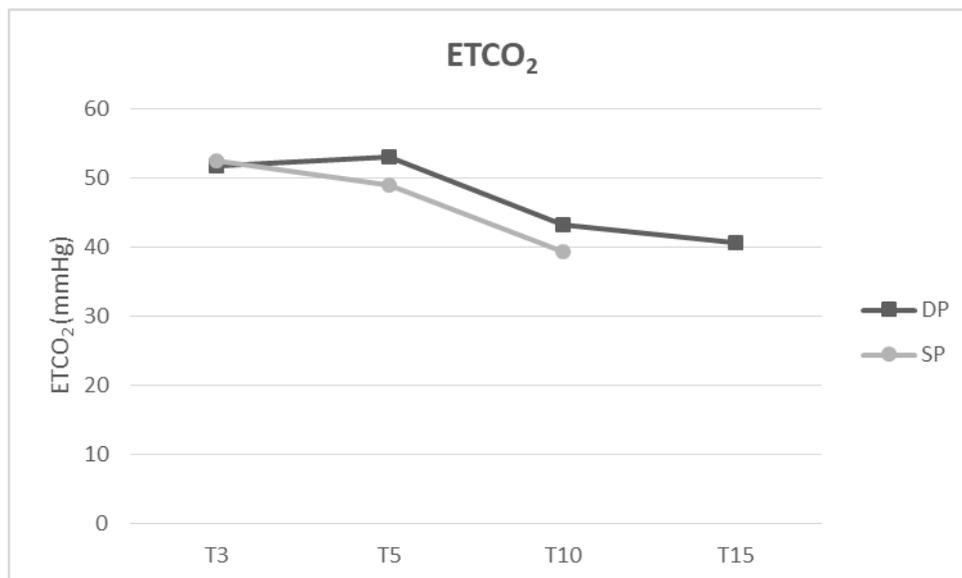
\* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

#### 4.7 Concentração de Dióxido de Carbono Expirado (ETCO<sub>2</sub>)

Em relação ao ETCO<sub>2</sub> no grupo salina foi observado que este se manteve semelhante no T3 e T5, porém em T10 houve diminuição significativa em relação a esses momentos anteriores. Os valores foram reduzindo ao longo do tempo desde a intubação orotraqueal até a extubação.

No grupo dexmedetomidina houve aumento significativo no T3 quando comparado ao T10 e T15, assim como no T5 quando comparado ao T10 e T15. Ao longo do tempo foi observado que esses valores foram diminuindo quando comparado ao início, quando ocorreu a intubação orotraqueal.

Quando comparada o ETCO<sub>2</sub> entre os grupos, não foi observado diferença significativa, ou seja, foi observado que esses valores não tiveram alterações relevantes entre o grupo dexmedetomidina e o grupo salina (Figura 16).



**Figura 16:** Representação gráfica as médias aritméticas do ETCO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

#### 4.8 Concentração de Hemoglobina Saturada de Oxigênio (SpO<sub>2</sub>)

Em relação ao SPO<sub>2</sub> mensurado através do oxímetro de pulso, não foi observado diferença significativa, ou seja, os valores permaneceram bem próximos, entre os tempos tanto no grupo dexmedetomidina quanto no grupo salina e entre os dois grupos (Figura 17).



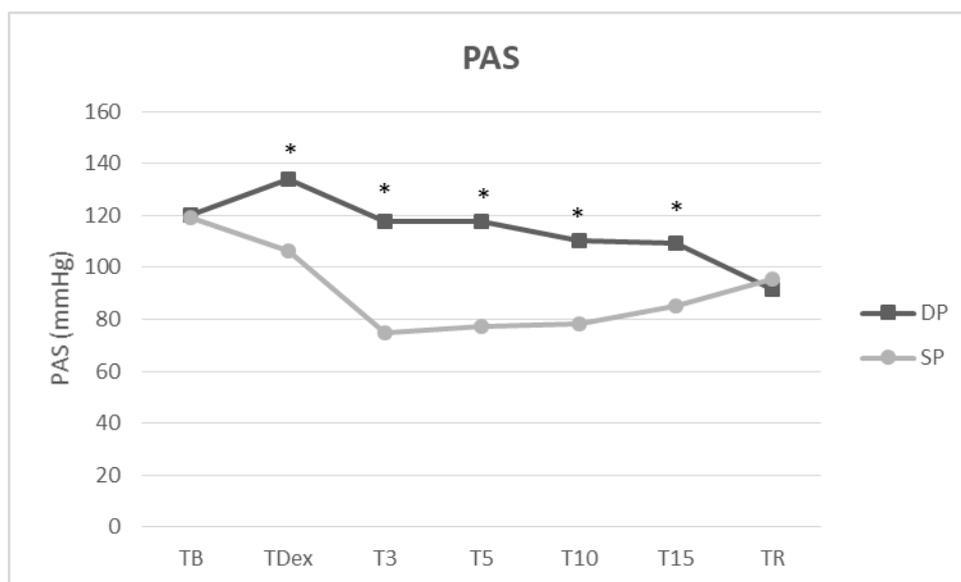
**Figura 17:** Representação gráfica das médias aritméticas do SPO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

#### 4.9 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Em relação a pressão arterial sistólica, no grupo salina foi observado diminuição significativa até o T3, se manteve estável até o T10 e depois apresentou ascensão até o final do tratamento, porém sem retornar aos valores do TB. Observou-se que o TB apresentou o maior valor da PAS e que posteriormente houve redução significativa desse valor no TDex. E novamente redução significativa do TDex para o T3. A partir do T3, até o T10, a PAS se manteve em valores aproximados apresentando aumento significativo no T15, que se continuou também de forma significativa para TR.

No grupo dexmedetomidina foi observado aumento significativo da PAS no TDex, 5 minutos após a aplicação da MPA, quando comparado ao TB. No T3, após administração do propofol a PAS apresentou redução significativa em relação ao TDex retornando a valores semelhantes ao TB e assim se manteve até o T5. No T10, a PAS reduziu mais ainda quando comparada ao TB, T3 e T5, se mantendo desta forma até o T15. Na sequência, ao ser registrada no TR apresentou nova redução significativa em relação ao T10 e T15.

Quando comparado os tempos entre os grupos houve diferença altamente significativa ( $p < 0,001$ ) nos momentos de avaliação (TDex, T3, T5, T10 e T15), onde no grupo salina a pressão arterial sistólica se manteve menor (Figura 18).



**Figura 18:** Representação gráfica das médias aritméticas da PAS ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

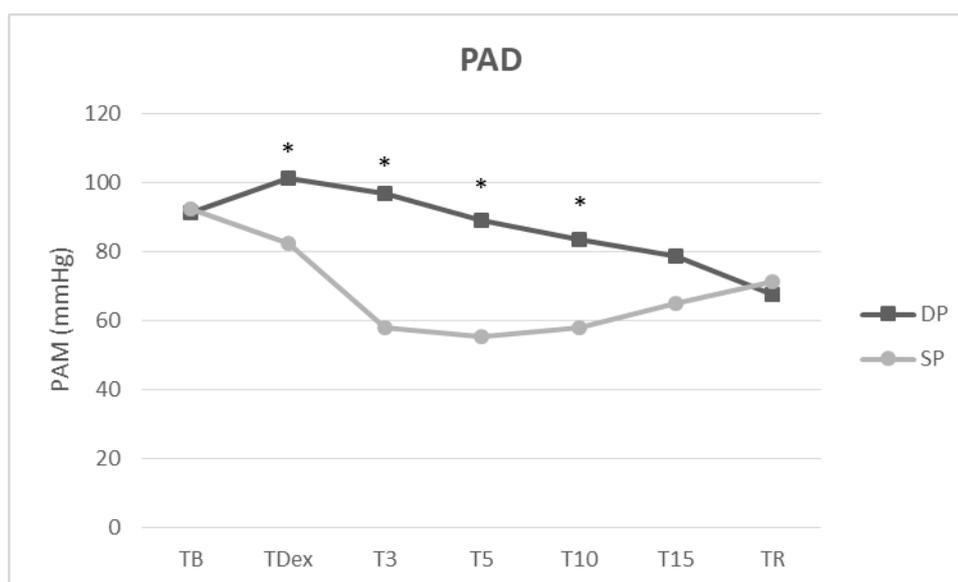
\* diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

#### 4.10 Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Em relação a pressão arterial diastólica, no grupo salina observou-se que o TB apresentou o maior valor da PAD e que posteriormente no TDex, apesar da média ter se apresentado menor que a do TB, esta redução não foi comprovada estatisticamente. Do TDex para o T3, foi observado redução significativa se mantendo estável do T3 até o T15. Do T15 para o TR a PAD aumentou significativamente, mas não atingiu os valores do TB e do TDex.

No grupo dexmedetomidina foi observado aumento significativo da PAD no TDex quando comparado ao TB. No T3, a PAD se manteve em valor semelhante ao TDex, reduzindo significativamente no T5, retornando a valor semelhante ao TB. No T10, a PAD se manteve semelhante ao T5 e ao TB, reduzindo significativamente no T15 e reduzindo novamente de forma significativa no TR.

Observou-se que no grupo salina a pressão arterial diastólica se manteve menor do que no grupo dexmedetomidina, havendo diferença altamente significativa nos momentos de avaliação TDex ( $p= 0,004$ ), T3 ( $p< 0,001$ ), T5 ( $p< 0,001$ ) e T10 ( $p< 0,001$ ). No TB, T15 e TR, as médias de PAD se comportaram de forma semelhante entre os grupos (Figura 19).



**Figura 19:** Representação gráfica das médias aritméticas da PAD ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

\* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

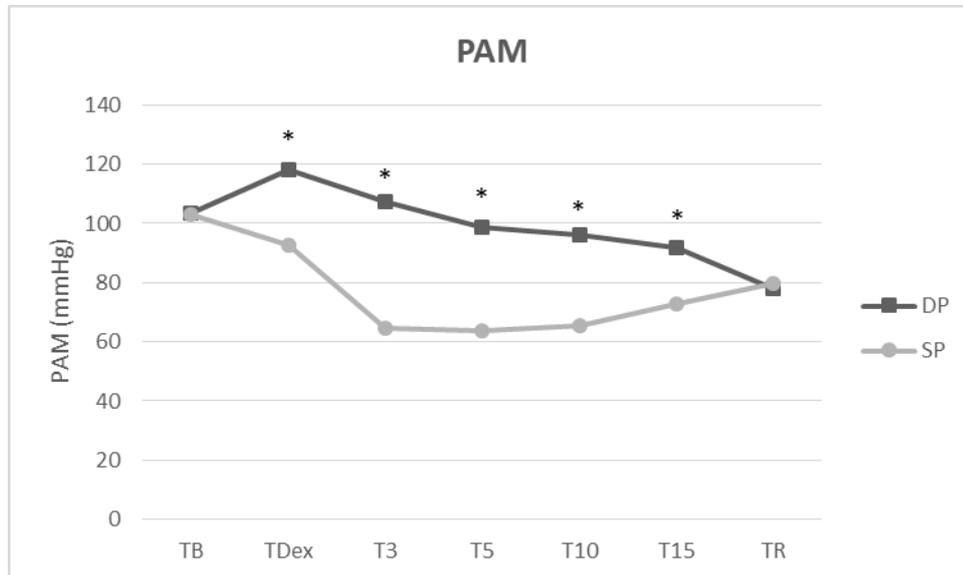
#### 4.11 Pressão Arterial Média (PAM)

Em relação a pressão arterial média, no grupo salina foi observado que o TB apresentou o maior valor de PAM, e que o TDex, apresentou valores próximos aos do TB, não havendo diferença estatística entre eles. No T3 houve diminuição significativa da PAM em relação ao TDex, e se manteve estável até o T10. Posteriormente no T15 houve aumento significativo em comparação ao T10 se mantendo desta forma no TR.

No grupo dexmedetomidina, foi observado aumento significativo da PAM no TDex, 5 minutos após a aplicação da MPA, quando comparado ao TB. No T3, houve diminuição significativa da PAM, em relação ao TDex, retornando a valores próximos do TB. No T5 a PAM reduziu em relação ao T3, mas ainda se mantendo sem diferença estatística em relação a este como também ao TB. Esta redução continuou no T10 já se mostrando estatisticamente diferente ao T3, mas sem diferença para o TB e o T5. No T15 a PAM mantém o seu declínio agora abaixo estatisticamente dos valores basais (TB), mas ainda semelhante ao T5 e ao T10. No TR, a continuidade do declínio da PAM faz com que seu valor médio neste momento esteja abaixo estatisticamente de todos os tempos anteriores do experimento.

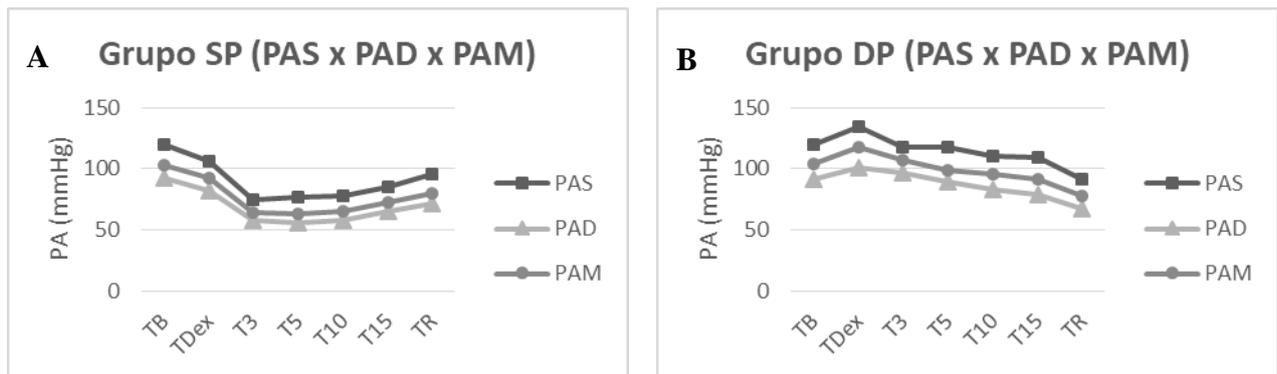
Entre os grupos observou-se que no grupo salina a pressão arterial média se manteve menor do que no grupo dexmedetomidina, havendo diferença significativa nos momentos de

avaliação TDex ( $p=0,003$ ), T3 ( $p<0,001$ ), T5 ( $p<0,001$ ), T10 ( $p<0,001$ ) e T15 ( $p<0,001$ ). No TB e TR, as médias de PAM se comportaram de forma semelhante entre os grupos (Figura 20).



**Figura 20:** Representação gráfica das médias aritméticas da PAM ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).  
\* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

A seguir segue a representação gráfica das diferentes pressões ao longo do tempo dentro de cada grupo (Figura 21).



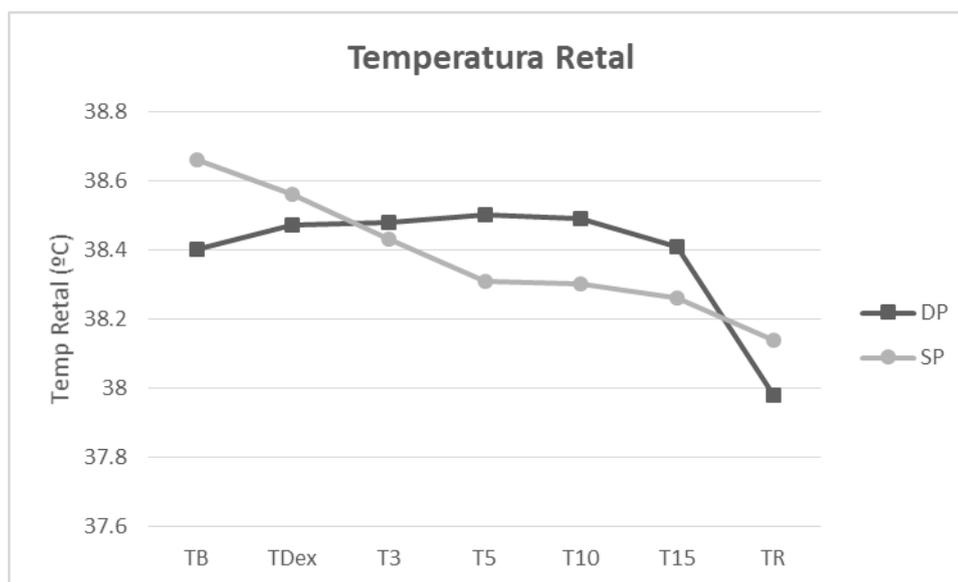
**Figura 21:** Representação gráfica das médias aritméticas da PAS x PAD x PAM ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).

#### 4.12 Temperatura Retal (T°C)

Em relação a temperatura retal no grupo salina pode se perceber suave diminuição gradativa ao longo de todo o experimento. No T15 foi menor estatisticamente que o tempo TB, enquanto o TR foi menor estatisticamente que oTB, TDex e T3.

No grupo dexmedetomidina observou-se discreta oscilação da temperatura ao longo do experimento, sendo apenas registrada diminuição significativa do TR em relação a todos os outros anteriores.

Entre os grupos não foi observado diferença significativa, ou seja, todos os momentos de avaliação do experimento se comportaram de forma semelhante entre os no grupo salina e dexmedetomidina (Figura 22).



**Figura 22:** Representação gráfica das médias aritméticas da temperatura retal ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

Os parâmetros respiratórios avaliados ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol e dexmedetomidina propofol estão representados na Tabela 6 expressos em medias e desvios padrão ou medianas de acordo com a normalidade dos dados.

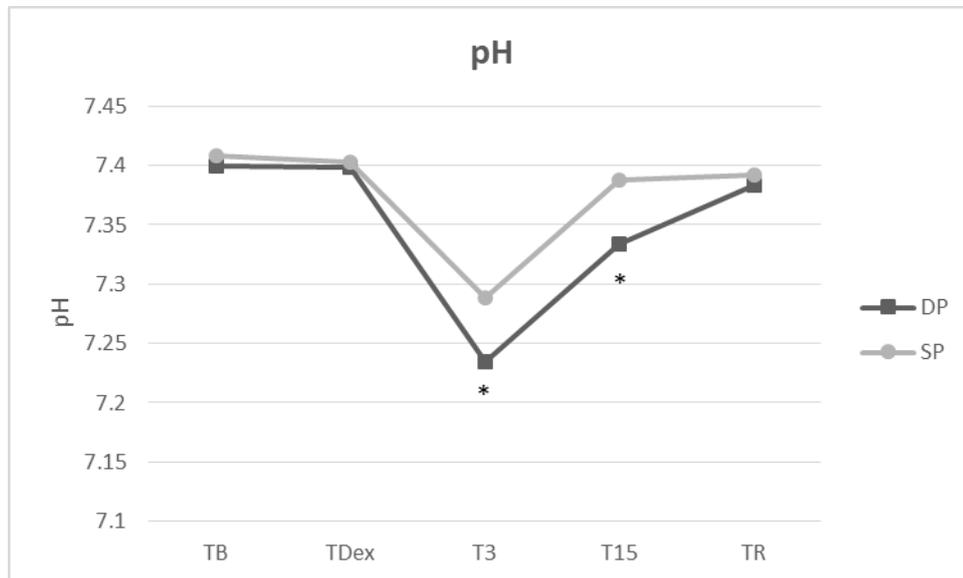
#### 4.13 pH

Em relação ao pH, no grupo salina foi observado valores semelhantes entre o TB e o TDex. No T3 o pH, apresentou diminuição significativa em relação aos tempos anteriores, retornando no T15 com aumento também significativo ao valor próximo ao TB e TDex e desta forma se manteve no TR.

No grupo dexmedetomidina foi observado que o pH se manteve em valores semelhantes no TB e TDex, apresentando diminuição significativa no T3 em relação aos tempos anteriores. No T15, o pH volta a aumentar de forma significativa em relação ao T3, e este aumento continua no TR de forma significativa em relação ao T15, retornando a valores semelhantes aos tempos iniciais.

Entre os grupos observou-se que no grupo salina o pH se manteve maior do que no grupo dexmedetomidina, havendo diferença significativa nos momentos de avaliação T3 (=

0,009) e T15 ( $p < 0,001$ ). No tempo TB, TDex, T5 e TR, as médias do pH se comportaram de forma semelhante entre os grupos (Figura 23).



**Figura 23:** Representação gráfica das médias aritméticas do pH ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).  
\* diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

**Tabela 6-** Média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) e coeficiente de variação (C.V.) ou mediana ( $\bar{x}$ ) e limites (mín-máx) dos parâmetros respiratórios avaliados ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

	<b>TB</b>	<b>TDex</b>	<b>T3</b>	<b>T15</b>	<b>TR</b>
<b>pH</b>					
<b>SP</b>	7.4 $\pm$ 0,02 (0.3)	7.4 $\pm$ 0,03 (0.4)	7.3 $\pm$ 0.04 (0.6) <sup>a,b,c</sup>	7.4 $\pm$ 0.03 (0.4)	7.4 $\pm$ 0.03 (0.4)
<b>DP</b>	7.4 $\pm$ 0.02 (0.3)	7.4 $\pm$ 0,03 (0.4)	7.2 $\pm$ 0.04 (0.5) <sup>a,b,c,d</sup>	7.3 $\pm$ 0.03 (0.3) <sup>a,b,c,d</sup>	7.4 $\pm$ 0.03 (0.4)
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>					
<b>SP</b>	38.2 $\pm$ 2.94 (7.7)	38 $\pm$ 3.37 (8.9)	53.1 $\pm$ 6.67 (12.6) <sup>a,b,c</sup>	40.3 $\pm$ 2.75 (6.8)	40.4 $\pm$ 3.57 (8.8)
<b>DP</b>	37.1 $\pm$ 2.56 (6.9)	35.8 $\pm$ 2.9 (8.1)	57.2 $\pm$ 9.92 (17.3) <sup>a,b,c</sup>	43 $\pm$ 3.71 (8.6) <sup>a,b,c</sup>	38.3 $\pm$ 3.16 (8.3)
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>					
<b>SP</b>	108.2 $\pm$ 6.80 (6.3)	101.5 $\pm$ 5.34 (5.3)	465.7 $\pm$ 96.81 (20.8) <sup>a,b,c</sup>	110.1 $\pm$ 7.91 (7.2)	106.2 $\pm$ 15.20 (14.3)
<b>DP</b>	105.7 $\pm$ 5.19 (4.9)	102.6 $\pm$ 4.22 (4.1)	425.1 $\pm$ 75.23 (17.7) <sup>a,b,c</sup>	525.7 $\pm$ 134.6 (25.6) <sup>a,b,c,d</sup>	152.2 $\pm$ 134.47 (88.4)
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol L<sup>-1</sup>)</b>					
<b>SP</b>	22 (18.3-25.5) <sup>c</sup>	21.7 (18.8-25.5) <sup>c</sup>	22.4 (18.5-26.7) <sup>a,b</sup>	21.9 (18.1-26.6) <sup>c</sup>	22.4 (17.7-25.7)
<b>DP</b>	20.9 (18-23.8)	19.7 (17.7-23.1)	21.4 (18.7-26.2) <sup>a,b,c</sup>	20.9 (18.9-23.6)	20.7 (18.7-23.3)

<sup>a</sup> diferença significativa (p < 0,001) em relação ao TB

<sup>b</sup> diferença significativa (p < 0,001) em relação ao TDex

<sup>c</sup> diferença significativa (p < 0,001) em relação ao TR

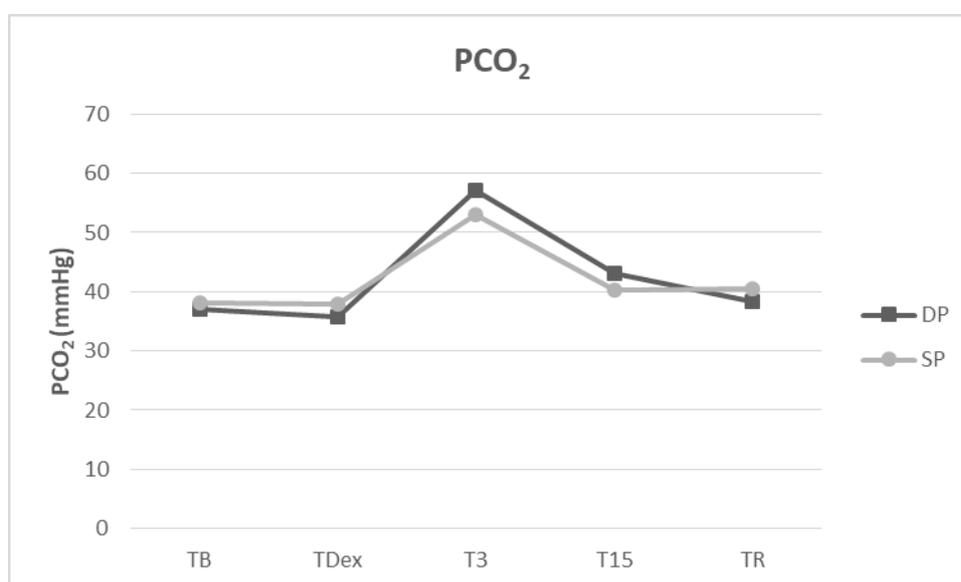
<sup>d</sup> diferença significativa (p < 0,001) entre os grupos DP e SP

#### 4.14 Pressão Arterial de Dióxido de Carbono (PCO<sub>2</sub>)

Em relação à pressão parcial de CO<sub>2</sub>, no grupo salina os valores médios se mantiveram semelhantes no TB e no TDex. No T3 houve aumento significativo da PCO<sub>2</sub> em relação aos tempos anteriores, e em seguida diminuiu também significativamente no T15 retornando a valor semelhante ao TB e ao TDex, e desta forma se manteve no TR.

No grupo dexmedetomidina a PCO<sub>2</sub> apresentou discreta redução no TDex em relação ao TB mas esta não foi comprovada estatisticamente. No T3, a PCO<sub>2</sub> aumentou significativamente em relação aos tempos anteriores, diminuindo deste para o T15 também de forma significativa. No TR, a diminuição continua retornando a valor semelhante aos tempos iniciais (TB e TDex) sendo também significativa em relação ao T15.

Não foi observado diferença significativa quando comparada a PCO<sub>2</sub> entre os grupos nos diferentes tempos (Figura 24).



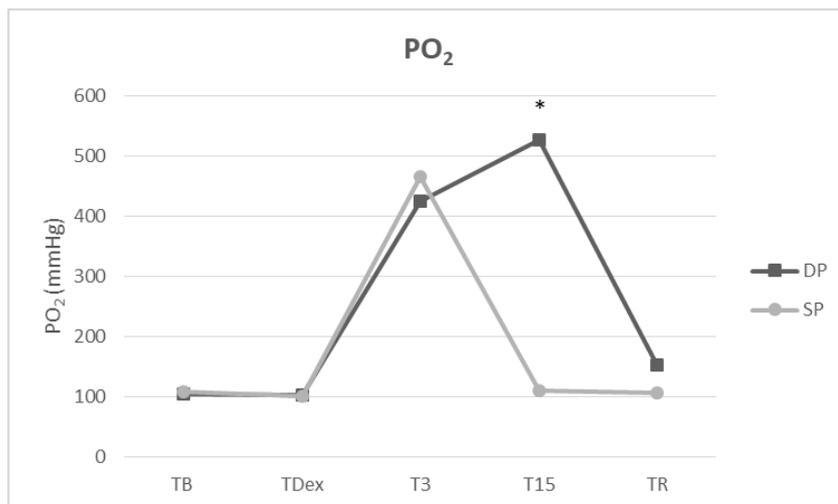
**Figura 24:** Representação gráfica das médias aritméticas da PCO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

#### 4.15 Pressão Arterial de Oxigênio (PO<sub>2</sub>)

A pressão parcial de O<sub>2</sub>, no grupo salina se manteve em valores semelhantes no TB e no TDex, apresentando aumento significativo no T3 em relação aos tempos anteriores. Em seguida, no T15 diminuiu significativamente em relação ao T3, retornando a valor semelhante ao TB e ao TDex e assim se manteve no TR.

No grupo dexmedetomidina em relação a PO<sub>2</sub>, se manteve em valores semelhantes no TB e TDex apresentando aumento significativo no T3 em relação aos tempos anteriores. No T15, apresentou novamente aumento significativo em relação ao T3 retornando a valor próximo dos tempos iniciais no TR.

Na comparação entre os grupos a PO<sub>2</sub>, se comportou de forma semelhante nos diferentes tempos com exceção do T15 ( $p < 0,001$ ), onde foi maior no grupo dexmedetomidina (Figura 25).



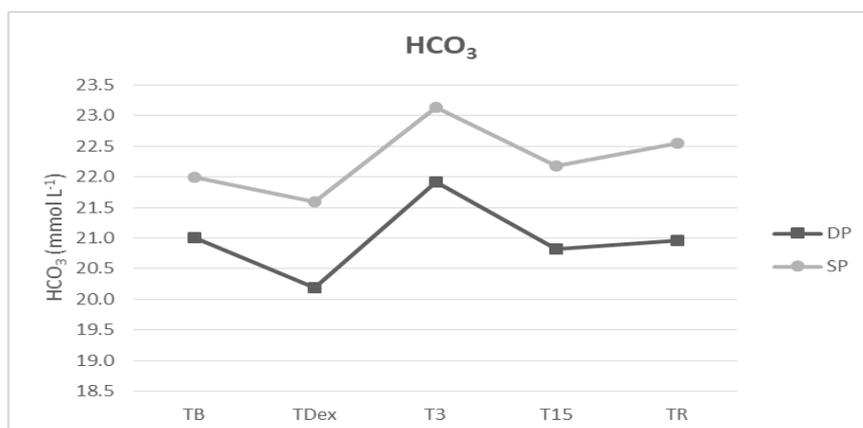
**Figura 25:** Representação gráfica das médias aritméticas da PO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).  
\* diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre o grupo DP e o grupo SP.

#### 4.16 Concentração de Bicarbonato (HCO<sub>3</sub>)

Em relação ao bicarbonato, no grupo salina no TB e no TDex as medias se comportaram de forma semelhante apresentando aumento significativo no T3 em relação aos tempos anteriores. No T15, o HCO<sub>3</sub> reduziu significativamente em relação ao T3 retornando a valor semelhante aos tempos iniciais (TB e TDex). O HCO<sub>3</sub> voltou a subir no TR apresentando aumento significativo em relação ao TB e ao TDex com valor semelhante ao T3.

No grupo dexmedetomidina, o HCO<sub>3</sub> se manteve em valores semelhantes no TB e TDex, apresentando aumento significativo no T3 em relação aos tempos anteriores. No T15, apresentou diminuição significativa em relação ao T3 retornando a valor semelhante ao TB e ao TDex e desta forma se manteve no TR.

Entre os grupos não foi observado diferença significativa nos valores de HCO<sub>3</sub>, nos diferentes momentos (Figura 26).



**Figura 26:** Representação gráfica das médias aritméticas do HCO<sub>3</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (SP) e dexmedetomidina propofol (DP).

#### 4.17 Qualidade de Recuperação

Em relação a qualidade de recuperação do propofol de acordo com a tabela de escore de qualidade de recuperação, no grupo dexmedetomidina 9 animais (9/10) apresentaram qualidade excelente de recuperação e 1 animal (1/10) apresentou qualidade de recuperação classificada como bom. Já em relação ao grupo salina 7 animais (7/10) apresentaram qualidade excelente de recuperação e 3 animais (3/10) apresentaram qualidade de recuperação classificada como bom (Tabela 6).

**Tabela 7:** Qualidade de recuperação anestésica, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, e induzidos com  $4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de propofol.

Qualidade de Recuperação				
Grupos	Excelente	Boa	Regular	Ruim
DP (n = 10)	9/10	1/10	0/10	0/10
SP (n = 10)	7/10	3/10	0/10	0/10

O tempo para recuperação do reflexo palpebral no grupo DP foi de  $14 \pm 3$  minutos, enquanto que no SP foi de  $5 \pm 1$  minutos, indicando que os animais do grupo dexmedetomidina demoraram mais tempo para recuperar o reflexo palpebral ( $p < 0,001$ ) quando comparado com o grupo salina (Tabela 8).

Em relação ao tempo para extubação, não foi observado diferença significativa entre os animais do grupo dexmedetomidina e do grupo salina. Em relação ao tempo para recuperação do reflexo de deglutição os animais do grupo dexmedetomidina demoraram mais tempo para recuperar esse reflexo ( $p < 0,001$ ) quando comparado com o grupo salina. Foi observado que o tempo no grupo DP foi de  $27 \pm 4$  minutos, enquanto que no SP foi de  $15 \pm 6$  minutos (Tabela 8).

O tempo para os animais conseguirem sustentar a cabeça no grupo DP foi de  $27 \pm 4$  minutos, enquanto que no SP foi de  $16 \pm 5$  minutos, indicando que os animais do grupo dexmedetomidina demoraram mais tempo para sustentar a cabeça ( $p < 0,001$ ) quando comparado com o grupo salina (Tabela 8).

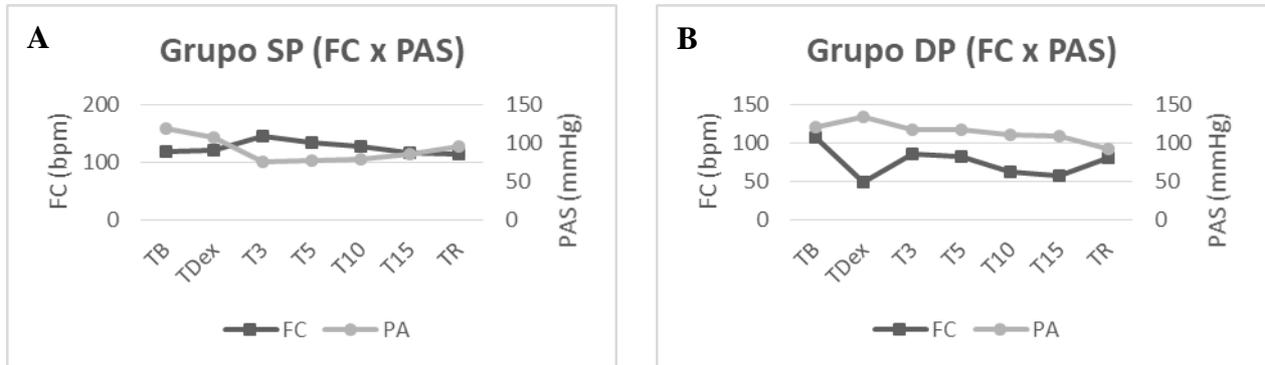
Em relação ao tempo para os animais conseguirem se manter em posição quadrupedal e realizar deambulação, não foi observado diferença significativa entre os animais do grupo dexmedetomidina e salina (Tabela 8).

**Tabela 8:** Média ( $\bar{X} \pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) ou mediana ( $\bar{x}$ ) e limites (mín-máx) dos tempos (minutos) de recuperação do reflexo palpebral, reflexo de deglutição, extubação, sustentação de cabeça, posição quadrupedal e deambulação, em animais sedados com  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dexmedetomidina ou com 3 mL de NaCl 0,9%, 5 minutos após a administração da MPA e induzidos com  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de propofol.

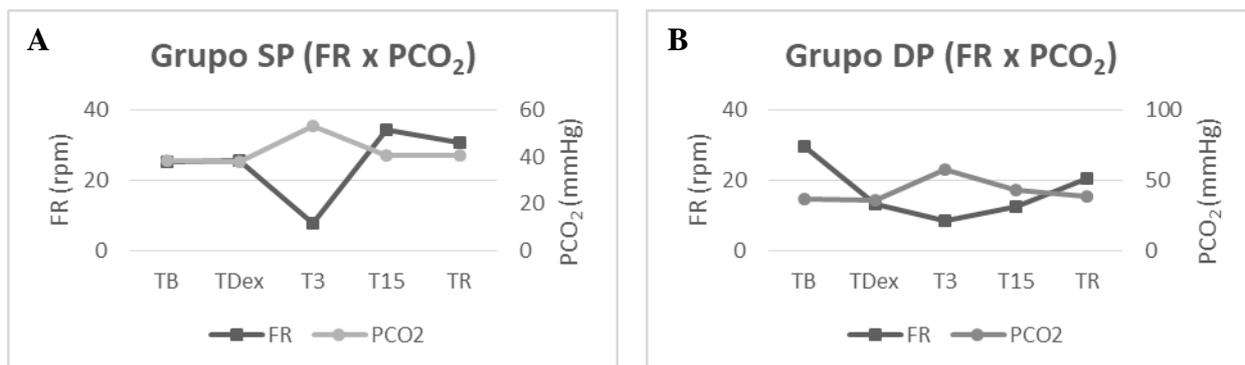
Letras diferentes ao longo da coluna indicam diferença significativa ( $p < 0,001$ ).

Grupos	Reflexo palpebral	Reflexo deglutição	Extubação	Sustentação de cabeça	Posição quadrupedal	Deambulação
SP (n = 10)	5 (3-6) <sup>a</sup>	$15 \pm 6^a$	7 (5-13)	$16 \pm 5^a$ 7	25 (12-45)	$25 \pm 9$
DP (n = 10)	14 (9-20) <sup>b</sup>	$27 \pm 4^b$	21 (18-30)	$27 \pm 4^b$	30 (23-70)	$38 \pm 14$

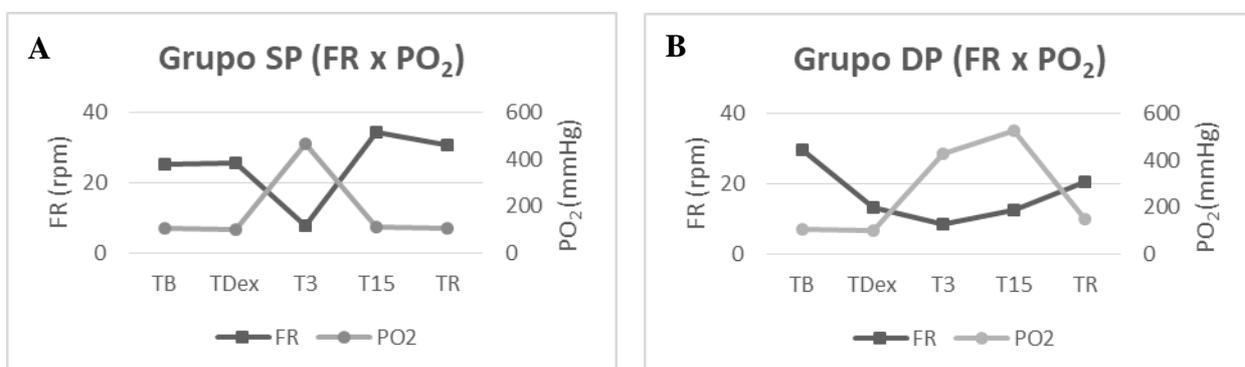
Para melhor visualização das variáveis analisadas e suas inter-relações seguem os gráficos com a comparação entre elas ao do tempo em cada grupo (Figura 27,28,29 e 30):



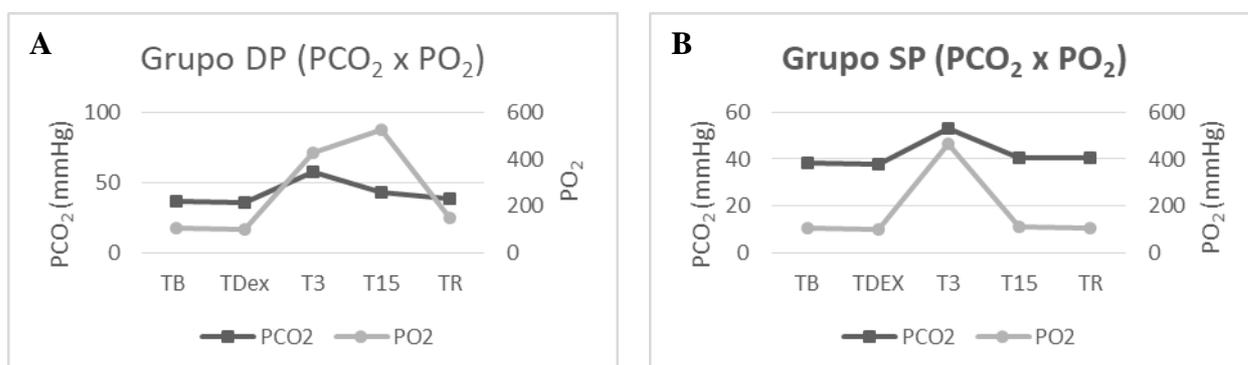
**Figura 27:** Representação gráfica das médias aritméticas da FC x PAS ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).



**Figura 28:** Representação gráfica das médias aritméticas da FR x PCO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).



**Figura 29:** Representação gráfica das médias aritméticas da FR x PO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).



**Figura 30:** Representação gráfica das médias aritméticas da PCO<sub>2</sub> x PO<sub>2</sub> ao longo dos tempos do experimento nos grupos salina propofol (A) e dexmedetomidina propofol (B).

## 5. DISCUSSÃO:

A dexmedetomidina como medicação pré-anestésica produziu intenso efeito sedativo associado a aumento da pressão arterial. Desta maneira, minimizou a hipotensão e produziu efeito poupador na indução anestésica com propofol, sem apresentar maiores comprometimentos das variáveis cardiorrespiratórias.

A sedação profunda apresentada nos animais que receberam dexmedetomidina seguiu a classificação proposta por Pypendop e colaboradores (1998). Efeito esse esperado para animais que recebem  $\alpha_2$ -agonistas devido a sua ação em receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  localizados no *locus coeruleus*, promovendo aumento da atividade de interneurônios inibitórios, resultando em depressão do SNC, levando a sensação de sono (SCHEININ; SCHWINN, 1992; BAGATINI et al., 2002).

Foi observado ainda no grupo DP intenso relaxamento muscular, rebaixamento da cabeça, fechamento das pálpebras e os animais assumiram o decúbito esternal após administração da dexmedetomidina. Esses efeitos sedativos foram descritos em doses inferiores ( $1$  e  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ), semelhantes e até superiores ( $10$  e  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) a utilizada nesse experimento, todas pela via intravenosa (GOMEZ et al. 2006; KUUSELA et al. 2000). A sedação observada nos cães na dose proposta de  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  por via intravenosa possibilitou sedação compatível com a execução de procedimentos clínicos que necessitam de sedação (ARTIGAS et al., 2012; RAUSER et al., 2016).

Segundo Raszplewicz e colaboradores (2013), a qualidade de indução com propofol após a pré-medicação com dexmedetomidina na dose de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  foi satisfatória não havendo dificuldade na intubação orotraqueal, semelhante ao notado no presente estudo onde todos os animais foram intubados na primeira tentativa não havendo necessidade de nenhum bolus adicional de propofol para tal procedimento. Este achado diverge do que Quirós-Carmona e colaboradores (2016) descrevem, onde o uso de dexmedetomidina na MPA não conseguiu reduzir significativamente o requerimento de alfaxalone necessário para manutenção da anestesia total intravenosa (TIVA) em cães. Neste estudo foi possível observar que o uso da dexmedetomidina potencializou a ação do propofol sob os parâmetros cardiorespiratórios, e como já citado por Short & Bufalari (1999) a redução do requerimento do propofol é benéfico para o paciente.

Ao comparar os grupos constatou-se redução do tempo para indução anestésica no grupo DP, indicando que houve redução de 35% no requerimento de propofol após o uso da dexmedetomidina como MPA. A redução da dose dos agentes anestésicos através de uso de MPA, é benéfico aos pacientes, pois minimizam a incidência da ocorrência de efeitos adversos desses fármacos (SHORT & BUFALARI, 1999; CANFRÁN et al., 2016). Gomez e colaboradores (2006) que utilizaram doses menores ( $1$  e  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) notaram semelhante redução no requerimento do propofol. Este efeito poupador do anestésico geral não foi evidenciado quando a dexmedetomidina foi aplicada previamente ao alfaxalone (QUIRÓS-CARMONA et al., 2016).

A frequência cardíaca no grupo DP diminuiu, 5 minutos após a aplicação de dexmedetomidina possivelmente pelo rápido aumento da pressão arterial que é detectada pelos barorreceptores localizados no arco-aórtico e nos seios carotídeos que tentam reduzir essa pressão arterial de volta aos níveis basais, para tal ocorre um aumento do tônus parassimpático vagal que reduz a FC de modo compensatório a esse aumento da pressão arterial. (FLAHERTY, 2013). Segundo Congdon e colaboradores (2011) todos os animais do grupo dexmedetomidina na dose de  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  IM após 15 min de sua aplicação tiveram redução significativa da FC obtendo como média 49,4bpm. Dados semelhantes aos encontrados no estudo em questão onde a média foi de 48,1bpm, após 5 minutos da

administração e o efeito mais rápido se deve provavelmente pela sua aplicação ter sido pela via intravenosa. Moran-munoz et al. (2014), também notaram mudanças cardiovasculares estatisticamente relevantes, com diminuição da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial após o uso da associação de lidocaína e dexmedetomidina em infusão contínua.

Outro aspecto importante a ser relatado, foi o incremento significativo na frequência cardíaca até 5 min após a indução anestésica com propofol quando comparados com o tempo TDex no grupo DP, dado diferente do encontrado no grupo SP onde não se observou diferença estatística. Esse aumento pode ter ocorrido devido a resposta compensatória do organismo em relação a vasodilatação provocada pelo propofol (CLAYES et al., 1988). Provavelmente a redução da frequência cardíaca 10 min após a administração do propofol ocorreu devido à diminuição de sua ação já que este possui alto volume de distribuição e rápida metabolização levando a uma rápida redução na sua concentração plasmática, e novamente ocorreu o predomínio do efeito da dexmedetomidina (NETO, 1997). Foi observado aumento da FC, 10 minutos após a administração do reversor, antipamezole, sugerindo que esse fator tenha ocorrido pelo antagonismo da ação da dexmedetomidina ainda presente revertendo os efeitos cardiovasculares e sedativos, atuando central e periféricamente (BARLETTA et al., 2011). Conforme esperado, pelo efeito cardiovascular da dexmedetomidina, o grupo SP apresentou valores de FC estatisticamente mais elevados que aqueles observados no grupo DP.

Apesar do aumento do tônus vagal produzido pela dexmedetomidina poder alterar o ritmo cardíaco produzindo bradiarritmias (FLAHERTY, 2013), o bloqueio atrio-ventricular (BAV) de 2º grau, mobitz tipo I foi observado em somente um paciente. Igualmente visto por Kuusela et al. (2001) que observou BAV de 1º e 2º graus após administração de dexmedetomidina, associada ou não à levomedetomidina. No grupo SP não foram observadas arritmias, apesar dos relatos sugerindo que o propofol induz à uma menor sensibilidade baroreflexa, por inibição da atividade simpática, produzindo indiretamente bradiarritmias (WHITWAM et al., 2000; FANTONI et al., 2009). Não foi necessário realizar intervenção da arritmia observada com fármacos apropriados, pois após a indução com propofol provavelmente pelo aumento da frequência cardíaca devido a resposta compensatória do organismo em relação a vasodilatação provocada pelo propofol (CLAYES et al., 1988), o BAV de 2º grau cessou.

Estatisticamente não foi observada diferença relevante na  $f$  durante a avaliação do grupo DP, concordando com o estudo de Bagatini e colaboradores (2002) e Pascoe (2006) onde notaram que a dexmedetomidina não induziu depressão respiratória, ainda quando utilizada em altas doses. Já no grupo SP a  $f$  teve uma redução significativa 3 minutos após a administração do propofol e 5 minutos após, a mesma se manteve baixa. Tal efeito era esperado, como descrito por FANTONI et al. (2009) que cita a depressão respiratória dose dependente causada pelo propofol produzindo redução da  $f$ , do VM e da PO<sub>2</sub> podendo causar apneia. No grupo DP, um animal teve apneia 3 minutos após a administração do propofol e no grupo SP um animal apresentou apneia imediatamente após a indução. Dez minutos após a administração do propofol, no grupo SP, a  $f$  aumentou gradativamente, retornando para valores semelhantes aos basais ao final da avaliação, indicando o final da ação do propofol.

Quanto as variáveis respiratórias, SpO<sub>2</sub> e PO<sub>2</sub>, ambos os protocolos demonstraram padrões semelhantes demonstrando não comprometer a oxigenação dos pacientes, visto que valores obtidos de PO<sub>2</sub> e da SpO<sub>2</sub> elevados garantem o suprimento de oxigênio para os tecidos (HASKINS, 1996). Os valores de SpO<sub>2</sub> não diferiram significativamente ao longo do tempo dentro dos grupos assim como, entre os grupos. Apesar da diferença estatística entre os grupos no T15 e ao longo do tempo em ambos os grupos, essa variação da PO<sub>2</sub> ocorreu apenas nos momentos em que os pacientes permaneceram intubados provavelmente devido ao fornecimento de oxigênio a 100% em ambos os grupos (TRANQUILLI et al., 2013).

Foi relatado em estudo anterior, que após sedação com a dexmedetomidina, 6% dos pacientes apresentaram hipoxemia (GETLER et al, 2001), esse dado não foi observado em nosso estudo, provavelmente pelo fornecimento de oxigênio suplementar.

Nos tempos avaliados não foi notado hipoxemia em nenhum dos animais submetidos aos protocolos. Entretanto recomenda-se a realização da pré-oxigenação nos pacientes que serão induzidos com propofol. Devido a possível depressão da função respiratória, dose e velocidade dependentes, os pacientes podem entrar em quadro de apneia e dependendo da duração desta, terem as variáveis de oxigenação alteradas (SHORT e BUFALARI, 1999).

Em ambos os grupos os parâmetros ventilatórios ( $PCO_2$  e  $ETCO_2$ ) tiveram variação ao longo do tempo, porém não tiveram entre os grupos, o que reforça a possibilidade de tal evento ter ocorrido pela indução com o propofol, uma vez que este proporciona, devido a depressão respiratória, diminuição da ventilação espontânea desses animais (RASZPLEWICZ et al., 2013). Em ambos os grupos não foi possível observar redução na relação  $PaO_2:FiO_2$  em nenhum momento quando comparado aos valores basais.

O aumento do dióxido de carbono, provavelmente influenciou os valores de pH, na primeira avaliação após a indução anestésica, demonstrando leve acidose respiratória. Apesar da evolução dos valores de pH e bicarbonato ao longo do tempo serem compatíveis com acidose em T3, essa diferença estatística não é compatível com alteração clínica significativa. Isso pode ser justificado pois nos momentos seguintes avaliados, todos os gases sanguíneos estavam dentro dos valores de normalidade (HASKINS, 1996; SPINOSA, 2002; (SELIŠKAR et al, 2007).

Em relação à pressão arterial, no grupo SP notou-se uma diminuição desse valor no tempo TDex que continuou caindo significativamente nos primeiros 3 minutos após a indução com propofol, e manteve-se estável até 10 minutos quando começou a apresentar uma ascensão estatisticamente importante até o final do tratamento, porém sem retornar aos valores do tempo basais. Esse feito sob a pressão arterial pode ter ocorrido devido a predominância do propofol, que segundo Smith et al., 1994 & Antunes, 1999 age no sistema cardiovascular promovendo diminuição da resistência vascular periférica levando a redução tanto da pressão arterial sistólica, diastólica e média, além de reduzir a sensibilidade barorreflexa em resposta a hipotensão (COATES et al., 1987; CLAYES et al., 1988). Sendo assim, é provável que o acréscimo posterior na PA se deve ao término na ação do propofol.

Diferente do encontrado no grupo salina, no grupo dexmedetomidina houve um acréscimo significativo da pressão arterial logo após a aplicação da MPA no TDex, quando comparado ao valor basal. Da mesma maneira também observado por outros autores que descreveram que a administração da dexmedetomidina em bolus eleva de forma transitória a pressão arterial por meio de sua ação direta em receptores  $\alpha_2$  localizados na musculatura lisa das artérias, e pelo aumento da resistência vascular sistêmica (LINK et al, 1996; PARIS & TONNER, 2005). Outros estudos notaram de forma semelhante a ação da dexmedetomidina sob a pressão arterial. Rocchi et al (2012), relataram aumento significativo das pressões arterial sistólica e média no grupo de cães pré-medicados com dexmedetomidina (10  $\mu\text{g.kg IM}$ ), alteração não notada no grupo com metadona e acepromazina usados na MPA. Pascoe, et al (2014), utilizaram a dexmedetomidina em duas taxas de infusão contínua diferentes (0,5  $\mu\text{g.kg.min}^{-1}$  e 3  $\mu\text{g.kg.min}^{-1}$  por via IV) e relataram que após administração na taxa mais alta houve acréscimo importante na pressão arterial. Já no presente estudo foi observado uma diminuição significativa da pressão arterial após administração do propofol em relação ao tempo TDex e assim se manteve até o tempo T5, retornando a valores similares aos basais, porém por pouco tempo, nos tempos seguintes a pressão reduziu mais ainda quando comparada aos tempos anteriores, se mantendo desta forma até a aplicação do reversor, o que levou a uma nova redução importante no TR em relação aos tempos anteriores. Essa redução percebida ocorreu provavelmente devido ação antagônica promovida pela aplicação do

antipamezole no T15, que promoveu reversão dos efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina, diminuindo a PA antes mantida mais alta pelo fármaco. O propofol tem alta lipossolubilidade, sendo rapidamente captado por pelos tecidos mais perfundidos e posteriormente pelos tecidos menos perfundidos (NETO 1997), promovendo rápido início de ação e duração ultracurta, essa característica também permite que estes fármacos se depositem na gordura podendo ter efeito residual (SPINOSA, 2002). Uma outra hipótese para tal fato ter ocorrido é que a vasoconstricção periférica decorrente do aumento da concentração plasmática da dexmedetomidina gere diminuição da depuração (clearance) de forma proporcional ao seu efeito no débito cardíaco. Com isso, drogas que diminuam o DC estão diretamente relacionadas a redução de sua depuração (PYPENDOP et al, 2012), gerando um retardo da metabolização hepática do propofol. Como citado por Buffalari et al, 1996 descreveram uma redução de aproximadamente 26% na pressão arterial após a administração de 6,6mg kg de propofol.

Ao comparar os grupos notou-se diferença significativa na pressão arterial onde a mesma foi maior no grupo dexmedetomidina nos tempos seguintes a administração do propofol, mostrando que a dexmedetomidina estabilizou a pressão arterial impedindo a hipotensão transitória esperada após a administração do propofol, apesar de ter sido observado diminuição no grupo dexmedetomidina comparado ao tempo basal. Assim como Kuusela et al. (2003), observaram uma pressão arterial média semelhante ao utilizar a dexmedetomidina na pré-medicação de cães com 10 $\mu$ g.kg por via IM combinada a infusão de propofol 0,2mg.kg.min<sup>-1</sup> por via IV, verificando que os efeitos vasoconstritores da dexmedetomidina foram predominantes impedindo a hipotensão. Mesmo durante a anestesia com isoflurano mantiveram bradicardia (<70 bpm) e a pressão arterial média permaneceu dentro do valor de referência (80-120 mmHg). No presente estudo após a utilização do reversor foi possível verificar que o grupo salina apresentou aumento da pressão arterial, em quanto que o grupo DP continuou reduzindo a PA até que os mesmos se encontraram em valores bem aproximados (tempo TR).

A temperatura retal no grupo SP foi estatisticamente diferente no T15 e TR, sendo observada diminuição gradativa ao longo de todo o experimento. Toda via no grupo DP observou-se diminuição discreta durante todo o tratamento, sendo observada diferença estatística apenas entre o momento TR e os momentos anteriores. Não se observou diferença estatística entre os grupos. Acredita-se que essa leve redução no SP tenha ocorrido provavelmente devido a vasodilatação periférica, diminuição da taxa de metabolismo basal e depressão do centro termorregulador provocada pelo propofol, como foi visto por Selmi e colaboradores (2005). Esses autores relataram redução leve e não significativa da temperatura após a administração do propofol dentro dos grupos e não entre os grupos avaliados por eles. Kuusela et al. (2001), também citam a redução da temperatura após a administração de dexmedetomidina na dose de (10 $\mu$ g/kg) por via intravenosa após 60 minutos da MPA com levomedetomidina seguida de infusão contínua. Isso se justifica, pois, os agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos diminuem a capacidade de termorregulação e a atividade muscular (PYPENDOP, 1998; CARDOSO, 2014). Diferentemente do observado por Congdon et al. (2011) que relataram doses similares de dexmedetomidina (10 $\mu$ g/kg) sozinha ou associada com acepromazina (0,02 mg/kg) por via intramuscular em cães sem alterações na temperatura corporal.

A sedação proporcionada pela dexmedetomidina pelo bloqueio dos receptores  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenérgicos é a provável causa da melhor recuperação anestésica do grupo DP em comparação ao grupo SP. Em contrapartida essa sedação proporcionou um aumento do tempo de recuperação em alguns parâmetros como reflexo palpebral, deglutição e sustentação de cabeça. Entretanto não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao tempo de extubação, posição quadrupedal e deambulação, devido a ação sedativa da dexmedetomidina.

Este efeito se deve pela reversão realizada em um momento anterior ao esperado inclusive para os animais não tratados com dexmedetomidina. Desta maneira, esses acontecimentos se deram sob ação exclusivamente do propofol, ficando evidente clinicamente a capacidade da dexmedetomidina em prolongar o efeito do propofol.

Resumindo, ao compararmos a indução anestésica utilizando o propofol como agente único na taxa de infusão de 4 mg/kg/min ou associado a dexmedetomidina na dose de 10 µg/kg foi percebido benefícios na associação com o  $\alpha$ 2-agonista. O grupo que recebeu o fármaco (dexmedetomidina) como MPA requisitou menores doses do agente indutor e não demonstrou redução significativa da pressão arterial. Nos pacientes que receberam a MPA ficou evidente o aumento da pressão arterial, bem como a esperada redução da frequência cardíaca. Também ficou evidente o efeito vasodilatador do propofol em ambos os grupos. Entretanto, no grupo que recebeu MPA pareceu compensar a vasoconstrição promovida pelo  $\alpha$ 2-agonista. Após a administração do indutor ficou evidenciada a estabilização da pressão arterial acompanhada do aumento da frequência cardíaca demonstrando uma combinação harmoniosa entre os fármacos e compatível com os preceitos de uma anestesia balanceada.

## 6. CONCLUSÃO:

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

A dexmedetomidina utilizada como medicação pré-anestésica na dose de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}$  diminui o requerimento do propofol no momento da indução anestésica.

A dexmedetomidina utilizada como medicação pré-anestésica na dose de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}$  previne os efeitos de redução da pressão arterial do propofol utilizado como agente indutor na dose de  $4\text{mg.kg.min}^{-1}$ .

O uso da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica na dose de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}$  não minimiza os efeitos de depressão respiratória causados pelo propofol.

A associação da dexmedetomidina, como medicação pré-anestésica na dose de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}$ , com o propofol como agente indutor na dose de  $4\text{mg.kg.min}^{-1}$  causa acidose respiratória por depressão respiratória sem efeitos clínicos perceptíveis.

A temperatura retal não sofre alterações significativas sob ação da associação da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica na dose de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}$  com o propofol como agente indutor na dose  $4\text{mg.kg.min}^{-1}$ .

O uso da dexmedetomidina como MPA na dose de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}$  associado à indução com propofol na dose de  $4\text{mg.kg.min}^{-1}$  é benéfico em relação ao uso isolado do propofol como agente indutor na mesma dose.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBRISKO, T.D.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. *Canadian Journal Veterinary Research*, v. 66, n. 1, p. 42 - 49, 2002.

AMBRISKO, T.D., HIKASA, Y. The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.67, p.64 – 67, 2003.

ANTUNES, F. Anestesia por infusão contínua e por doses complementares de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina. 1999. 84f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 1999.

ARTIGAS C, REDONDO JI, LOPEZ-MURCIA MM. Effects of intravenous administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and pupil size in clinically normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* v.15, p.79 – 82, 2012.

BAGATINI A, GOMES CR, MASELLA MZ, REZER G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n. 5, p. 606 – 17, 2002.

BAJWA SJS, BAJWA SK, SINGH JKG et al. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anesthesia: a comparative evaluation. *Indian Journal of Anaesthesia*, v.55, p.116 – 121, 2011.

BARLETTA M, AUSTIN BR, KO JC, et al. Evaluation of dexmedetomidina and ketamine in combination with opioids as injectable anesthesia for castration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.238, p.1159 – 1567, 2011.

BETHS, T.; GLEN, J.B.; REID, J. et al. Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Veterinary Record*, v.148. n.7, p.198-203, 2001.

BLOOR, B.C. et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, v.77, 1134–1142, 1992.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, n. 2, p. 181 - 193, 2013.

BRANSON KR. *Injectable and Alternative Anesthetic Techniques* In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Lumb & Jones's. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 4 ed. Backwell Publishing, p.273 – 299, 2007.

CANFRÁN, S., et al. Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. *The Veterinary Journal*, v. 210, p.56–60, 2016.

CARARETO, R. Variabilidade da frequência cardíaca em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 59, n. 2, p. 329 - 332, 2007.

CARARETO, R. Avaliação da associação de propofol e de citrato de sufentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães pré-medicados com acepromazina. 2004. 146f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.

CARDOSO, G., MARQUES, D., DA SILVA, T.H., DE MATTOS-JUNIOR, E. Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 41, p. 636–643, 2014.

CARTER, J.E.; LEWIS, C.; BETHS, T. Onset and quality of sedation after intramuscular administration of dexmedetomidine and hydromorphone in various muscle groups in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 243, p. 1569 - 1572, 2013.

CLAEYS, M.A., GEPTS, E., CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *British Journal of Anaesthesia*, v.60, p.3 - 9, 1988.

CLARKE, K.W., ENGLAND, G.C.W. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*, v.30, p.343 – 348, 1989.

COATES, D.P., MONK, C.R., PRYS-ROBERTS, C. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesia & Analgesia*, v.66, p.64 -70, 1987.

CONGDON, M. MARQUEZ, M. NIYOM, S. BOSCAN, P. Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. *JAVMA*, v. 239, 2011.

CONGDON, M. MARQUEZ, M. NIYOM, S. BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2013

DAVIS H. et al. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.49, n. 3, p. 149-159, 2013.

DAWIDOWICZ, A L. et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*, v. 93, n. 4, p. 992 - 7, 2000.

EISENACH JC, DEKOCK M, KLIMSCHA W. Alpha-2 adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984–1995). *Anesthesiology*, v.85, p.655 – 674, 1996.

ENOURI, S. et al. Effects of a peripheral  $\alpha_2$  adrenergic-receptor antagonist on the hemodynamic changes induced by medetomidine administration in conscious dogs. *American Journal of Veterinary Research* v.69, p.728 - 736, 2008.

- ESCOBAR, A et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered intravenously in isoflurane anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, v.73, n. 2, 2012.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009.
- FLACKE, J.W., FLACKE, W.E., BLOOR, B.C., MCINTEE, D.F. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v.16, p.616 – 623, 1990.
- FLAHERTY D. Alpha 2-adrenoceptor agonists in small animal practice 1, Why they do what they do. In *Practice*, v.35: p. 524 - 30, 2013.
- FROLICH MA, PRICE DD, ROBINSON ME et al. The effect of propofol on thermal pain perception. *Anaesthesia and Analgesia*, v.100, p.481 – 486, 2005.
- FUKUSHIMA K, NISHIMI Y, MORI K et al. The effect of epidural administered dexmedetomidine on central and peripheral nervous system in man. *Anaesthesia and Analgesia*, v.84, 1997 (abstract).
- GAYNOR JS, MUIR WW. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2. ed. Mosby, St. Louis, MO, USA, pp. 210–226, 2009.
- GERTLER R. et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC proceedings*, v.14, p.13 - 21, 2001.
- GOLDEN, A.L., et al. Cardiovascular effects of the alpha2-adrenergic receptor agonist medetomidine in clinically normal cats anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* v.59, p.509 – 513, 1998.
- GOMEZ, V.J., et al. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 29, p. 157–163, 2006.
- GOODCHILD, C.S., SERRARO, J.M. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br. J. Anaesthesia*, v.63, p. 87 - 92, 1989.
- GUPTA R, VERMA R, BOGRA J et al. Comparative study of intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as adjuvants to bupivacaine. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, v.27, p.339 – 343, 2011.
- HARFIELD, S., McGRATH, C. GAYNOR, J. et al. Commentary and recommendations on control of waste anesthetic gases in the workplace. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v.209, n.1, p.75–77, 1996.
- HASKINS, S.C. Monitoring the anesthetized patient. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 409-423.

HONKAVAARA, J.M. et al. The effects of L-659, 066, a peripheral  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, on dexmedetomidine-induced sedation and bradycardia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* v.35, p.409 – 413, 2008.

ILBACK, N. G.; STALHANDSKE, T. Cardiovascular effects of xilazina recorded with telemetry in the dog. *Journal of Veterinary Medicine, Berlin*, v.50, n.1, p.279 -483, 2003.

JANG, S. H. et al. Effects of propofol administration rates on cardiopulmonary function and anaesthetic depth during anaesthetic induction in rats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 36, p. 239 - 245, 2009.

KANDA, T.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidina compared with xylazine in healthy cats. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, Ottawa, v.72, n.1, p.278 - 286, 2008.

KARHUVAARA S. Pharmacological effects and pharmacokinetics of atipamezole, a novel  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist — a randomized, double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v.30, p.97 -106, 1990.

KHAN, Z.; FERGUSON, C.; JONES, R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia*, v. 54, p. 146 - 165, 1999.

KUUSELA, E. et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*, v. 23, p. 15 -20, 2000.

KUUSELA, E. et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anaesthesia. *American Journal of Veterinary Research*, v. 62, p. 1073 - 1080, 2001a.

KUUSELA, E. et al. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 62, p. 616 - 621, 2001b.

KUUSELA, E. et al. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 26, p. 199 - 204, 2003.

LANGE, H. et al. Hepatic and Extrahepatic Disposition of Propofol in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. *British Journal of Anaesthesia*, v. 64, n. 5, p. 563 - 570, 1990.

LIN GY, ROBBEN JH, MURRELL JC et al. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* v.35, p.141 - 153, 2008.

LINK R. et al. Cardiovascular Regulation in Mice Lacking  $\alpha_2$ -Adrenergic Receptor Subtypes b and c. *Science*, v. 5, p. 273 - 803, 1996.

LUIZ, R. M. et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em cães. *Ciência Rural*, v. 43, n. 8, p. 1415 - 1421, 2013.

MANNARINO, R. et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.39, p.160 - 173, 2012.

MANGANO D. Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. McSPI–Europe Research Group. *Anesthesiology*, v.86, p.346 - 363, 1997.

MASSONE, F. Medicação Pré-anestésica. In: *Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas*. 5a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 17–32, 2008..

MATHIS, A. Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, v. 39, n. 3, p. 282 -90, 2012.

MORAN-MUÑOZ R., et al., Lidocaine Dexmedetomidine or Their Combination on the Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane in Dogs. *Journal of Veterinary Medicine*, v. 76, n.6, p. 847–853, 2014.

MURISON, P. J. Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. *The Journal of Small Animal Practice*, v. 42, n. 2, p. 71–74, 2001.

Naaz S., Ozair E. Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v.8, n.10, 2014.

NETO G. F. D. Anestésicos Venosos e Anestesia Venosa In. MANICA J. e cols. *Anestesiologia – Princípios e Técnicas*. Porto Alegre: Artmed, 1997. Caps. 19 e 20, p. 271-307.

OLIVEIRA, R. L. S.; MOREIRA, C. M. R.; BARCELLOS, M. C. B.; SILVA, C. P. P.; TEIXEIRA, J. G. C.; SOUZA, H. J. Effect of administration rate on propofol requirement in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, v. 20, n. 2, p. 91–94, 2018.

PAGEL, P.S. et al. A novel alpha2-adrenoceptor antagonist attenuates the early, but preserves the late cardiovascular effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* v.12, p.429 - 434, 1998.

PANZER, O.; MOITRA, V.; SLADEN, R.N. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. *Anesthesiology Clinics*, v. 29, n. 4, p. 587 - 605, 2011.

PARIS A, TONNER P. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 18, p. 18 - 412, 2005.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FRISCHMEYER, K. J. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 33, n. 1, p. 2–7, 2006.

PASCOE P.J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.42, p.360 – 368, 2014.

PASSOT, S. et al. Target-controlled versus Manually- Controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesthesia and Analgesia*, n.94, p.1212 - 1216, 2002.

PERTOVAARA A., HAAPALINNA A., SIRVIÖ J, VIRTANEN R. Pharmacological Properties, Central Nervous System Effects, and Potential Therapeutic Applications of Atipamezole, a Selective  $\alpha_2$ -Adrenoceptor Antagonist. *CNS Drug Reviews*, v.11, n. 3, p. 273 – 288, 2005.

POSNER, L. P.; ASAKAWA, M.; ERB, H. N. Use of propofol for anesthesia in cats with primary hepatic lipidosis: 44 cases (1995-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 232, n. 12, p. 1841- 1843, 2008.

PYPENDOP, B. H.; ESCOBAR, A et al. Effect of dexmedetomidine on its clearance: a pharmacokinetic model. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 36, p. 89 - 91, 2012.

PYPENDOP B, VERSTEGEN J. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary Surgery* v.27, p.612 - 622, 1998.

QUIROS-CARMONA S. et al. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Research in Veterinary Science*, v.97, p.132 - 139, 2014.

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

RAEKALLIO, M.R., HONKAVAARA, J.M., VAINIO, O.M. The effects of L-659,066, a peripheral  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, and verapamil on the cardiovascular influences of dexmedetomidine in conscious sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* v.33, p.434 - 438, 2010.

RANHEIM, B., et al. The effects of medetomidine and its reversal with atipamezole on plasma glucose, cortisol and noradrenalin in cattle and sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.23, p.379 - 387, 2000.

RASZPLEWICZ, J., MACFARLAN, P., WEST, E., Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, p. 584–589, 2013

RAUSER, P., MRAZOVA M., ZAPLETALOVA J. Influence of dexmedetomidine-propofol-isoflurane and medetomidine-propofol-isoflurane on intraocular pressure and pupil size in healthy dogs. *Veterinarni Medicina*, v.61, n.11, p.635 - 2016.

RESTITUTTI, F. et al. Effects of different doses of L-659,066 on the bispectral index and clinical sedation in dogs treated with dexmedetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* v.38, p.415 - 422, 2011.

ROCCHI, A., AMBRISKO T.D., MOENS Y. Effect of dexmedetomidine vs. acepromazine–methadone premedication on limb to lung circulation time in dogs. *The Veterinary Journal*, v.195, p.357 - 360, 2012

SABBE MB, PENNING MD, OZAKI GT et al. Spinal and systemic action of the alpha-2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. *Anesthesiology*, v.80, p.1057 - 1072, 1994.

SANKAR, A et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *British Journal of Anaesthesia*, v. 113, n. April, p. 424 – 432, 2014.

SCHEININ, M.; SCWINN, D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of alpha2-adrenoreceptor agonists? *Anaesthesiology*, v. 76, p. 873 - 875, 1992.

SELIŠKAR, A.; NEMEC, A.; ROSKAR, T.; BUTINAR, J. Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *The Veterinary record*, v. 160, n. 3, p. 85–91, 2007.

SELMÍ A.L, et al. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.57, n.3, p.295-299, 2005.

SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.29, n.3, p. 747 - 778, 1999.

SINCLAIR MD, O'GRADY M, KERR C et al. The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.30, p.239 - 247, 2003.

SMITH, I.; WHITE, P.F.; NATHANSON, M. Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology*, v.81, p.1005 - 1043, 1994.

SPINOSA, H.S., GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M. M. *FARMACOLOGIA APLICADA A MEDICINA VETERINÁRIA*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.752, 2002.

TAKECHI K. The antinociceptive and antihyperalgesic effects of topical propofol on dorsal horn neurons in the rat. *Anaesthesia and Analgesia*, v.116, n.4, p.932 - 938, 2013.

TALKE P, CHEN R, THOMAS B et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anaesthesia and Analgesia*, v.90, p.834 - 839, 2000.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, JOHN C.; GRIMM, K. A. *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4. ed. São Paulo: Roca, p. 428–449, 2013.

TRONCY E, JUNOT S, KEROACK S et al. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 221, p.666 - 672, 2002.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Veterinary clinics of North America. Equine practice*, Guelph, v. 26, n. 3, p. 515 - 532, 2010.

VÄHÄ-VAHE, A.T., 1990. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.13, p.198 - 205, 1990.

VIANNA, P.T.G. Anestesia venosa: técnicas e indicações. In: YAMASHITA, A.M. et al. *Anestesiologia*. 5.ed. São Paulo: Atheneu, p. 539-549, 2001.

VILANI R. G. D'O. C. Utilização do propofol em coelhos com insuficiências hepática, pulmonar e renal. 2001. 86f. Tese (Mestrado) – Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2001.

VILLELA N.R et al. Efeitos da Dexmedetomidina sobre o Sistema Renal e sobre a Concentração Plasmática do Hormônio Antidiurético. Estudo Experimental em Cães. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.55, n.4, p.429 - 440, 2005.

VIRTANEN R, SAVOLA JM, SAANO V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral  $\alpha_2$ -adrenoceptors by atipamezole. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, v.297, p.190 - 204, 1989.

WARNE, L. N. et al. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 243, n. 6, p. 844–850, 2013.

WHITWAM, J.G. The effects of propofol on heart rate arterial pressure and A and Csomatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. *European Journal of Anaesthesiology*, v.17, n.1, p.57 - 63, 2000.

WIJEYSUNDERA DN, NAIK JS, BEATTIE WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*, v.114, p.742 – 752, 2003.

## 8. ANEXOS

### ANEXO A: Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/IV/UFRRJ)



#### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS DA INDUÇÃO ANESTÉSICA COM PROPOFOL UTILIZANDO DEXMETETOMIDINA COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA", protocolada sob o CEUA nº 6705210317, sob a responsabilidade de **Jonimar Pereira Paiva** e equipe; Myla Cristina Bastos Barcellos; Clarissa Martins do Rio Moreira; Cássia Maria Molinaro Coelho; Renato Leão de Sá; Viviane Horta Gomes - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 26/04/2017.

We certify that the proposal "Variable hemodynamic and respiratory induction anesthetic with propofol using dexmedetomidine as medication preanesthetic.", utilizing 24 Dogs (24 males), protocol number CEUA 6705210317, under the responsibility of **Jonimar Pereira Paiva** and team; Myla Cristina Bastos Barcellos; Clarissa Martins do Rio Moreira; Cássia Maria Molinaro Coelho; Renato Leão de Sá; Viviane Horta Gomes - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 04/26/2017.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 05/2017 a 12/2017

Área: Medicina E Cirurgia Veterinária

Origem: Biotério central

Espécie: Cães

sexo: Machos

idade: 2 a 5 anos

N: 24

Linhagem: Beagle

Peso: 10 a 15 kg

Resumo: A medicação pré-anestésica (MPA) é utilizada na preparação do paciente para o procedimento anestésico. É muito utilizada em medicina veterinária, tendo como objetivo promover a tranquilização ou sedação do paciente antes de iniciar sua anestesia, diminuir a incidência dos efeitos adversos dos fármacos utilizados posteriormente e promover analgesia. Dentre os fármacos utilizados para tranquilização na medicina veterinária destacam-se os fenotiazínicos e os agonistas alfa 2-adrenérgicos. A dexmedetomidina é um agonista alfa 2-adrenérgico muito difundido pelo mundo, porém no Brasil, passou a ser comercializado apenas no ano de 2016 e acredita-se que deve passar a ter seu uso difundido como ocorreu em outras partes do mundo. Possui efeito sedativo dose dependente, miorelaxante e analgésico que são mediados por meio da estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central. O propofol, devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas se popularizou e hoje é amplamente utilizado como agente indutor para diversos tipos de procedimentos, inclusive em pacientes que apresentam comorbidades, como insuficiência hepática ou renal. O projeto tem como objetivo avaliar as alterações hemodinâmicas e respiratórias do uso do propofol como agente indutor, utilizando como medicação pré-anestésica a dexmedetomidina. Para realização do estudo serão utilizados 24 animais machos procedentes do canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) que se enquadrem com classificação ASA (American Society of Anesthesiologists) I, após realização de exames clínico e laboratorial. O protocolo experimental consistirá na utilização de cada animal em um grupo experimental. Os procedimentos serão sorteados no momento da realização, e serão: 1) dexmedetomidina (10 µg.kg<sup>-1</sup>) na MPA e indução com propofol (4mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) - Grupo DP1; 2) dexmedetomidina (10 µg.kg<sup>-1</sup>) na MPA e indução com propofol (8mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) - Grupo DP2; 3) solução de NaCl 0,9% 0,1 mL.kg<sup>-1</sup> e indução com propofol (4mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) - Grupo CP1; e 4) solução de NaCl 0,9% 0,1 mL.kg<sup>-1</sup> e indução com propofol (8mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) - Grupo CP2. Durante os procedimentos os animais serão monitorados para avaliação de variáveis hemodinâmicas e respiratórias.

Local do experimento: Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UFRRJ

Seropédica, 18 de julho de 2017

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott

Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva

Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

## ANEXO B – Termo de Consentimento do Uso dos Animais do LQEPV



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
RUA 455, S/N.7 – Centro – Seropédica – RJ de Janeiro – CEP. 23.890-000  
Telefone: (21) 2983-4000 – E-mail: [caua.iv@ufrj.br](mailto:caua.iv@ufrj.br)

Seropédica, 21 de fevereiro de 2017

### A Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da UFRRJ

Prezado Coordenador,

Informo que estou ciente e de acordo com a realização das ações envolvendo os animais, cães, que estão sob a minha responsabilidade na área do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ, previstas no protocolo intitulado "Variáveis hemodinâmicas e respiratórias da indução anestésica com propofol utilizando dexmedetomidina como medicação pré-anestésica."

Assinatura manuscrita de Fabio Barbour Scott em tinta preta.

Fabio Barbour Scott  
Prof. Associado DPA/IV/UFRRJ  
Siape 1173660

## ANEXO C – Escore Sedação dos Animais

### Escore Sedação dos Animais

Avaliador: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Table 1. Sedation Score Evaluation Guidelines

Score	Interpretation
0	No sedation
1	Mild sedation, animal still responsive to environmental stimuli
2	Moderate sedation, animal unresponsive to the majority of experiments' stimuli
3	Profound sedation, animal unresponsive to stimuli

Escore de Sedação	
Chip:	
TB	
<u>TDex</u>	
T3	
T15	
TR	

Escore de Sedação	
Chip:	
TB	
<u>TDex</u>	
T3	
T15	
TR	

Escore de Sedação	
Chip:	
TB	
<u>TDex</u>	
T3	
T15	
TR	

Escore de Sedação	
Chip:	
TB	
<u>TDex</u>	
T3	
T15	
TR	

Escore de Sedação	
Chip:	
TB	
<u>TDex</u>	
T3	
T15	
TR	

Escore de Sedação	
Chip:	
TB	
<u>TDex</u>	
T3	
T15	
TR	

ANEXO D – Ficha Avaliação dos Animais

**Ficha Avaliação dos Animais**

Nome: \_\_\_\_\_ Chip: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Instrumentação:						
	FC	FR	ETCO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	PAS	T <sub>9C</sub>
5min						
15min						
30min						

Delineamento experimental								
	TBas	IDex	T0	T3	T5	T10	T15	TR
FC								
FR								
ETCO <sub>2</sub>								
SpO <sub>2</sub>								
PAS								
PAD								
PAM								
T <sub>9C</sub>								

Escore de Sedação	
TBas	
IDex	
T3	
T15	
TR	

ISOFLUORANO	
Qualidade de Indução	
Excelente	
Bom	
Regular	
Ruim	
Tempo Ind.	

Qualidade Recuperação	
Excelente	
Bom	
Regular	
Ruim	
Tempo Rec.	

PROPOFOL	
Volume Propofol	
Indução	
Bolus 1mg.kg <sup>-1</sup>	
Tent. Intubação	

Qualidade de Indução	
Excelente	
Bom	
Regular	
Ruim	
Tempo Ind.	

Qualidade Recuperação	
Excelente	
Bom	
Regular	
Ruim	
Tempo Rec.	

Intercorrências:

---



---



---