

Anestesia total intravenosa com propofol e dexmedetomidina em cadelas submetidas à ovariectomia

Total intravenous anesthesia with propofol and dexmedetomidine in bitches submitted to ovariectomy

Anestesia intravenosa total con propofol y dexmedetomidina en perras sometidas a ovariectomia

Recebido: 12/03/2022 | Revisado: 23/03/2022 | Aceito: 29/03/2022 | Publicado: 05/04/2022

Gustavo Antônio Boff

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5837-5302>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: gustavo_boff@hotmail.com

Bárbara Machado Naspolini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-0396>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: barbaranaspolini@gmail.com

Ana Cristina Kalb

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8709-1440>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: anacrisk@gmail.com

Bruna Pires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3755-6243>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: bruspikes@gmail.com

Camila Moura de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-705X>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: camila.moura.lima@hotmail.com

Thomas Normanton Grim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8278-1397>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: thomasguim@hotmail.com

Márcia Oliveira Nobre

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3284-9167>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: marciaonobre@gmail.com

Martielo Ivan Gehrcke

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5395-8082>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: martielogehrcke@hotmail.com

Resumo

A anestesia intravenosa é amplamente empregada em cães e a adição de adjuvantes complementa a analgesia e reduz doses de propofol empregadas. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação da dexmedetomidina ao propofol na anestesia intravenosa em cães. Foram selecionadas 15 cadelas, adultas, hípidas, pesando $13,8 \pm 4,7$ kg. Após pré-medicação com acepromazina e metadona, foram distribuídas nos grupos GDEX ($n = 8$) em que foi administrada dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$ em bolus + $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ IV) ou controle GC ($n = 7$), com salina no mesmo volume, para então administrar propofol em ambos grupos. Os animais foram mantidos com propofol ajustando-se a taxa ao plano anestésico e suplementados com oxigênio à 100%. Foram avaliados: escala de indução, eletrocardiograma, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica com doppler, pressão de gás carbônico expirado e saturação de oxigênio periférico. Quando necessário foi administrado fentanil ($2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV). Ao final, foram contabilizados a taxa de propofol, consumo de fentanil, tempo cirúrgico, extubação, alta anestésica e escore de sangramento. Houve redução média de 46% de na frequência cardíaca após administração de dexmedetomidina. Ao mesmo tempo que após indução a pressão arterial sistólica foi de 125 ± 26 mmHg no GC comparada 148 ± 42 mmHg em GDEX. Houve também, redução de 73% no consumo de fentanil e 29% na taxa de propofol. Ainda, o escore visual de sangramento foi maior no GDEX. Conclui-se que a associação da dexmedetomidina ao protocolo diminuiu a taxa de propofol e melhorou a analgesia transoperatória de cadelas submetidas à castração.

Palavras-chave: Agonistas alfa-2; Anestesia Intravenosa; Cães; Adjuvantes; Bradicardia.

Abstract

Total intravenous anesthesia is widely used in dogs, and the addition of adjuvants aims to complement analgesia and reduce the doses of propofol used. This study aimed to evaluate the association of dexmedetomidine and propofol in total intravenous anesthesia in dogs. Fifteen adults, healthy bitches weighing 13.8 ± 4.7 kg were selected. After premedication with acepromazine and methadone. They were allocated to two groups: GDEX ($n = 8$) were administered dexmedetomidine ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$ bolus + $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ IV) or control GC ($n = 7$) with saline, and then administered propofol to both groups. The animals were maintained on propofol, adjusted to the anesthetic plane, and supplemented with 100% oxygen. The following were evaluated: induction scale, electrocardiogram, heart and respiratory rates, systolic blood pressure with Doppler, end-tidal carbon dioxide pressure, and peripheral oxygen saturation. When necessary, fentanyl ($2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV) was administered. In the end, propofol rate, fentanyl consumption, surgical time, extubation, anesthetic discharge, and bleeding score were recorded. There was a mean reduction of 46% in heart rate after administration of dexmedetomidine. At the same time after induction, the systolic blood pressure was 125 ± 26 mmHg in the CG compared to 148 ± 42 mmHg in the GDEX. There was also a reduction of 73% in the consumption of fentanyl and 29% in the rate of propofol. Also, the visual bleeding score was higher in the GDEX. In conclusion, the association of dexmedetomidine to the protocol decreased the rate of propofol and improved the intraoperative analgesia of bitches undergoing castration.

Keywords: Alpha-2 agonist; Intravenous Anaesthesia; Dogs; Adjuvants; Bradycardia.

Resumen

La anestesia intravenosa es utilizada en perros y la adición de adyuvantes complementa la analgesia y reduce el propofol. El objetivo fue evaluar la asociación de dexmedetomidina y propofol en perros. Se seleccionaron quince adultas sanas con $8 \pm 4,7$ kg. Pre medicado con acepromacina y metadona asignada a los grupos GDEX ($n = 8$) administró dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$ bolo + $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ IV) y GC control ($n = 7$) con solución salina, luego se administró propofol. Los animales se mantuvieron con propofol, ajustados al plano anestésico y suplementados con oxígeno. Se evaluaron: inducción, electrocardiograma, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial sistólica con Doppler, presión de dióxido de carbono al final de la espiración y saturación periférica de oxígeno. Cuando fue necesario, se administró fentanilo ($2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV). Al final se registró el consumo de propofol y fentanilo, tiempo quirúrgico, extubación, alta anestésica y puntaje de sangrado. Hubo una reducción media del 46% en la frecuencia cardíaca después de la administración de dexmedetomidina. Al mismo tiempo, después de la inducción, la presión arterial sistólica fue de 125 ± 26 mmHg en el GC en comparación con 148 ± 42 mmHg en el GDEX. También hubo una reducción del 73% en el consumo de fentanilo y 29% de propofol, la puntuación de sangrado visual fue mayor en el GDEX. Se concluye que la asociación de dexmedetomidina al protocolo disminuyó la tasa de propofol y mejoró la analgesia intraoperatoria de las perras.

Palabras clave: Agonistas alfa-2; Anestesia Intravenosa; Perros; Adyuvantes; Bradicardia.

1. Introdução

O propofol é um anestésico geral que possui meia vida plasmática curta e poucos efeitos cumulativos, sendo ideal para anestesia intravenosa. Entretanto, tem pouca ou nenhuma ação sobre o estímulo nociceptivo (Watkins et al. 1987; Morgan et al. 1989; Glowaski et al. 1999). Na literatura, são descritas anestesia e analgesia satisfatórias para o procedimento de ovariectomia com propofol associado a fármacos opioides como a morfina, fentanil ou remifentanil (Suarez et al. 2012; Kürüm et al. 2013). Também são utilizadas baixas doses dos fármacos α -2 adrenérgicos em infusão contínua, como analgésicos para procedimentos de castração em cães (Rioja et al. 2013).

Os fármacos agonistas α -2 adrenérgicos são comumente utilizados em pequenos animais para sedação e analgesia em procedimentos ambulatoriais e cirúrgicos (Murrell et al. 2005; Valverde et al. 2019). Esses efeitos de sedação e analgesia, acontecem pela ativação dos receptores α -2 no locus coeruleus e medula espinal, que diminuem a liberação de norepinefrina e suprimem o disparo neuronal (Murrell et al. 2005; Valverde et al. 2019). Contudo, a ativação de receptores α -2 periféricos resulta em vasoconstrição, seguida de aumento da pressão arterial que via reflexo barorreceptor carotídeo e redução do tônus simpático, o que promove redução na frequência cardíaca (Kuusela et al. 2000; Valverde et al. 2019).

A dexmedetomidina é o enantiômero da medetomidina e apresenta seletividade α -2 (razão de ligação α -2/ α -1 1600/1) (Murrell et al. 2005; Valverde et al. 2019). Quando utilizada na medicação pré-anestésica, na dose de $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ou $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ em cães, apresentou efeito sedativo e analgésico (Hunt et al. 2013; Grasso et al. 2015). Também em cães, quando doses de 0,1-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ foram associadas com fentanil, morfina, metadona, tramadol ou remifentanil, houve sinergismo analgésico e sedativo (Salmenperä et al. 1994; Cardoso et al. 2014; Akashi et al. 2020). Experimentalmente, cães sob infusão contínua de

dexmedetomidina em taxas de 1 a 2 µg/kg/h, diminuíram a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano e o requerimento mínimo de propofol frente a um estímulo nociceptivo (Lervik et al. 2012; Smith et al. 2017). Durante a ovariectomia, a CAM do isoflurano de cães submetidos a infusão contínua de 3 µg/kg de dexmedetomidina, não diferiu da administração intramuscular de de butorfanol (Gutierrez-Blanco et al. 2013). Apesar de existirem estudos experimentais que avaliaram os efeitos da associação de dexmedetomidina e propofol sob infusão contínua em cães, até a data da realização desta pesquisa, não forma encontrados estudos clínicos que estudaram esta associação somada a um protocolo anestésico de rotina, especificamente para o procedimento de castração eletiva em fêmeas.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a adição de 2 µg/kg em bolus seguido de 1 µg/kg/h em infusão contínua de dexmedetomidina na anestesia total intravenosa com propofol em cadelas pré-medicadas com acepromazina e metadona submetidas ao procedimento de ovariectomia, quanto aos efeitos cardiovasculares e respiratórios, taxa de propofol, consumo de fentanil e percepção subjetiva do sangramento.

2. Metodologia

O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética e bem estar animal da instituição (CEEA nº 8355). Foram utilizadas quinze cadelas com peso de 13,8 ± 4,7 kg e um a cinco anos, oriundas da rotina hospitalar e encaminhadas para ovariectomia eletiva. Todas passaram por exame físico e laboratorial sendo classificadas como ASA I.

No dia do procedimento, foi realizado jejum alimentar de 12 horas, sem jejum hídrico. Então, foi administrada a medicação pré-anestésica (MPA) com metadona (Mytedom, cloridrato de metadona, Cristália, Brasil) na dose de 0,3 mg/kg e acepromazina (Apromazin, maleato de acepromazina, Syntec, Brasil) 0,03 mg/kg, pela via intramuscular. Após 30 minutos, foi realizada a primeira avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) pelo método doppler (Doppler Parks medical modelo 811-B) sempre no membro pélvico esquerdo em decúbito lateral direito com manguito de tamanho adequado (40% da circunferência do membro), posicionado acima do metatarso na região distal da tíbia. Também foram mensuradas a frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR) por ausculta com estetoscópio, e temperatura retal com termômetro digital. correspondente ao momento pós MPA.

Após tricotomias e acesso venoso, no momento da indução anestésica, os cães foram distribuídos em dois grupos: GDEX (n = 8) que recebeu dexmedetomidina (Dexdomitor, cloridrato de dexmedetomidina, Zoetis, Brasil) na dose de 2 µg/kg em bolus e controle GC (n = 7) que recebeu solução fisiológica no mesmo volume. Ambos foram acompanhados de propofol (Provive, propofol, Claris, Brasil) na dose de 2 mg/kg, seguidas de 1 mg/kg em bolus a cada 20 segundos até relaxamento da mandíbula. Nesse momento, foi realizada escala de qualidade de indução e intubação, adaptada de Covey-Crump & Murison (2008) sendo: 1 = Suave (sem reflexo protetor); 2 = Regular (reflexo protetor leve); 3 = Insuficiente (reflexo protetor exagerado, adição de mais 1 mg/kg de propofol); 4 = Muito pobre (exige acima de 1 mg/kg propofol adicional). Após intubação, os cães foram mantidos sob respiração espontânea com oxigênio 100% em sistema de anestesia com recirculação parcial de gases na taxa de 50ml/kg/min.

Para ser realizado o procedimento cirúrgico, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sob colchão térmico e então realizada a paramentação para mensuração dos parâmetros cardiovasculares. A manutenção anestésica foi realizada com propofol (0,4 mg/kg/min) por meio de bomba de seringa, além de dexmedetomidina (1 µg/kg/h) no GDEX ou solução fisiológica no GC ambas com volume final de 5ml/kg/h via bomba peristáltica. A dexmedetomidina foi diluída em solução fisiológica 0,9% na concentração de 0,2 µg/mL. A taxa de infusão do propofol foi ajustada, variando 0,1 mg/kg/h para mais ou para menos, conforme o plano anestésico dos cães. Os parâmetros alvo para manutenção do plano anestésico eram ausência de tônus mandibular, rotação medial do bulbo ocular e diminuição ou ausência do reflexo palpebral.

Os parâmetros avaliados foram eletrocardiograma e FC, temperatura, saturação de oxigênio periférico (SpO₂), FR e

pressão de gás carbônico ao final da expiração (PECO₂) com o método “sidestream” com monitor multiparamétrico (RZVet Brasil RM700Vet), além da manutenção da avaliação PAS no membro pélvico esquerdo como descrito anteriormente. Os valores dos parâmetros foram coletados nos momentos, pós-indução (M1), na incisão da pele (M2), do abdômen (M3), após pinçamento do primeiro pedículo ovariano (M4), após o segundo pedículo (M5), na sutura do abdômen (M6) e de pele (M7). Ao final do procedimento cirúrgico o grau de sangramento foi determinado pelos cirurgiões, considerando todo período operatório, sendo 0 = sem sangramento algum; 1 = sangramento normal; 2 = sangramento aumentado; e 3 = sangramento excessivo.

No transoperatório, quando houve aumento da PAS acima de 20% do valor do momento anterior, associada ou não ao aumento da FC e FR, sem alteração no plano anestésico, foi considerado sinal nociceptivo, administrando-se fentanil (Fentanest, citrato de fentanila, Cristália, Brasil) na dose de 2,5 µg/kg em bolus (15 segundos) por via intravenosa quantas vezes necessário até a redução dos parâmetros. Caso os cães apresentassem valores de pressão expirada de gás carbônico (PECO₂) acima de 50 mmHg, por dois momentos consecutivos, foi realizada ventilação assistida manualmente, na frequência de um movimento a cada cinco segundos, até alcançar valores abaixo de 50 mmHg de PECO₂.

Após a cirurgia foram mensurados os tempos de extubação e alta do centro cirúrgico para internação, que consistiram no momento em que houve reflexo de deglutição e tentativas de levantar-se, apresentando parâmetros dentro de valores normais e temperatura acima de 36 C°. Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe, a equipe cirúrgica e os avaliadores não tinham conhecimento do grupo em qual os cães foram incluídos.

Os dados foram submetidos à análise estatística pelo programa Graphpad Prism 8.0. As variáveis foram avaliadas quanto à sua normalidade pelo teste de Shapiro-wilk. Os parâmetros cardiovasculares e temperatura de cada grupo, foram comparados entre os momentos pós-indução (M1) e demais momentos, pela análise de variância ANOVA e pós teste de Dunnett. As avaliações entre os grupos foram comparadas pelos testes t e Mann-Whitney ($p < 0,05$).

3. Resultados

O escore de indução, dose de indução, taxa de infusão de propofol e números de resgates com fentanil, foram menores no GDEX, porém, o escore de sangramento foi maior (Tabela 1). O GDEX levou mais tempo até a extubação, já os tempos de cirurgia e alta anestésica não diferiram entre os grupos.

Tabela 1 – Valores medianos (min-máx) e médios (\pm DP) referentes ao escore de indução, dose de propofol na indução, duração da cirurgia, média aritmética da taxa de propofol, número de resgates com fentanil, escore de sangramento, tempo para extubação e tempo de alta do centro cirúrgico de cães anestesiados com propofol (Controle) ou propofol associado à dexmedetomidina (DEX).

Parâmetro	Grupo	Valores
Escore de indução (1-4)	Controle	3 (2-4)*
	DEX	1.5 (1-2)*
Indução com propofol (mg/kg)	Controle	3,6 \pm 1,7*
	DEX	2 \pm 0*
Duração da cirurgia (minutos)	Controle	30 \pm 3
	DEX	35 \pm 11
Taxa média de propofol (mg/kg/min)	Controle	0,51 \pm 0,14*
	DEX	0,36 \pm 0,07*
Resgate com Fentanil (nº de bolus)	Controle	11 (1-2)*
	DEX	3 (0-1)*
Escore de sangramento (1-3)	Controle	1 (1-2)*
	DEX	3 (1-3)*
Tempo para extubação (minutos)	Controle	6 \pm 3*
	DEX	10 \pm 3*
Alta do centro cirúrgico (minutos)	Controle	13 \pm 5
	DEX	15 \pm 5

*Diferença significativa entre os grupos ($P < 0,05$). Fonte: Dados da pesquisa realizada pelos autores.

Houve redução na FC de ambos os grupos a após a MPA. Já após a indução, apenas no GDEX houve redução da FC, sendo que esta voltou a se elevar nos momentos cirúrgicos. No Controle, a FC se manteve estável ao longo de toda anestesia (Tabela 2). Entre os grupos, a FC foi menor no GDEX, nos momentos a partir da indução anestésica até a manipulação do segundo ovário (M4). Ademais, não houve diferença na PAS ao longo do tempo no grupo GDEX e controle ou entre os grupos em cada momento, apesar dos valores médios do GDEX serem maiores numericamente. A FR diminuiu após a indução anestésica em comparação ao pós-MPA no grupo controle, sem diferença entre os grupos. A SatO₂ diferiu entre os grupos apenas no momento correspondente a incisão do abdômen (M3). A PECO₂ não diferiu ao longo do tempo ou entre os grupos. Contudo, em alguns momentos foi verificado acúmulo de gás carbônico em ambos os grupos, mas com maior ocorrência no GDEX. A temperatura não diferiu entre os grupos ou entre os momentos em cada grupo.

Tabela 2 - Valores médios (\pm DP) referentes a frequência cardíaca (FC), frequência respiratório (FR), pressão arterial sistêmica (PAS), pressão de gás carbônico (PCO₂), saturação de oxigênio (SatO₂) e temperatura (temp.) de cães anestesiados com propofol, distribuídos em GDEX (dexmedetomidina 2 mcg/kg + 1 mcg/kg/h) e grupo controle (NaCl 0,9%), durante o procedimento de ovário-histerectomia nos momentos basal, pós-medicação pré-anestésica (Pós-MPA), pós *bolus* de dexmedetomidina (DEX) ou NaCl 0,9% (Controle) e indução anestésica (M1), na incisão da pele (M2), do abdômen (M3), após o ato de pinçar o primeiro pedículo ovariano (M4), após o segundo pedículo (M5), na sutura do abdômen (M6) e de pele (M7).

Parâmetro	Grupo	Pós-MPA	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC (bat/min)	Controle	92 \pm 26 ^a	90 \pm 20 ^{a*}	104 \pm 28 ^{a*}	100 \pm 22 ^{a*}	104 \pm 19 ^{a*}	89 \pm 23 ^a	109 \pm 24 ^a	113 \pm 30 ^a
	DEX	96 \pm 3 ^b	52 \pm 16 ^{a*}	66 \pm 19 ^{a*}	59 \pm 9 ^{a*}	82 \pm 14 ^{b*}	73 \pm 15 ^b	78 \pm 19 ^b	78 \pm 17 ^b
FR (mov/min)	Controle	24 \pm 7 ^a	10 \pm 7 ^a	15 \pm 10 ^a	16 \pm 11 ^a	15 \pm 15 ^a	13 \pm 16 ^a	10 \pm 10 ^a	10 \pm 10 ^a
	DEX	31 \pm 10 ^b	6 \pm 5 ^a	7 \pm 4 ^a	7 \pm 4 ^a	10 \pm 5 ^a	6 \pm 4 ^a	6 \pm 2 ^a	8 \pm 4 ^a
PAS (mmHg)	Controle	137 \pm 31 ^a	125 \pm 26 ^a	131 \pm 33 ^a	127 \pm 29 ^a	144 \pm 47 ^a	141 \pm 33 ^a	122 \pm 34 ^a	122 \pm 38 ^a
	DEX	121 \pm 8 ^a	148 \pm 42 ^a	131 \pm 29 ^a	127 \pm 36 ^a	159 \pm 47 ^a	144 \pm 32 ^a	143 \pm 45 ^a	148 \pm 52 ^a
PECO ₂ (mmHg)	Controle		37 \pm 14 ^a	45 \pm 6 ^a	44 \pm 10 ^a	40 \pm 19 ^a	45 \pm 13 ^a	49 \pm 13 ^a	50 \pm 17 ^a
	DEX		43 \pm 11 ^a	46 \pm 12 ^a	52 \pm 16 ^a	52 \pm 16 ^a	45 \pm 16 ^a	51 \pm 14 ^a	50 \pm 10 ^a
SatO ₂ (%)	Controle		97 \pm 1 ^a	96 \pm 2 ^a	97 \pm 1 ^{a*}	96 \pm 2 ^a	96 \pm 2 ^a	99 \pm 1 ^a	97 \pm 2 ^a
	DEX		93 \pm 7 ^a	95 \pm 3 ^a	94 \pm 2 ^{a*}	93 \pm 5 ^a	94 \pm 4 ^a	95 \pm 3 ^a	95 \pm 3 ^a
Temp. (C°)	Controle	38 \pm 0,3 ^a	37,4 \pm 0,3 ^a	37,1 \pm 0,3 ^a	37,1 \pm 0,4 ^a	37,2 \pm 0,4 ^a	37,1 \pm 0,4 ^a	37,1 \pm 0,4 ^a	37 \pm 0,4 ^a
	DEX	38,1 \pm 0,2 ^a	37,4 \pm 0,4 ^a	37,3 \pm 0,4 ^a	37,2 \pm 0,4 ^a	37,3 \pm 0,3 ^a	37,1 \pm 0,2 ^a	36,7 \pm 0,3 ^a	36,6 \pm 0,4 ^a

^a Sem diferença entre M1 (pós *bolus* de dexmedetomidina ou NaCl 0,9% e indução anestésica) e demais momentos (P < 0,05). ^b Diferença entre M1 (pós *bolus* de dexmedetomidina ou NaCl 0,9% e indução anestésica) e demais momentos (P < 0,05). * Diferença entre os grupos (P < 0,05). Fonte: Dados da pesquisa realizada pelos autores.

4. Discussão

Os parâmetros de FC, FR, PAS e temperatura após a MPA, mantiveram-se dentro de valores normais para a espécie, semelhante ao observado em outros estudos com associação de acepromazina e metadona (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009). O melhor escore de indução, bem como as menores doses de propofol para intubação, no GDEX são reflexos do efeito sedativo e miorrelaxante da dexmedetomidina. Smith et al. (2017), também verificaram redução nas doses de indução anestésica com propofol em cães que receberam 1 e 2 µg/kg de dexmedetomidina em bolus que foi capaz de diminuir a dose de indução de 8.68 ± 0.57 para 6.13 ± 0.67 e 4.78 ± 0.39 , respectivamente.

Após a administração de dexmedetomidina, espera-se aumento da pressão arterial por aumento da resistência vascular periférica, como já descrito por outros autores em doses a partir de 0,5 µg/kg/h ou 3 µg/kg/h (Murrell et al. 2005; Ebner et al. 2013; Pascoe et al. 2014; Valverde et al. 2019; Bustamante et al. 2022). Porém, não foi observada diferença estatística entre os grupos, provavelmente pela variabilidade dos animais, avaliação periférica da pressão, método doppler de verificação e baixo número amostral em cada grupo (Seliskar et al. 2013). Outros fatores que podem ter interferido nos valores de PAS e análise estatística, são os efeitos de manutenção da resistência vascular periférica proporcionada pelo propofol em baixas doses e aumento desta causada pela metadona, que também fizeram parte do protocolo anestésico desta pesquisa (Maiante et al. 2009; Mannarino et al. 2014).

A FC em GDEX diminuiu após administração da dexmedetomidina, tanto em comparação o momento anterior, quanto ao grupo controle. Essa diminuição no grupo GDEX possivelmente se deu em reflexo ao aumento na pressão arterial, mediado pela ativação dos receptores periféricos da dexmedetomidina que aumentam a resistência vascular e diminuem a FC de maneira reflexa (Lin et al. 2008; Ebner et al. 2013; Restitutti et al. 2013; Moran-Muñoz et al. 2014; Hector et al. 2021). O mesmo acontece com a metadona (Maiante et al. 2009; Garofalo et al. 2012). Já a manutenção da frequência cardíaca observada no grupo controle, provavelmente está relacionada com a indução e manutenção anestésica com propofol, que preserva o aumento da frequência cardíaca reflexa a diminuição da pressão arterial (Cattai et al. 2018). Contudo, a redução da FC, também ocorre pela ação simpatolítica da dexmedetomidina, que interfere diretamente na excitabilidade do miocárdio (Murrell et al. 2005; Valverde et al. 2019; Hector et al. 2021). Apesar de observada na maioria dos cães no GDEX, a bradicardia não foi considerada clinicamente relevante, e não foram observados episódios de bloqueios átrio ventriculares.

A FR diminuiu em relação ao pós-MPA em ambos os grupos, mas significativamente apenas em GDEX, sem diferença entre os grupos. O propofol diminuiu a FR, o que justifica o menor valor numérico da FR após a indução em ambos os grupos (Watkins et al. 1987; Vasileiou, 2009). Contudo, a FR também foi numericamente menor e a PECO₂ maior no GDEX, porém sem diferença significativa. Possivelmente, apesar da menor taxa de infusão de propofol, essa diminuição na FR e aumento na PECO₂ ocorreu pela ação potencializadora da dexmedetomidina adicionada ao protocolo (Lervik et al. 2012; Cardoso et al. 2014; Smith et al. 2017). Ademais, o acúmulo de gás carbônico acima de 45 mmHg observado em ambos os grupos, também pode estar relacionado a ação depressora do fentanil administrado no transoperatório (Kukanich & Clark, 2012). Já a SatO₂ se manteve maior no grupo controle e diferiu significativamente em uma das avaliações, mesmo respirando 100% de oxigênio, provavelmente pela vasoconstricção periférica causada pelos α-2 agonistas, o que subestima a leitura (Talke et al. 2006; Valverde et al. 2019).

A analgesia proporcionada pela dexmedetomidina é descrita experimentalmente em cães, assim como, a redução de anestésicos gerais (Pascoe et al. 2006; Lervik et al. 2012; Herbert et al. 2013; Smith et al. 2017; Hector et al. 2017; Raffe, 2020). Ao encontro desses achados, no presente estudo a taxa de infusão de propofol foi menor no GDEX e foram realizados menos resgates analgésicos com fentanil. Observamos que associado com a dexmedetomidina, o propofol atingiu menores taxas de infusão, especialmente nos cães em que foi administrado fentanil. Acreditamos que esse fenômeno se explica pelo efeito farmacodinâmico sinérgico, na sedação e analgesia, da associação de dexmedetomidina aos demais medicamentos administrados,

que também potencializaram o efeito do propofol (Salmenperä et al. 1994; Cardoso et al. 2014; Tafur et al. 2017; Raffé, 2020).

Gutierrez-Blanco et al. (2013), administraram dexmedetomidina na taxa de 3 µg/kg/h após bolus de 1 µg/kg durante a cirurgia de ovário-histerectomia em cadelas. Apesar de ter reduzido 66,6% antes da cirurgia, os autores não observaram diferença significativa na fração expirada de isoflurano durante a cirurgia, quando comparando a infusão de dexmedetomidina com cães que receberam apenas butorfanol (Controle) (Gutierrez-Blanco et al. 2013). Porém, no mesmo estudo, nos cães que receberam a associação de dexmedetomidina, cetamina e lidocaína, foi observada redução do isoflurano em relação ao grupo controle durante a cirurgia (Gutierrez-Blanco et al. 2013). Esses resultados sugerem que o efeito analgésico da dexmedetomidina isolada não é tão intenso quanto associada.

No presente estudo utilizou-se a metadona em todos os animais, mas no GDEX houve redução no consumo de fentanil transoperatório, juntamente com a redução da taxa de infusão do propofol, como já discutido, pelo efeito adjuvante analgésico e anestésico da dexmedetomidina. Contudo, não houveram diferenças no tempo de alta anestésica, entre os grupos do presente estudo, embora o tempo até extubação no GDEX tenha sido maior. O tempo até a extubação de cães após anestesia intravenosa total com propofol descrito na literatura, foi em média 6 minutos, semelhante ao deste estudo, mas o tempo até a recuperação anestésica completa, foi de 44 minutos (Liao et al. 2017). Todavia, a utilização da dexmedetomidina não prolongou o tempo de alta anestésica do presente estudo. Assim como já descrito por outros autores e indo ao encontro dos nossos achados, cães submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina levaram 16 minutos para levantarem a cabeça após anestesia com isoflurano (Gutierrez-Blanco et al. 2013).

Nos estudos em que cães receberam dexmedetomidina em doses crescentes, apresentaram acréscimo de maneira dose dependente na pressão arterial (Kuusela et al. 2000; Akashi et al. 2020). No presente estudo, houve uma maior percepção de sangramento pelos cirurgiões durante o procedimento, mas que não afetou o tempo de cirurgia ou causou prejuízos ao paciente. Possivelmente, a ação da dexmedetomidina em receptores alfa-2 na musculatura vascular pode ter aumentado o fluxo de saída de sangue dos vasos seccionados. Ainda, a maior percepção de sangramento, reforça a hipótese de que, mesmo não detectando valores de pressão arterial superiores em relação ao grupo controle, a pressão manteve-se mais alta no GDEX. Mesmo assim, acreditamos que o maior sangramento detectado não impactou no procedimento, mas deve-se estar atendo em cirurgias com maior predisposição de sangramento por dano tecidual.

As limitações do presente trabalho envolvem questões metodológicas de mensuração da pressão arterial, já que para medir de maneira precisa os valores de pressão arterial dever-se-ia utilizar o método invasivo, que é menos empregado na rotina de castração de cães saudáveis. Outra limitação, foi a não realização de hemogasometria para avaliação dos gases sanguíneos, já que existe uma lacuna de entre os reais valores de pressão arterial de oxigênio e gás carbônico, aos valores de SatO₂ na hemoglobina do sangue periférico e PECO₂, mensurados pela oximetria e capnografia.

5. Conclusão

Conclui-se que dexmedetomidina nas doses de 2 µg/kg em bolus seguido de 1 µg/kg/h em infusão contínua associada à anestesia total intravenosa com propofol resulta em menor consumo de anestésicos e analgésicos sem promover alterações clínicas significativas.

Referências

- Akashi, N., Murahata, Y., Kishida, H., Hikasa, Y., Azuma, K., & Imagawa, T. (2020). Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanyl and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 47(4), 490-498.
- Bustamante, R., Canfrán, S., Segura, I. G. S., & Aguado, D. (2022) Intraoperative effect of low doses of ketamine or dexmedetomidine continuous rate infusions in healthy dogs receiving propofol total intravenous anaesthesia and epidural anaesthesia: A prospective, randomised clinical study. *Research in Veterinary Science*, 143(1), 4-12.

- Cardoso, C. G., Marques, D. R., da Silva, T. H., & Mattos-Junior, E. (2014). Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 41(6), 636-643.
- Cattai, A., Rabozzi, R., Ferasin, H. Isola, M., & Franci, P. (2018). Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 282.
- Covey-Crump, G. L. & Murison, P. J. (2008). Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 35(6), 463-47.
- Docherty, J. R. (1998). Subtypes of functional $\alpha 1$ -and $\alpha 2$ -adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology*, 361(1), 1-15.
- Ebner, L. S., Lerche, P., Bednarski, R. M., & Hubbell, J. A. E. (2013). Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 74(7), 963-970.
- Garofalo, N. A., Teixeira Neto, F. J., Pereira, C. D. Pignaton, W., Vicente, F., & Alvaides, R. K. (2012). Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. *Veterinary Journal*, 194(3), 398-404.
- Glowaski, M. M. & Wetmore L. A. (1999). Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14(1), 1-9.
- Grasso, S. C., Ko, J. C., Weil, A. B. Paranjape, V., & Constable, P. D. (2015). Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(7), 754-764.
- Gutierrez-Blanco E., Victoria-Mora, J. M., Ibanovichi-Camarillo, J. Á., Sauri-Arceo, C. H., Bolio-González, M. E., Acevedo-Arcique, C. M., Marin-Cano, C., & Steagall, P. V. M. (2013). Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 40(6), 599-609.
- Hector, R. C., Rezende, M. L., Mama, K. R., Steffey, E. P., Raekallio, M. R., & Vainio, O. M. (2021) Combined effects of dexmedetomidine and vatinoxan infusions on minimum alveolar concentration and cardiopulmonary function in sevoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 48(3), 314-323.
- Hector, R. C., Rezende, M. L., Mama, K. R. Steffey, E. P., Knych, H. K., Hess, A. M., Honkavaara, J. M., Raekallio, M. R., & Vainio, O. M. (2017). Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine or MK-467 on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 44(4), 755-765.
- Herbert, G. L., Bowlt, K. L., Ford-Fennah, V., Covey-Crump, G. L., & Murrell, J. C. (2013). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 40(2), 124-133.
- Hunt, J. R., Grint, N. J., Taylor, P. M., & Murrell, J. C. (2013). Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 40(3), 297-307.
- Kukanich, B., & Clark, T. P. (2012). The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35(Suppl 2), 3-19.
- Kürüm, B., Pekcan, Z., Kalender, H., Kumandas, A., Mutan, O. C., & Elma, E. (2013). Comparison of propofol-remifentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia during ovariohysterectomy in dogs. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(Suppl-A), 33-40.
- Kuusela, E., Raekallio, M., Antilla, M., Falck, I., Mölsä, S., & Vainio, O. (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(1), 15-20.
- Lervik, A., Haga, H. A., Ranheim, B., & Spadavecchia, C. (2012). The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 39(4), 414-425.
- Liao, P., Sinclair, M., Valverde, A., Mosley, C., Chalmers, H., Mackenzie, S., & Hanna, B. (2017). Induction dose and recovery quality of propofol and alfaxalone with or without midazolam coinduction followed by total intravenous anesthesia in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 44(5), 1016-1026.
- Lin, G. Y., Robben, J. H., Murrell, J. C., Aspegrén, J., McKusick, B. C., & Hellebrekers, L. J. (2008). Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol and isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 35(2), 141-153.
- Maiante, A. A., Teixeira Neto, F. J., Beier, S. L., Corrente, J. E., & Pedrosa, C. E. B. P. (2009). Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.32(4), 317-328.
- Mannarino, R., Luna, S. P. L., Monteiro, E. R., Suzano, S. M. C., & Bressan, T. F. (2014) Efeitos hemodinâmicos da anestesia em plano profundo com infusão intravenosa contínua de propofol ou propofol associado à lidocaína em cães. *Ciência Rural*, 44(2), 321-326.
- Monteiro, E. R., Picoli, F. M., Queiroz, M. G., Campagnol, D., & Quitzan, J. G. (2008). Efeitos sedativo e cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 45(4), 289-197.
- Monteiro, E. R., Junior, A. R., Assis, H. M. Q., Oliveira, R. L. S., Silva, M. F. A., & Coelho, K. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 36(1), 25-33.
- Moran-Muñoz, R., Ibanovichi, J. A., Gutierrez-Blanco, E., Acevedo-Arcique, C. M., Mora, J. M. Vi., Tendillo, F. J., Santos-Gonzalez, M., & Yamashita, K. (2014). Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(6), 847-853.
- Morgan, D. W. & Legge, K. (1989). Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Veterinary Record*, 124(2), 31- 33.

- Murrell, J. C. & Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 32(3), 117-127.
- Pascoe, P. (2014). The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 42(4), 360-368.
- Pascoe, P. J., Raekallio, M., Kuusela, E., McKusick, B., & Granholm, M. (2006). Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 33(2), 97-103.
- Raffe, M. R. (2020) Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50(6), 1433-1444.
- Restitutti, F., Laitinen, M. R., Raekallio, M. R., Vainionpää, M., O'Brien, R. T., Kuusela, E., & Vainio, O. M. (2013). Effect of MK-467 on organ blood flow parameters detected by contrast-enhanced ultrasound in dogs treated with dexmedetomidine. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 40(6), 48-56.
- Rioja, E., Gianotti, G., & Valverde, A. (2013). Clinical use of a low-dose medetomidine infusion in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Canadian Veterinary Journal*, 54(9), 864-868.
- Salmenperä, M. T., Szlam, F., & Hug, C. C. J. R. (1994). Anesthetic and hemodynamic interactions of dexmedetomidine and fentanyl in dogs. *Anesthesiology*, 80(4), 837-846.
- Seliskar, A., Zrimsek P., Sredensek J., & Petrič, A. D. (2013). Comparison of high definition oscillometric and Doppler ultrasound devices with invasive blood pressure in anaesthetized dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 40(1), 21-27.
- Smith, C. K., Seddighi, R., Cox, S. K., Sun, X., Knyche, H. K., & Doherty, T. J. (2017). Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 44(6), 1287-1295.
- Suarez, M., Dziki, B. T., Stegmann, F. G., & Hartman, M. (2012). Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 39(3), 236-244.
- Tafur, B. L. A. (2017). The hidden world of drug interactions in anesthesia. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 45(3), 216-223.
- Talke, P. & Stapelfeldt, C. (2006). Effect of Peripheral Vasoconstriction on Pulse Oximetry. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 20(5), 305-309.
- Valverde, A. & Skelding, A. M. (2019). Alternatives to Opioid Analgesia in Small Animal Anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(6), 1013-1027.
- Vasileiou, I., Xanthos, T., Koudouna, E., Perrea, D., Klonaris, C., Katsargyris, A., & Papadimitriou, L. (2009). Propofol: A review of its non-anaesthetic effects. *European Journal of Pharmacology*, 605(1-3), 1-8.
- Watkins, S. B., Hall, L. W., & Clarke, K. W. (1987). Propofol as an intravenous anesthetic agent in dogs. *Veterinary Record*, 120(14), 326-329.