

Fernando do Carmo Silva

**Avaliação Hemodinâmica e do Índice Bispectral (BIS) de
Cadelas Anestesiadas com Midazolam e Cetamina
Associados à Medetomidina ou Dexmedetomidina e
Submetidas a Ovário-Salpingo-Histerectomia.**

BOTUCATU – SP

2010

FERNANDO DO CARMO SILVA

**Avaliação Hemodinâmica e do Índice Bispectral (BIS) de
Cadelas Anestesiadas com Midazolam e Cetamina
Associados à Medetomidina ou Dexmedetomidina e
Submetidas a Ovário-Salpingo-Histerectomia.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Anestesiologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu – Unesp, para obtenção
do título de Doutor em Anestesiologia.**

Orientador: Professor Adjunto Paulo do
Nascimento Junior

BOTUCATU – SP

2010

DADOS CURRICULARES
FERNANDO DO CARMO SILVA

NASCIMENTO	31/12/1974
FILIAÇÃO	João Gabriel da Silva Antonia do Carmo Silva
1996/2003	Curso de Graduação em Medicina Veterinária UNIFEOB- São João da Boa Vista – SP.
2004/2006	Residência (R1 e R2) na área de Anestesiologia Veterinária na Faculdade de Medicina Veterinária – UNIFEOB – São João da Boa Vista – SP.
2005/2006	Especialização em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, na Faculdade de Medicina Veterinária – UNIFEOB – São João da Boa Vista – SP.
2006/2007	Curso de Pós Graduação em Anestesiologia, nível de mestrando, na Faculdade de Medicina – UNESP Campus de Botucatu – SP.
2007	Curso de Pós Graduação em Anestesiologia, nível de Doutorado, na Faculdade de Medicina – UNESP Campus de Botucatu – SP.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que sempre me apoiaram durante todos os momentos da minha vida, e a todos que fazem da ciência um instrumento de transferência de conhecimento.

Agradecimento especial

Ao Professor Adjunto Paulo Nascimento Junior, pelos ensinamentos e sugestões durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

- A CAPES, pela concessão da Bolsa de Doutorado.

- Ao Professor Titular José Reinaldo Cerqueira Braz, do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, por todo incentivo e compreensão.

- Aos Docentes do Departamento de Anestesiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade.

- À Prof^a Dr^a Lídia Raquel de Carvalho, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, pela análise estatística dos resultados.

- Ao Professor Titular Flavio Massone, por todos esses anos de amizade, incentivo e ensinamentos que começaram ainda nos bancos da faculdade.

- Aos Professores Doutores Stelio P. L. Luna, Francisco T. Neto e Antonio A. Aguiar, que gentilmente sempre nos apoiaram durante todo o curso de pós-graduação.

- À Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, que através do seu Departamento de Anestesiologia, nos acolheu.

- À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP – Campus de Botucatu, através do seu Departamento de Cirurgia e Anestesiologia pela cessão de uso do Laboratório de Anestesiologia Veterinária Experimental.

- Ao Professor Doutor Eduardo Hatschbach, Professor Yuri K. de Carvalho e Professor Bruno W. Minto, pela valorosa ajuda durante a fase experimental desta pesquisa.

- A Srta. Neli Aparecida Pavan, pela inestimável ajuda com todos os percalços administrativos o meu muito obrigado.

*"Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe
por provar o contrário"*

Albert Einstein

Silva FC. Avaliação hemodinâmica e do índice bispectral (BIS) de cadelas anestesiadas com midazolam e cetamina associados à medetomidina ou dexmedetomidina e submetidas a ovário-salpingo-histerectomia. Botucatu, 2009. 87 p. Doutorado em Anestesiologia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”.

Resumo

Fármacos dissociativos administrados em dose única têm sido utilizados em Anestesiologia, porém, muitas vezes são incapazes de promover grau de hipnose e analgesia adequado para o ato cirúrgico. A técnica por infusão contínua diminui flutuações paramétricas e requerimento de anestésicos. Estudou-se o BIS e os atributos hemodinâmicos de cadelas anestesiadas com administração contínua de dexmedetomidina, fármaco α_2 seletivo empregado apenas recentemente em Veterinária. Foram utilizadas 20 cadelas adultas (7 a 15 kg) que receberam pré-tratamento por via venosa (iv) de levomepromazina, 1 mg.kg^{-1} , e buprenorfina, $3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$. Após 15 minutos, aplicou-se a cetamina, 5 mg.kg^{-1} iv, e o midazolam, $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ iv, para indução da anestesia. Iniciou-se, então, a administração contínua de midazolam, $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, e cetamina, $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, associados, conforme o grupo, à: DEX (n=10): dexmedetomidina $20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ou MED (n=10): medetomidina $30 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, mantidos até o final da cirurgia. A dose de dexmedetomidina foi obtida por meio de estudo farmacocinético com o programa “Stanpump®”, planejando-se concentração plasmática em torno de $2,0 \text{ ng.mL}^{-1}$, no momento da tração das estruturas operadas. Os valores do BIS diminuíram progressivamente em ambos os grupos ($p < 0,05$), mas foram menores no grupo DEX ($p < 0,05$), em comparação com o grupo MED. Não houve diferença significativa nos atributos hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média) entre os grupos, tampouco entre os diversos momentos do estudo ($p > 0,05$). A frequência respiratória diminuiu em ambos os grupos ($p < 0,05$), mas foi menor no grupo DEX em relação ao grupo MED ($p < 0,05$). Os valores do CO_2 expirado aumentaram progressivamente em ambos os grupos ($p < 0,05$). O tempo de recuperação anestésica foi semelhante entre os grupos ($p > 0,05$), sem a presença de efeitos adversos. Conclui-se que a dexmedetomidina produz maior redução do BIS

que a medetomidina, mas ambos os fármacos resultam em boa estabilidade hemodinâmica, bem como despertar tranquilo e sem efeitos adversos.

Palavras-chave: cães, anestesia, dexmedetomidina.

Silva FC. Hemodynamics and bispectral index (bis) of dogs anesthetized with midazolam and ketamine associated with medetomidine or dexmedetomidine and submitted to ovary-hysterectomy. Botucatu, 2009. 87 p. Doutorado em Anestesiologia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Anesthesia has been performed with single bolus administration of dissociative drugs. Continuous infusion technique decreases the parametric fluctuations and anesthetic requirement. Hemodynamics and BIS were determined in anesthetized dogs using continuous administration of dexmedetomidine. Twenty dogs were pre-treated with levomepromazine 1 mg.kg^{-1} and buprenorfine $3 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$, and induced with ketamine 5 mg.kg^{-1} and midazolam 0.2 mg.kg^{-1} . Midazolam $0.4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, and ketamine $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ were continuously administered in association with one of the following drugs: DEX: dexmedetomidine $20 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$; or MED: medetomidine $30 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Dexmedetomidine dose was obtained by pharmacokinetic studies using Stanpump®. BIS values decreased for both groups ($p<0.05$) and were lower for DEX ($p<0.05$), when compared to MED group. There was no difference regarding hemodynamic parameters among groups and moments in the same group ($p<0.05$). Respiratory rate decrease in both groups ($p<0.05$), and were lower in DEX compared to MED ($p<0.05$). End tidal CO_2 increased in both groups ($p<0.05$). Recovery length was similar between groups ($p<0.05$), and there were no adverse effects. In conclusion, dexmedetomidine produced a greater reduction on BIS than medetomidine, and both drugs resulted in good hemodynamic stability and a calm recovery.

Key words: dog, anesthesia, dexmedetomidine.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 – Estudo farmacocinético da dexmedetomidina no Stanpump®.....	29
FIGURA 02 – Valores (média \pm DP) referentes à temperatura retal ou esofágica ($^{\circ}$ C) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados....	36
FIGURA 03 – Valores (média \pm DP) referentes à frequência cardíaca (bat.min ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....	38
FIGURA 04 – Valores (média \pm DP) referentes à saturação de pulso da hemoglobina (%) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....	40
FIGURA 05 – Valores (média \pm DP) referentes à frequência respiratória (incurções.min ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....	42
FIGURA 06 – Valores (média \pm DP) referentes ao volume corrente (mL.kg ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....	44
FIGURA 07 – Valores (média \pm DP) referentes ao volume minuto (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....	46
FIGURA 08 – Valores (média \pm DP) referentes ao dióxido de carbono expirado (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados....	48
FIGURA 09 – Valores (média \pm DP) referentes à pressão arterial sistólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados...50	50
FIGURA 10 – Valores (média \pm DP) referentes à pressão arterial média (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....	52
FIGURA 11 – Valores (média \pm DP) referentes à pressão arterial diastólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados...54	54

FIGURA 12 – Valores (média \pm DP) referentes ao índice bispectral nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....56

FIGURA 13 – Valores (média \pm DP) referentes à eletromiografia nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.....58

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – Fármacos, doses empregadas nos grupos experimentais.....	30
TABELA 02 – Valores (média e desvio padrão) referentes à temperatura retal ou esofágica (°C) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	35
TABELA 03 – Valores (média e desvio padrão) referentes à frequência cardíaca (bat.min ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	37
TABELA 04 – Valores (média e desvio padrão) referentes à saturação de pulso da hemoglobina (%) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	39
TABELA 05 – Valores (média e desvio padrão) referentes à frequência respiratória (incursões. min ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	41
TABELA 06 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao volume corrente (mL.kg ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	43
TABELA 07 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao volume minuto (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	45
TABELA 08 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao dióxido de carbono expirado (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	47
TABELA 09 – Valores (média e desvio padrão) referentes à pressão arterial sistólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	49

TABELA 10 – Valores (média e desvio padrão) referentes à pressão arterial média (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	51
TABELA 11 – Valores (média e desvio padrão) referentes à pressão arterial diastólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	53
TABELA 12 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao índice bispectral nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	55
TABELA 13 – (média e desvio padrão) referentes à eletromiografia nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.....	57

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 – INTRODUÇÃO e LITERATURA.....	18
1.1 – Dexmedetomidina.....	19
1.2 – Medetomidina.....	24
2 – HIPÓTESE.....	26
3 – OBJETIVO.....	27
4 – MATERIAL e MÉTODO.....	28
4.1 – Procedimento Experimental.....	30
4.2 – Análise Estatística.....	33
5 – RESULTADOS	34
5.1 – Peso dos Animais (kg).....	34
5.2 – Temperatura retal ou esofágica (°C).....	35
5.3 – Frequência cardíaca (bat.min ⁻¹).....	37
5.4 – Saturação de pulso da hemoglobina (%).....	39
5.5 – Frequência respiratória (incursões.min ⁻¹).....	41
5.6 – Volume corrente (mL.kg ⁻¹).....	43
5.7 – Volume minuto (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹).....	45
5.8 – Dióxido de carbono expirado (mmHg).....	47
5.9 – Pressão arterial sistólica (mmHg).....	49
5.10 – Pressão arterial média (mmHg).....	51
5.11 – Pressão arterial diastólica (mmHg).....	53
5.12 – Índice bispectral.....	55
5.13 – Eletromiografia.....	57
5.14 – Período para extubação (minutos).....	59
5.15 – Período para assumir postura quadrupedal (minutos).....	59
5.16 – Qualidade de recuperação anestésica.....	59

6 – DISCUSSÃO.....	60
7 – CONCLUSÃO.....	69
8 – REFERÊNCIAS.....	70
9 – ANEXOS.....	76

1 – INTRODUÇÃO e LITERATURA

Várias associações fundamentadas em fármacos dissociativos têm sido amplamente utilizadas na anestesiologia veterinária e consideradas, sob o ponto de vista da praticidade, como eficientes. No entanto, estas associações, com os fármacos administrados em dose única, mostram-se muitas vezes incapazes de promover um grau adequado de hipnose e analgesia necessário para a realização do procedimento cirúrgico (1). Por essa razão, atualmente propõe-se a associação de diferentes agentes, particularmente fármacos com maior especificidade pelos receptores agonistas α_2 (2).

A administração de agentes anestésicos venosos por infusão contínua reduz a possibilidade de flutuações em sua concentração plasmática, diminuindo o risco de sobredoses ou subdoses e proporcionando maior estabilidade cardiovascular. Observa-se redução da incidência de efeitos colaterais quando a velocidade de infusão é adequada e proporciona recuperação anestésica rápida, acompanhada de analgesia e isenta de excitação (3, 4). Também, com esta técnica, o consumo de agentes anestésicos pode ser reduzido em 25 a 30% em comparação com a administração de “bolus” sucessivos (3).

Neste sentido, fármacos de uso comum na prática da anestesiologia veterinária, como a xilazina e medetomidina, e que habitualmente são empregados em “bolus”, têm sido administrados em infusão contínua, proporcionando boa estabilidade cardiocirculatória. Recentemente, Santos et al. (2006) (5), e Silva et al. (2007) (6), empregaram a xilazina e a medetomidina, respectivamente, em infusão contínua para sedação de cães e avaliação hemodinâmica frente a estímulos nociceptivos, térmicos e pressóricos. Ambos os grupos de pesquisadores verificaram boa estabilidade cardiovascular dos animais frente aos estímulos empregados.

A experiência adquirida durante décadas de uso dos agonistas α_2 em anestesiologia veterinária (7, 8) nos permitiu utilizá-los em anestesiologia clínica. Seu uso, entretanto, continua ainda pouco praticado entre os anestesiólogos, embora se tenha atualmente mais conhecimento a respeito dos seus mecanismos fundamentais de ação do que de vários outros agentes anestésicos em uso (9).

A dexmedetomidina tem sido amplamente empregada na prática anestésica em seres humanos. Pode ser administrada como medicação pré-

anestésica, em dose única (10), mas tipicamente é empregada de forma contínua durante todo o procedimento anestésico-cirúrgico (11).

Na anestesiologia veterinária, a dexmedetomidina tem sido empregada em “bolus”, porém, aplicada desta forma, a dexmedetomidina causa efeitos indesejáveis, tais como bradicardia, hipertensão e arritmias nodais advindas do aumento do tônus vagal. Raramente é empregada em infusão contínua, fato este que requer maiores investigações do seu comportamento quando administrada desta forma (12).

1.1 Dexmedetomidina

O cloridrato de dexmedetomidina (monocloridrato de (+)-4-(5)- [1 – (2,3-dimetilfenil) etil]- 1H – imidazol) tem como princípio ativo a dexmedetomidina, cujo peso molecular é de 236,7 daltons. A dexmedetomidina, isômero farmacologicamente ativo da medetomidina, é altamente lipofílica e apresenta grande seletividade pelos receptores α_2 adrenérgicos. A relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ é igual a 1620:1 e é 8 vezes superior à observada com a clonidina (200:1) (13, 14). Tem meia-vida de distribuição de seis minutos e de eliminação de duas horas. Seu índice de depuração é de $0,529 \text{ L.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (15) e foi aprovada para o uso no ser humano, nos Estados Unidos, no ano de 1999 (16). Naquele país, sua utilização tem sido como agente para promover analgesia e sedação em pacientes acamados em unidades de cuidados intensivos. Venn et al. (1999)(17) relataram que a dexmedetomidina reduziu em 80% a necessidade de sedativos e em 50% a de analgésicos em 119 pacientes de pós-operatório internados em unidade de tratamento intensivo.

Após a administração em “bolus” por via venosa, a dexmedetomidina apresenta uma fase rápida de distribuição com meia-vida de aproximadamente 6 minutos, com taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 94%. O fármaco sofre ampla biotransformação no fígado e é excretado após metilação e glicoronização pela urina (95%) e nas fezes (4%). O comprometimento hepático pode causar alterações em seu metabolismo, resultando em valores menores de depuração. Seu

período de latência é de aproximadamente 10 minutos e o período hábil anestésico dura em torno de 4 horas (13).

Os receptores adrenérgicos foram classificados inicialmente em α e β (18, 19). O desenvolvimento de fármacos que se apresentavam como antagonistas seletivos de receptores α possibilitou que estes fossem divididos em dois subtipos: α_1 e α_2 (20). A dexmedetomidina é atualmente considerada como protótipo dos agonistas α_2 superseletivos. Os receptores agonistas α_2 ainda são classificados em α_2A , α_2B e α_2C , conforme sua ação farmacológica e em α_2C10 , α_2C2 e α_2C4 , conforme a localização cromossômica dos genes que codificam e correspondem, respectivamente, aos α_2A , α_2B e α_2C , (20, 21).

A estrutura dos receptores α_2 é similar à maioria dos receptores neurais, incluindo os receptores adrenérgicos como os α_1 , β , muscarínico, dopamina, opioide, adenosina e serotonina. Os receptores α_2 são distribuídos em diferentes regiões e tecidos e podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos (α_2A) regulam a liberação de noradrenalina e adenosina trifosfato, apresentam mecanismo de retroalimentação negativa, inibindo desta maneira a liberação de noradrenalina quando ativados. O outro mecanismo de ação é a saída de potássio do meio intracelular através de um canal ativado e o bloqueio da entrada de cálcio no terminal nervoso, o que promove hiperpolarização e inibição neural (9).

Os receptores α_2 pós-sinápticos (α_2A , α_2B e α_2C) situam-se na musculatura lisa vascular e promovem, quando ativados, vasoconstrição (14), o que explica a hipertensão arterial transitória observada após a administração intravenosa de dexmedetomidina, que se opõe, desta forma, à ação vasodilatadora causada por efeitos centrais (22, 23).

A ativação dos receptores α_2 no sistema nervoso causa sedação, ansiólise e analgesia. A analgesia é mediada por estimulação dos receptores α_2 situados no “locus ceruleus”, enquanto que a sedação ocorre por uma ação supraespinal (24). Esta ativação diminui ainda o efluxo simpático, com diminuição progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando, desta forma, a atividade parassimpática e conseqüentemente diminuindo a pressão arterial e a frequência cardíaca (25). Scheinin et al. (1987) (26), Kallio et al. (1989) (27) e Karol & Maze (2000) (15) relataram diminuição da concentração plasmática de noradrenalina, de forma dose dependente, após injeção de dexmedetomidina em seres humanos.

A síntese de novos agentes que apresentam maior especificidade pelos receptores α_2 , como a dexmedetomidina, que por si só pode conduzir ao estado de anestesia (28), aliada à tendência da anestesia moderna que associa diferentes agentes venosos por infusão contínua (29), contribui para aumentar o interesse na utilização destes fármacos em anestesiologia veterinária.

Evita-se a administração em “bolus” da dexmedetomidina para que se evitem os efeitos indesejáveis, como bradicardia e hipertensão, além de algumas arritmias nodais, devido ao aumento do tônus vagal (30, 31). Em seres humanos, tais efeitos adversos da dexmedetomidina são reversíveis com a administração de sulfato de atropina (26).

A redução da frequência cardíaca e da pressão arterial são efeitos exercidos pela dexmedetomidina sobre o sistema cardiovascular. A intensidade destes efeitos depende da dose utilizada, forma de administração, espécie e do tônus simpático do animal que recebe o agente (32).

Kastner et al. (2001) (33), efetuando comparações entre a medetomidina e a dexmedetomidina empregadas como medicação pré-anestésica em anestésias pelo isoflurano para cirurgias ortopédicas em ovelhas, concluíram que a dexmedetomidina na dose de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e a medetomidina na dose de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ exercem o mesmo efeito na exigência do agente volátil, de acordo com a avaliação dos parâmetros cardiovasculares e indicaram existir relação de equipotência entre os fármacos.

Kuusela et al. (2000) (34) estudaram os efeitos clínicos e farmacocinéticos da medetomidina ($40 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e duas doses diferentes de seus enantiômeros, a dexmedetomidina ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e a levomedetomidina ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) em cães e concluíram que a dexmedetomidina provoca alterações cardiocirculatórias e respiratórias, não observadas pela administração da levomedetomidina. Entretanto, a dexmedetomidina supera os efeitos sedativos e analgésicos da levomedetomidina em doses equivalentes, o que sugere maior potência da dexmedetomidina nesta espécie.

Villela et al. (2003) (35), em pesquisa com cães sob anestesia com isoflurano, em concentração equivalente a 0,6 concentração alveolar mínima (CAM), e comparando os efeitos cardiocirculatórios de duas doses distintas de dexmedetomidina (dose inicial de 1 ou $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ seguida de 1 ou $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$,

respectivamente) com placebo, verificaram menores valores do índice de resistência vascular sistêmica no grupo placebo, que foram acompanhados por maiores valores da frequência cardíaca, sem que houvesse diferença significativa nos demais atributos hemodinâmicos estudados.

Schmeling et al. (1991) (36) observaram que a administração intravenosa de dexmedetomidina no cão, nas doses de 1,25, 2,5 e 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, produzia alteração bifásica da pressão arterial média, com aumento inicial e posterior redução de pequena intensidade, com diminuição significativa da frequência cardíaca. Bloor et al. (1992) (37) referiram diminuição significativa da frequência cardíaca e pressão arterial média, o que coincide com a redução dos valores plasmáticos da noradrenalina e adrenalina após administração de dexmedetomidina na dose de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em seres humanos.

Estudando os efeitos da dexmedetomidina em voluntários, Ebert et al. (2000) (38) observaram grau de sedação mais intenso e de forma progressiva à medida que os indivíduos recebiam doses mais elevadas do fármaco. Observaram também que a concentração plasmática de 13 ng.ml^{-1} impediu a resposta a estímulos dolorosos vigorosos. No entanto, nessa pesquisa, a memória recente foi comprometida com concentrações plasmáticas bem menores, a partir de 1,25 ng.mL^{-1} .

Devido à combinação dos efeitos sedativos e hemodinâmicos, a dexmedetomidina tem sido utilizada no período pós-operatório em seres humanos sob tratamento intensivo que apresentam aumento do tônus do sistema nervoso simpático, o que contribui para a estabilidade hemodinâmica e conforto dos pacientes (39).

Kuusela et al. (2001) (40) compararam os efeitos sedativos, analgésicos e cardiovasculares de duas doses de levomedetomidina (10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ e 80 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) isoladas, seguidas de infusão contínua nas doses de 25 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, respectivamente, durante 120 minutos, com associação de dexmedetomidina (10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) em dose única após 60 minutos da infusão da levomedetomidina em cães. Observaram que a administração de doses altas de levomedetomidina causava diminuição dos efeitos sedativos e analgésicos proporcionados pela dexmedetomidina. Essa diminuição se deve a um efeito agonista reduzido, que ocorre quando um agonista α_2 total (dexmedetomidina) é administrado

posteriormente a um agonista α_2 parcial (levomedetomidina). Por outro lado, verificou-se que o efeito analgésico da associação de dexmedetomidina com doses baixas de levomedetomidina é semelhante ao efeito obtido com a dexmedetomidina administrada isoladamente.

Ansah et al. (1998) (41) compararam três doses de dexmedetomidina com a medetomidina em gatos após administração intramuscular. A dexmedetomidina nas doses de, 25, 50 e 75 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ induziu sedação dosidependente, analgesia e relaxamento muscular de significância clínica.

Ansah et al. (2000) (42), em estudo observando os efeitos sedativos e analgésicos de concentrações séricas crescentes de medetomidina ou dexmedetomidina em gatos após infusão intravenosa, concluíram que o aumento da concentração plasmática de dexmedetomidina ou medetomidina causava boa analgesia, mas não sedação.

Aho et al. (1992) (43) observaram diminuição da CAM do isoflurano em mais de 90% quando realizaram infusão contínua de dexmedetomidina na dose de 170 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (dose inicial) seguida de 8,5 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (dose de manutenção) para realização de laparoscopia ginecológica em mulheres. Aantaa et al. (1997) (44) relataram redução de 47% da CAM do isoflurano com a administração de dexmedetomidina por infusão contínua, que manteve concentração plasmática de 0,6 ng.mL^{-1} . Fragen & Fitzgerald (1999) (45) relataram que a infusão contínua de dexmedetomidina em dose suficiente para manter a concentração plasmática em 0,6 ng.mL^{-1} diminuiu em 17% a CAM do sevoflurano na espécie humana.

Estudos em cães mostraram que a dexmedetomidina, por via intravenosa, reduz em mais de 95% a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano, o que indica que pode produzir estado anestésico isoladamente (9).

Segundo Kuusela et al. (2001) (40), os agonistas α_2 são eficazes como os opioides em muitas circunstâncias, tais como nas síndromes de dor.

Hatschbach et al. (2005) (46), em estudo avaliando os efeitos da dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pelo sulfato de atropina, associada ou não à cetamina, demonstraram que a dexmedetomidina na dose de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, associada à cetamina na dose de 2 mg.kg^{-1} , oferece melhor analgesia, mas o miorelaxamento causado pelo α_2 não é suficiente para antagonizar os efeitos cataleptoides da cetamina.

Villela et al. (2005) (47), em estudo dos efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema renal e a concentração plasmática do hormônio antidiurético em cães, utilizando doses de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ seguidas por infusão de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$; respectivamente, concluíram que ambas as doses de dexmedetomidina promovem diurese por inibir a secreção do hormônio antidiurético. Sugerem os autores que esse fármaco apresenta um potencial papel na proteção renal em eventos isquêmicos.

1.2 Medetomidina

A medetomidina [4-(2,3-dimetilfenil) etil-1H-imidazol] é um fármaco potente, seletivo e específico pertencente ao grupo dos agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos. Corresponde a mistura equivalente de seus dois enantiômeros ópticos: dexmedetomidina e levomedetomidina (42). Segundo Hellebrekers & Sap (1997) (48) e Sano et al. (2003) (49), quando empregada como pré-tratamento em cães, promove excelente sedação e uma indução tranquila da anestesia com propofol.

Em cães, a medetomidina atinge teto de sedação e analgesia entre 10 e 20 minutos e concentração plasmática de $18,5 \text{ ng.dL}^{-1}$ após administração endovenosa de dose única equivalente a $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e apresenta índice de depuração de $1,26 \text{ L.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e volume de distribuição de $1,28 \text{ L.kg}^{-1}$. A meia-vida de eliminação do fármaco é de 0,96 h (34).

Tyner et al., em 1997 (50), comparando os efeitos sedativos e analgésicos da medetomidina ($750 \mu\text{g.m}^{-2}$ de superfície corpórea, via endovenosa, ou $1000 \mu\text{g.m}^{-2}$ de superfície corpórea, via intramuscular) e xilazina ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$, via endovenosa ou $2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$, via intamuscular), concluíram que os animais tratados com ambas as doses de medetomidina apresentaram indiferença ao barulho e à manipulação quando comparados aos tratados com ambas as doses de xilazina. Verificaram que os efeitos sedativos e analgésicos da medetomidina foram superiores aos da xilazina e que o período de recuperação foi maior nos animais tratados com a medetomidina em comparação com a xilazina.

Vickery et al. (1988) (51), administrando medetomidina na dose de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via intravenosa em cães anestesiados com 1,0 CAM (Concentração Alveolar Mínima) de halotano, evidenciaram redução de 90% desse agente anestésico volátil. Segundo Cruz et al. (1998) (52), a medetomidina na dose de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via intraperitoneal é bastante útil na contenção de ratos quando associada à cetamina.

A utilização da medetomidina em cães anestesiados com isoflurano promove maior depressão do sistema nervoso central, constatada através do índice bispectral, proporciona redução da CAM (53) e também promove diurese (54).

Quanto à administração venosa em infusão contínua, Grimm et al. (2005) (55) acreditam que o fármaco deve ainda ser mais bem estudado antes que possa fazer parte da rotina em anestesiologia veterinária nessa técnica de administração.

Em suma, verifica-se que a dexmedetomidina tem perfil farmacocinético adequado para sua utilização em infusão contínua, bem como efeito sedativo acentuado e grande potência analgésica. Tais características, aliadas à estabilidade cardiocirculatória que o fármaco pode proporcionar, fazem com que a dexmedetomidina seja uma alternativa promissora em anestesiologia veterinária.

2 – HIPÓTESE

Esta pesquisa tem a hipótese de que a dexmedetomidina administrada em infusão contínua, associada à cetamina e ao midazolam em cadelas pré-tratadas com levomepromazina e buprenorfina, permite a realização de laparotomia e cirurgia de ovário-salpingo-histerectomia em condições de hipnose e estabilidade cardiocirculatória adequadas, como verificado anteriormente em técnica anestésica semelhante, mas com o emprego de medetomidina (6).

3 – OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa foi verificar o comportamento hemodinâmico e o índice bispectral de cadelas pré-tratadas com levomepromazina e buprenorfina e anestesiadas com cetamina e midazolam associados à dexmedetomidina ou medetomidina.

4 – MATERIAL e MÉTODO

Após a aprovação pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (Protocolo número 623) da Faculdade de Medicina de Botucatu e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos proprietários, foram usadas 20 cadelas, adultas (1 a 3 anos de idade), com peso corporal entre 7 e 15 kg. Com a finalidade de diminuir flutuações dos dados em função de variações fisiológicas individuais, os animais foram escolhidos mediante avaliação clínica e laboratorial (hemograma completo, ureia e creatinina). Também foram levadas em consideração a idade e a condição clínica dos animais.

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos de 10 animais, que foram designados por Grupo Dexmedetomidina e Grupo Medetomidina.

Todos os animais foram submetidos a um pré-tratamento com a administração por via venosa de levomepromazina, na dose de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ e buprenorfina, na dose de $3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$. Após 15 minutos, aplicou-se a cetamina na dose de $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ e o midazolam na dose de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$, pela via venosa, para indução da anestesia. Imediatamente após a indução da anestesia, iniciou-se a administração contínua, por um período de 30 minutos, de midazolam na dose de $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e cetamina na dose de $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, associados a dexmedetomidina ou medetomidina, como segue:

- Grupo Dexmedetomidina: administração de dexmedetomidina na dose de $20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por um período de 30 minutos.
- Grupo Medetomidina: administração de medetomidina na dose de $30 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por um período de 30 minutos.

A dose de dexmedetomidina proposta neste estudo foi obtida através de estudo farmacocinético (Figura 1), com o auxílio do programa “Stanpump®”. Planejou-se concentração plasmática da dexmedetomidina em valores em torno de $2,0 \text{ ng.mL}^{-1}$ no momento da tração das vísceras e estruturas operadas. O “software”

permite a realização de simulações de concentrações plasmáticas na unidade de tempo com parâmetros farmacocinéticos previamente estudados (56) e de acordo com a espécie estudada (57).

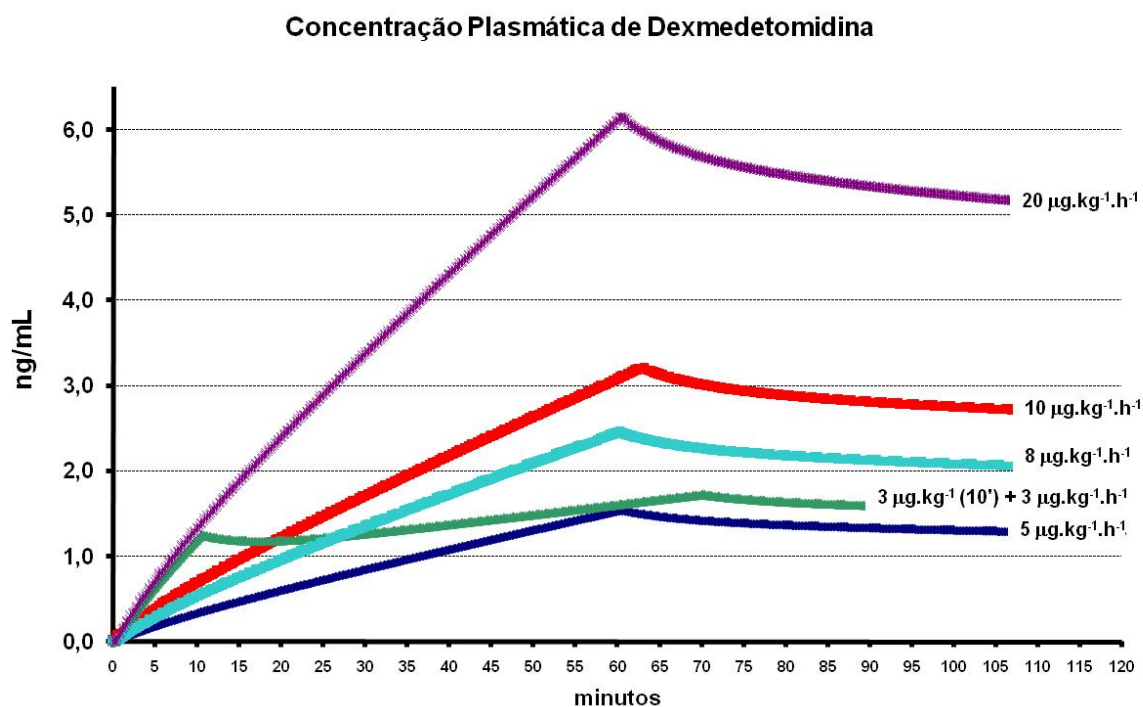


Figura 1 – Estudo farmacocinético da dexmedetomidina no Stanpump[®].

A administração dos fármacos que foram empregados na presente pesquisa é resumida na tabela a seguir.

Tabela 1 – Fármacos e doses empregados nos grupos experimentais.

Fármacos	Grupo Dexmedetomidina	Grupo Medetomidina
Pré-medicação		
Buprenorfina ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	3,0	3,0
Levomepromazina ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	1,0	1,0
Indução da anestesia		
Midazolam ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0,2	0,2
Cetamina ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	5,0	5,0
Manutenção da anestesia		
Midazolam ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0,4	0,4
Cetamina ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	20	20
Dexmedetomidina ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	20	--
Medetomidina ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	--	30

Após o início da administração de midazolam, cetamina e dexmedetomidina ou medetomidina, os animais foram então submetidos ao procedimento cirúrgico: ovário-salpingo-histerectomia.

4.1 Procedimento Experimental

Os animais participantes desta pesquisa foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 4 horas e em seguida foram pesados, identificados e avaliados clinicamente, com a posterior atestação de sua aptidão para a inclusão na pesquisa. Em seguida, realizou-se a tricotomia da região craniana frontal e temporal para a fixação dos sensores do monitor do índice bispectral, dos membros para a adaptação do cateter venoso e do local da incisão cirúrgica.

Após a mensuração inicial dos parâmetros propostos (momento controle), realizou-se a cateterização venosa para a administração da medicação pré-anestésica, indução e da manutenção anestésica. Quinze minutos após a administração da medicação pré-anestésica, realizou-se nova aferição dos parâmetros em estudo. Foi então realizada a indução anestésica por meio de “bolus”, não inferior a 120 segundos, intubação orotraqueal e, em ato contínuo,

iniciou-se a infusão contínua das associações anestésicas previstas no estudo bem como o posicionamento do animal em decúbito dorsal. Depois foram novamente mensurados e registrados os parâmetros propostos.

Os animais permaneceram em ventilação espontânea, recebendo fração inspirada de oxigênio igual a 100% em fluxo contínuo do gás de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

O manguito para aferição da pressão arterial não invasiva foi acoplado no membro torácico direito e a colocação do cateter venoso para fluidoterapia (Ringer com lactato, $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) foi no membro pélvico esquerdo.

O sensor para mensuração da saturação de oxigênio foi colocado na língua do animal, afixando-se, ainda, adesivos nos coxins plantares e palmares para registro do eletrocardiograma.

A temperatura corporal foi inicialmente aferida através de termômetro digital introduzido no reto do animal, respeitando-se o período de leitura de 2 minutos. Após a indução anestésica, a temperatura foi aferida através da introdução de um sensor no esôfago do animal, previamente lubrificado com lidocaína gel a 2%.

A mensuração dos parâmetros respiratórios foi efetuada com o emprego do biomonitor CAPNOMAC Ultima[®] (Helsinki, Finland). Um cone adaptado para essa função foi acoplado nas narinas do animal e após a intubação traqueal, o sensor foi acoplado à sonda orotraqueal.

Os parâmetros cardiovasculares (pressão arterial não invasiva e frequência cardíaca), de oxigenação (saturação de pulso de oxigênio) e a temperatura foram mensurados e registrados no monitor multiparamétrico SpaceLabs Medical[®] (Redmond, WA, USA).

A eletromiografia e o índice bispectral foram aferidos e registrados em monitor BIS ASPECT A 2000Xp (Natick, MA, USA). Os sensores do índice bispectral foram posicionados na região frontal e temporal do crânio dos animais.

Foi avaliado, ainda, o período de recuperação anestésica, compreendido como o período entre o final da infusão das associações de fármacos e o restabelecimento da postura quadrupedal voluntária.

Foram monitorados e registrados os seguintes parâmetros:

- Temperatura retal e/ou esofágica.
- Frequência respiratória (f).

- Volume corrente (V_T).
- Volume minuto (V_M).
- Saturação de pulso de oxigênio (SaO_2).
- Fração expirada de CO_2 ($ETCO_2$).
- Frequência cardíaca (FC).
- Pressão arterial não invasiva (PA).
- Índice bispectral (BIS).
- Eletromiografia (EMG).

Dados referentes à qualidade da anestesia, como salivação, movimentação pendular da cabeça, projeção rostral da língua e qualidade de recuperação, verificadas por agitação, tremores musculares e vocalização, também foram registrados.

Os momentos nos quais foram avaliados os parâmetros são listados a seguir:

- M0 – controle (antes da medicação pré-anestésica).
- M1 – 15 minutos após a administração da medicação pré-anestésica.
- M2 – 10 minutos após a indução da anestesia e intubação orotraqueal.
- M3 – 10 minutos após M2, coincidentemente com a tração, pinçamento e remoção das vísceras.
- M4 – final da cirurgia e término da administração dos fármacos.

O período de recuperação foi considerado como aquele compreendido entre o término da cirurgia e o momento em que o animal assumiu a postura quadrupedal efetiva. A qualidade de recuperação anestésica foi considerada subjetivamente como tranquila ou intranquila em função das alterações verificadas durante o período de recuperação (sialorreia, vocalização, tremores musculares, excitação, gemidos e agitação).

Todos os animais receberam como medicação analgésica ao final do procedimento cirúrgico o meloxicam na dose de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ por via intramuscular. Os animais também receberam penicilina benzatina na dose de 40.000 U.kg^{-1} por dia por um período de três dias como estratégia de antibioticoterapia profilática.

Assim que os animais assumiram a postura quadrupedal, foram então entregues aos proprietários e receberam alta hospitalar.

Os proprietários foram orientados a trazer os animais para o hospital ou entrar em contato com o pesquisador responsável caso observassem sinais de apatia e comportamento não habitual.

4.2 Análise Estatística

Foi realizada análise de variância (ANOVA) para comparação das médias de cada variável estudada nos diversos momentos, seguida da análise das diferenças pelo teste de Tukey. Para comparação do período de recuperação anestésica de ambos os grupos usou-se o teste t de Student para amostras independentes. Adotou-se o nível de significância de 5% (58).

5 – RESULTADOS

5.1 Peso dos animais (kg)

Dexmedetomidina: $10,9 \pm 2,7$ (média \pm desvio padrão)

Medetomidina: $10,4 \pm 1,9$ (média \pm desvio padrão)

$t = 0,452$; $p = 0,656$

5.2 Temperatura retal ou esofágica (°C)

Tabela 2 – Valores (média e desvio padrão) referentes à temperatura retal ou esofágica (°C) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momentos				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	38,8	38,8	38,0	37,7	37,7
	0,4	0,5	0,6	0,5	0,5
MED	37,4	37,2	36,7	36,6	36,4
	0,5	0,7	0,9	0,8	0,8

p>0,05

Houve efeito de grupos e momentos. O grupo DEXMEDETOMIDINA teve média superior ao MEDETOMIDINA.

Quanto aos momentos, M0 e M1 tiveram as maiores médias, diferindo das demais. O M4 teve a menor média.

Não houve diferença significativa entre os valores dos grupos nos diversos momentos e dos momentos dentro de um mesmo grupo.

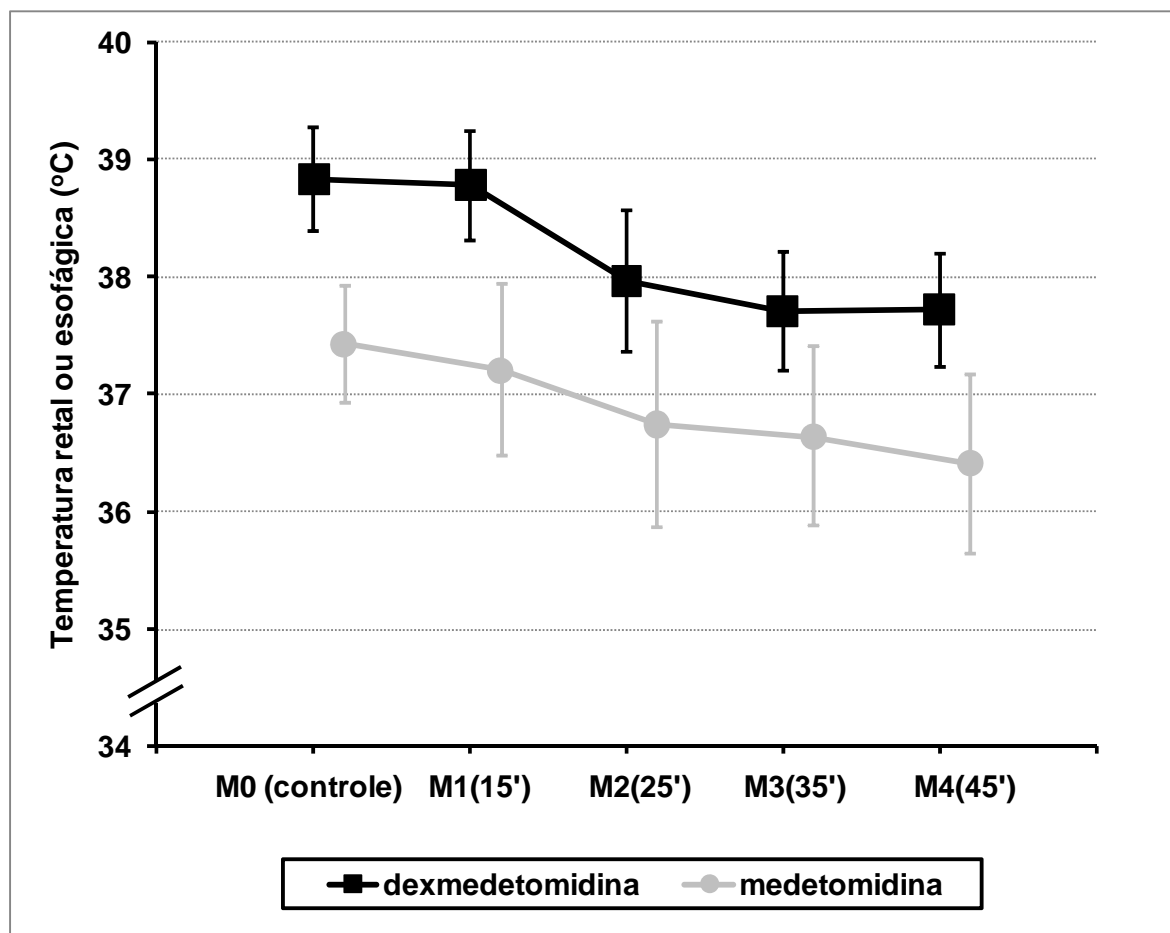


Figura 2. Valores (média \pm DP) referentes à temperatura retal ou esofágica (°C) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.3 Frequência cardíaca (bat.min⁻¹)

Tabela 3 – Valores (média e desvio padrão) referentes à frequência cardíaca (bat.min⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	133,2	105,7	90,3	98,2	92,7
	15,3	23,6	24,5	35,9	31,4
MED	121,3	107,4	99,1	99,8	99,5
	22,6	26,6	25,4	27,3	25,1

p>0,05

Houve efeito de momentos, sendo o M0 com média superior às demais.

Não houve diferença significativa entre os valores dos grupos nos diversos momentos e dos momentos dentro de um mesmo grupo.

Observação: um animal do grupo MEDETOMIDINA apresentou bloqueio átrio ventricular de 2º grau, transitório, isolado, sem repercussões hemodinâmicas.

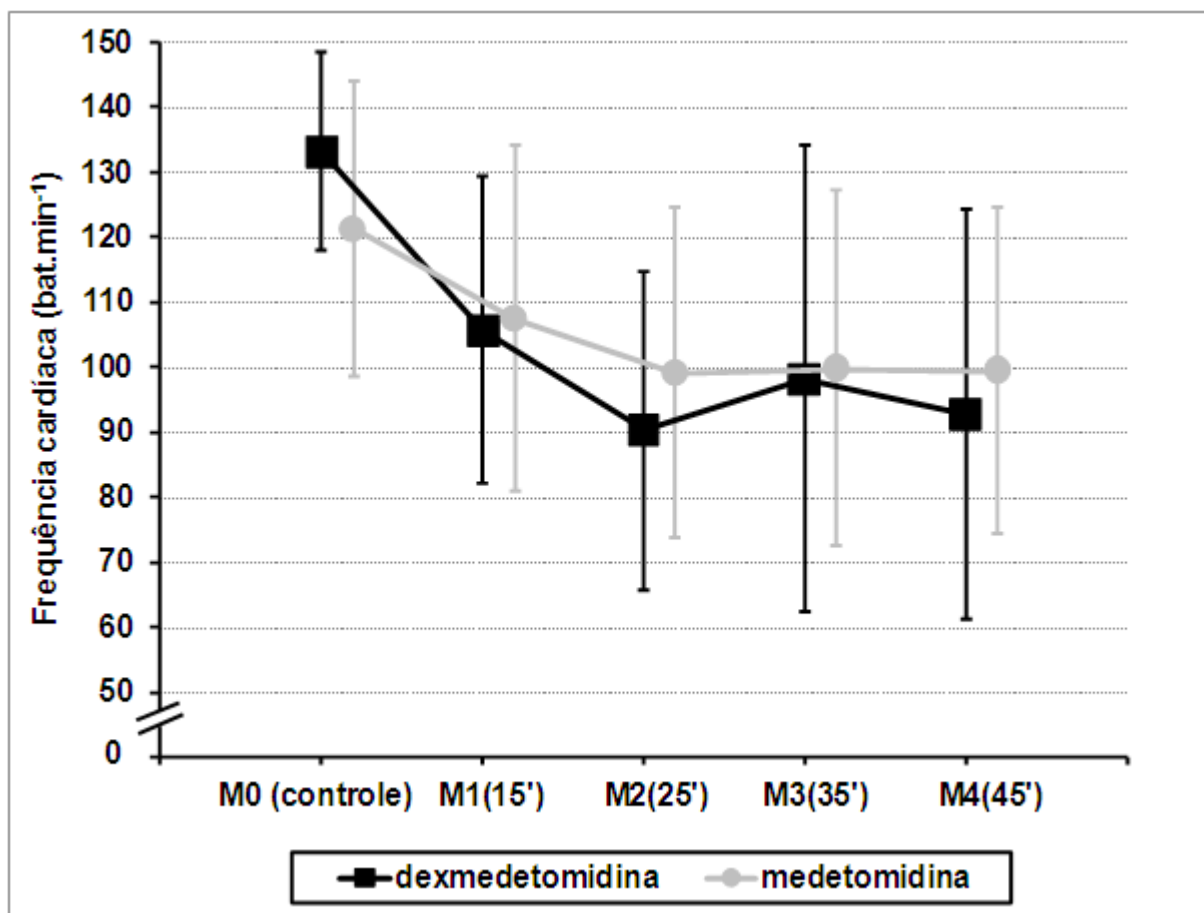


Figura 3. Valores (média \pm DP) referentes à frequência cardíaca (bat.min⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.4 Saturação de pulso da hemoglobina (%)

Tabela 4 – Valores (média e desvio padrão) referentes à saturação de pulso da hemoglobina (%) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	97,7ab	97,2b	98,3ab	98,7ab	98,8a
	A	A	A	A	A
	0,7	0,8	1,1	0,7	0,4
MED	97,6	97,7	97,6	97,2	97,2
	A	A	A	A	B
	1,2	0,8	1,9	2,2	2,8

Letras minúsculas comparam médias dos momentos em cada grupo.

Letras maiúsculas comparam médias dos grupos em cada momento.

Houve efeito da interação grupos x momentos. No grupo DEXMEDETOMIDINA, M4 teve média superior à M1, não diferindo dos demais momentos. No grupo MEDETOMIDINA não houve diferença entre as médias. Em relação aos momentos somente no M4 houve diferença entre os grupos, em que a média do grupo DEXMEDETOMIDINA superior à do MEDETOMIDINA.

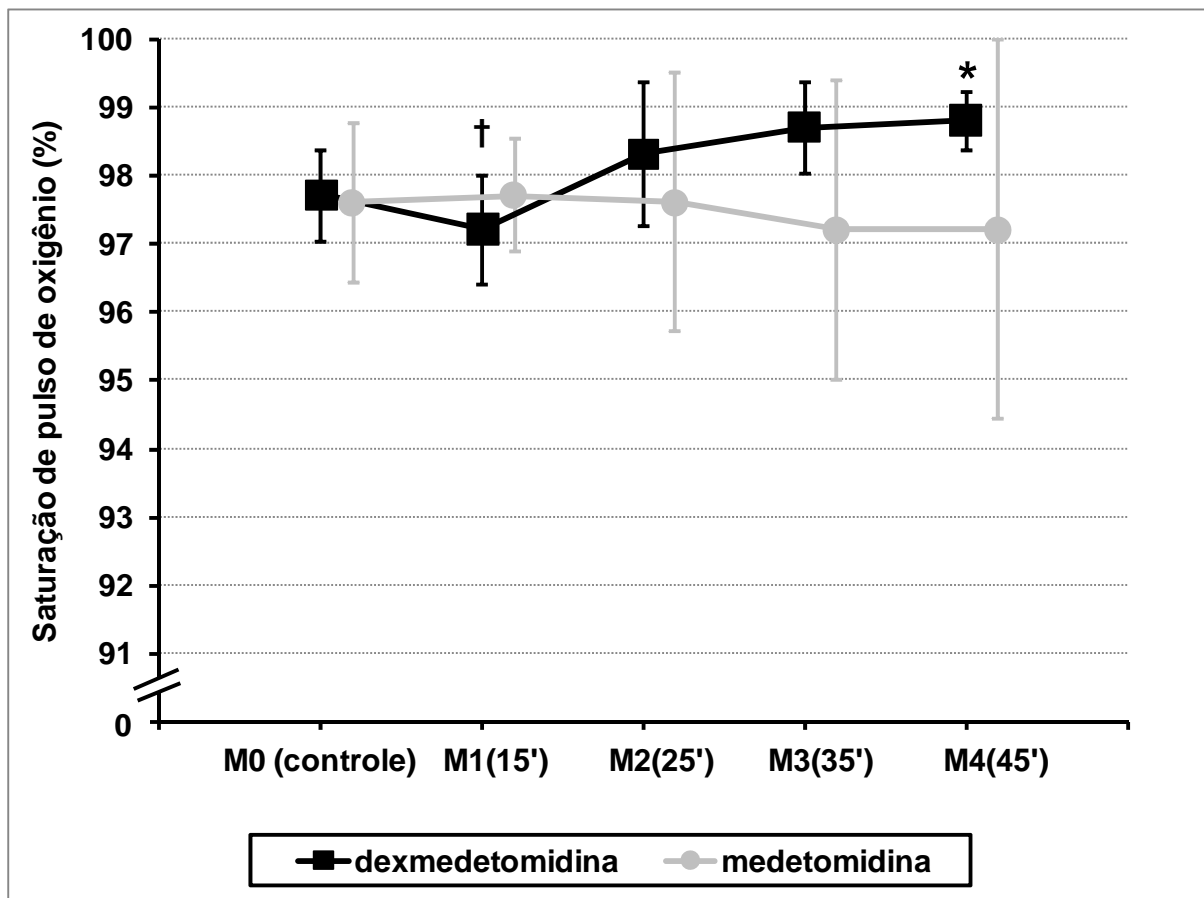


Figura 4. Valores (média \pm DP) referentes à saturação de pulso da hemoglobina (%) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

* $p < 0,05$: DEX vs. MED.

† $p < 0,05$: grupo DEX: M1 < M4.

5.5 Frequência respiratória (incursões.min⁻¹)

Tabela 5 – Valores (média e desvio padrão) referentes à frequência respiratória (incursões.min⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	27,3a	23,1a	10,7b	12,1b	13,2b
	A	A	A	B	A
	6,5	9,4	6,1	6,2	5,9
MED	26,6a	17,1b	17,5b	21,5ab	20,4ab
	A	A	A	A	A
	8,9	7,4	10,4	12,3	9,0

Letras minúsculas comparam médias dos momentos em cada grupo.

Letras maiúsculas comparam médias dos grupos em cada momento.

Houve efeito de momentos e da interação grupos x momentos.

No grupo DEXMEDETOMIDINA os momentos M0 e M1 diferiram dos demais e no grupo MEDETOMIDINA M0 diferiu de M1 e M2. M3 e M4 não diferiram de M0 e M1. Somente em M3 houve diferença entre os grupos sendo a média de DEXMEDETOMIDINA inferior à do MEDETOMIDINA.

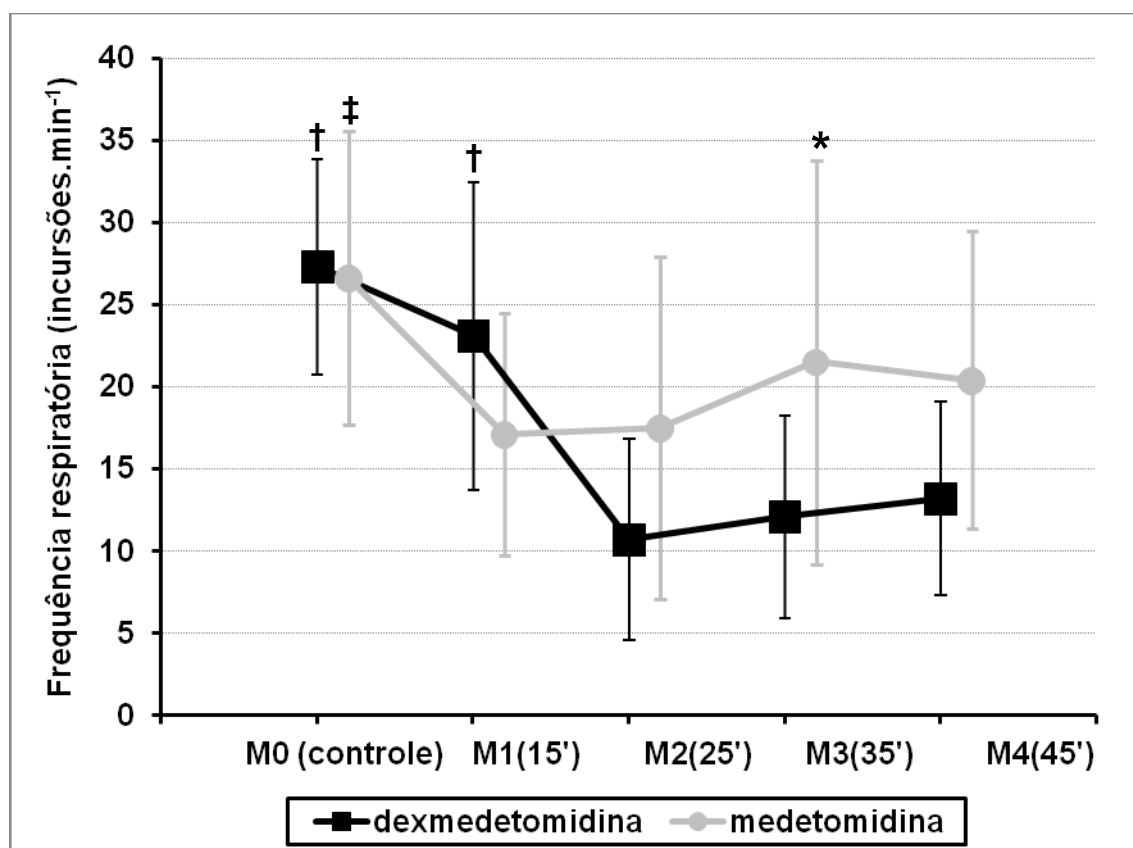


Figura 5. Valores (média \pm DP) referentes à frequência respiratória (incursões.min⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

*p < 0,05: DEX vs. MED.

†p < 0,05: grupo DEX: (M0 = M1) < (M2 = M3 = M4).

‡p < 0,05: grupo MED: M1 > (M2 = M3).

5.6 Volume corrente (mL.kg⁻¹)

Tabela 6 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao volume corrente (mL.kg⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	17,3	11,2	12,9	9,1	9,9
	7,0	3,3	5,6	4,0	3,4
MED	19,0	18,6	14,0	15,0	11,2
	4,4	5,2	6,4	4,3	2,6

p>0,05

Houve efeito de momentos e de grupos. O grupo MEDETOMIDINA teve média superior à do DEXMEDETOMIDINA.

Quanto à médias dos momentos, o M0 diferiu de M3 e M4, e que M1 e M2 não diferiram das demais médias.

Não houve diferença significativa entre os valores dos grupos nos diversos momentos e dos momentos dentro de um mesmo grupo.

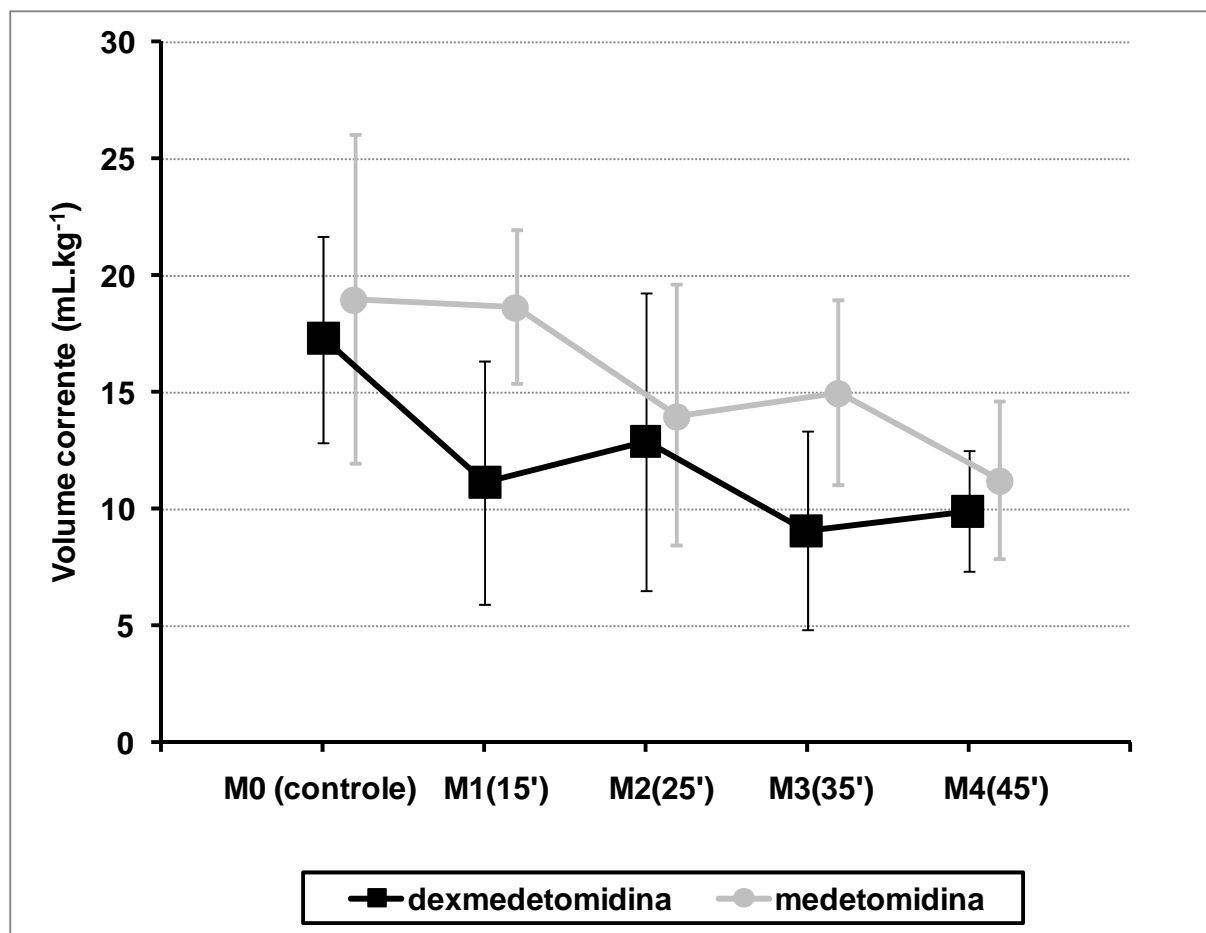


Figura 6. Valores (média \pm DP) referentes ao volume corrente (mL.kg⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.7 Volume minuto (mL.kg⁻¹.min⁻¹)

Tabela 7 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao volume minuto (mL.kg⁻¹.min⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	470	234	132	100	121
	236	67	86	46	43
MED	545	311	290	332	214
	138	89	257	172	88

p>0,05

Houve somente efeito de momentos. A média de M0 foi superior às demais.

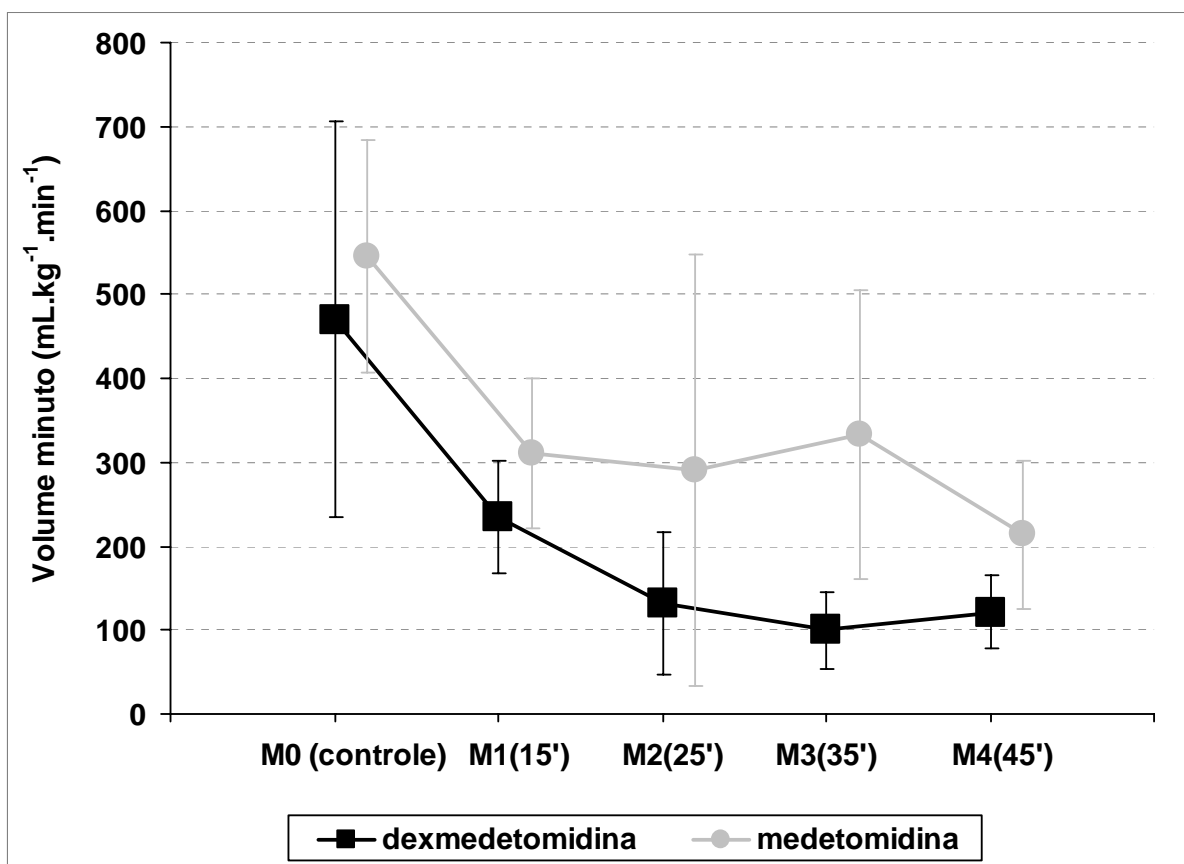


Figura 7. Valores (média \pm DP) referentes ao volume minuto (mL.kg⁻¹.min⁻¹) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.8 Dióxido de carbono expirado (mmHg)

Tabela 8 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao dióxido de carbono expirado (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	26,1b	21,4b	39,2a	44,0a	49,3a
	A	B	A	A	A
	2,7	5,0	13,5	13,5	13,5
MED	30,3b	30,9b	37,4ab	42,3a	42,0a
	A	A	A	A	A
	4,9	3,7	7,4	7,3	3,3

Letras minúsculas comparam médias dos momentos em cada grupo.

Letras maiúsculas comparam médias dos grupos em cada momento.

Houve efeito de momentos e da interação grupos x momentos. No grupo DEXMEDETOMIDINA M0 e M1 tiveram médias inferiores às demais. No grupo MEDETOMIDINA, M0 e M1 foram inferiores a M3 e M4 e M2 não diferiu de nenhuma média. Quanto aos momentos, somente em M1 houve diferença entre os grupos, sendo a média do DEXMEDETOMIDINA inferior à do MEDETOMIDINA.

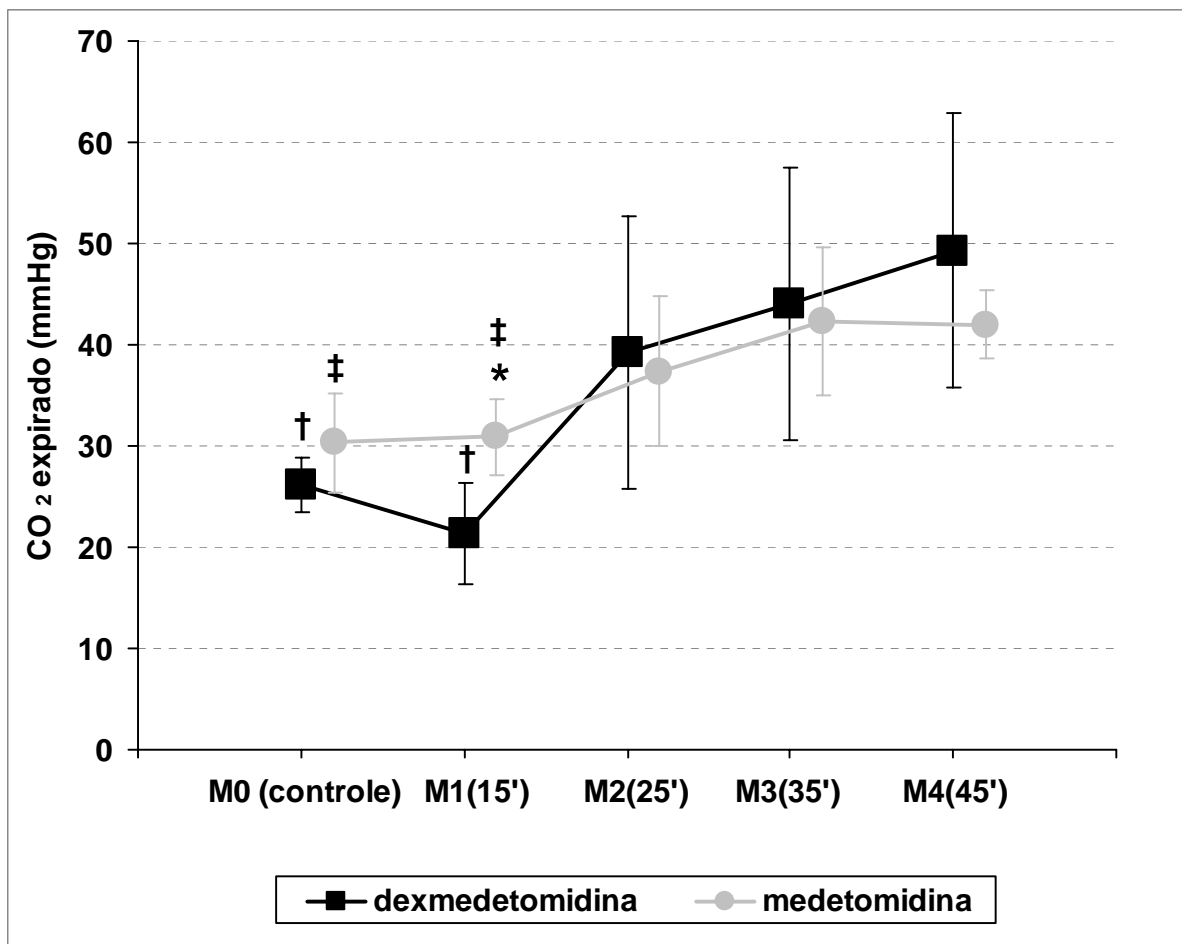


Figura 8. Valores (média \pm DP) referentes ao dióxido de carbono expirado (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

* $p < 0,05$: DEX vs. MED.

† $p < 0,05$: grupo DEX: (M0 = M1) < (M2 = M3 = M4).

‡ $p < 0,05$: grupo MED: (M0 = M1) < (M3 = M4).

5.9 Pressão arterial sistólica (mmHg)

Tabela 9 – Valores (média e desvio padrão) referentes à pressão arterial sistólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	114,8	110,4	111,3	129,1	125,3
	14,7	23,5	24,2	22,5	20,1
MED	125,6	114,5	119,3	123,8	120,1
	20,3	14,5	12,2	18,6	16,8

$p > 0,05$

Não houve efeito de grupos, de momentos nem da interação grupos x momentos.

Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa.

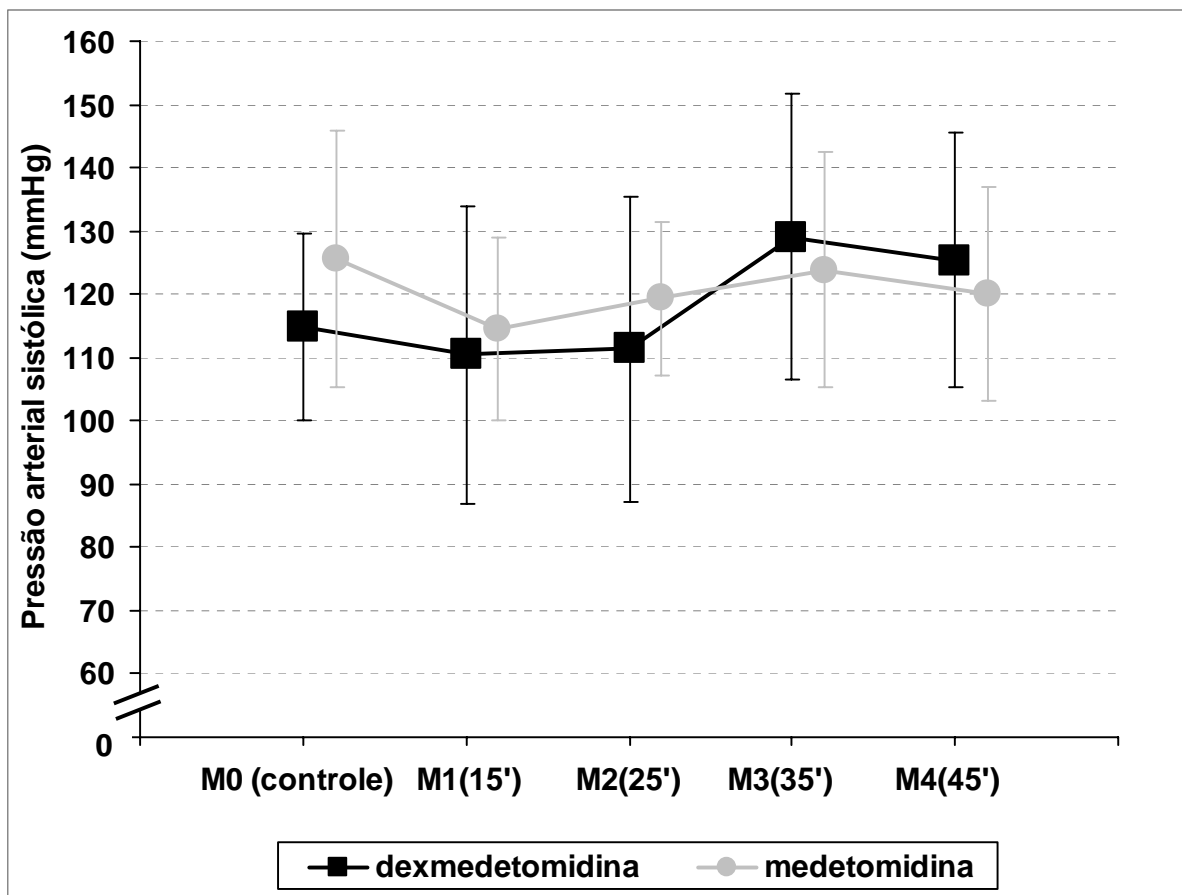


Figura 9. Valores (média \pm DP) referentes à pressão arterial sistólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.10 Pressão arterial média (mmHg)

Tabela 10 – Valores (média e desvio padrão) referentes à pressão arterial média (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	97,5	84,3	98,6	112,1	106,5
	8,9	18,3	25,2	20,9	15,8
MED	105,6	93,0	100,7	104,5	99,9
	18,1	11,6	15,4	16,0	14,9

p>0,05

Houve somente efeito de momentos. Os momentos M3 e M4 tiveram médias superiores à M1, não diferindo das demais médias.

Não houve diferença significativa entre os valores dos grupos nos diversos momentos e dos momentos dentro de um mesmo grupo.

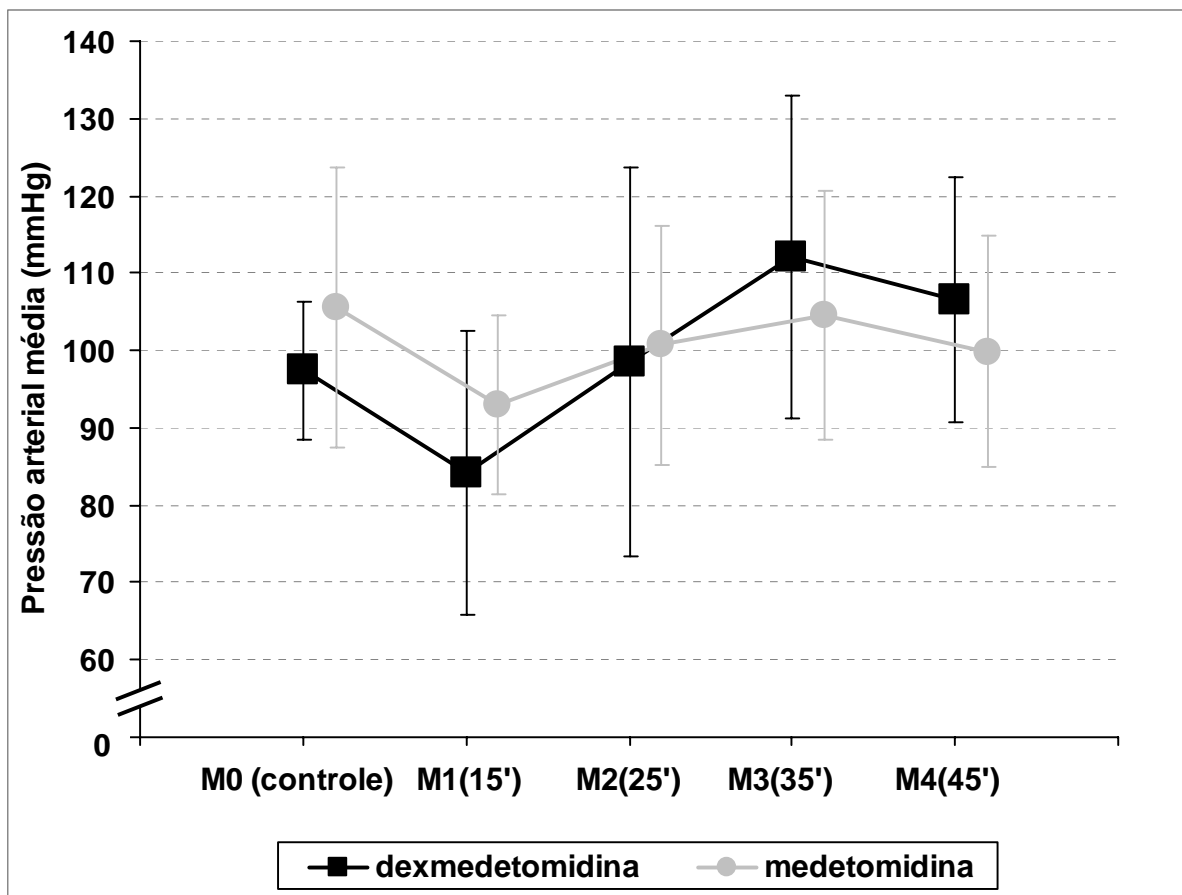


Figura 10. Valores (média \pm DP) referentes à pressão arterial média (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.11 Pressão arterial diastólica (mmHg)

Tabela 11 – Valores (média e desvio padrão) referentes à pressão arterial diastólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	84,7	70,4	85,0	96,8	92,3
	7,6	14,8	24,3	26,6	21,8
MED	91,6	74,8	91,3	94,3	89,5
	17,6	11,2	16,4	19,5	15,7

$p > 0,05$

Houve somente efeito de momentos, em que a média de M1 inferior às médias dos demais momentos.

Não houve diferença significativa entre os valores dos grupos nos diversos momentos e dos momentos dentro de um mesmo grupo.

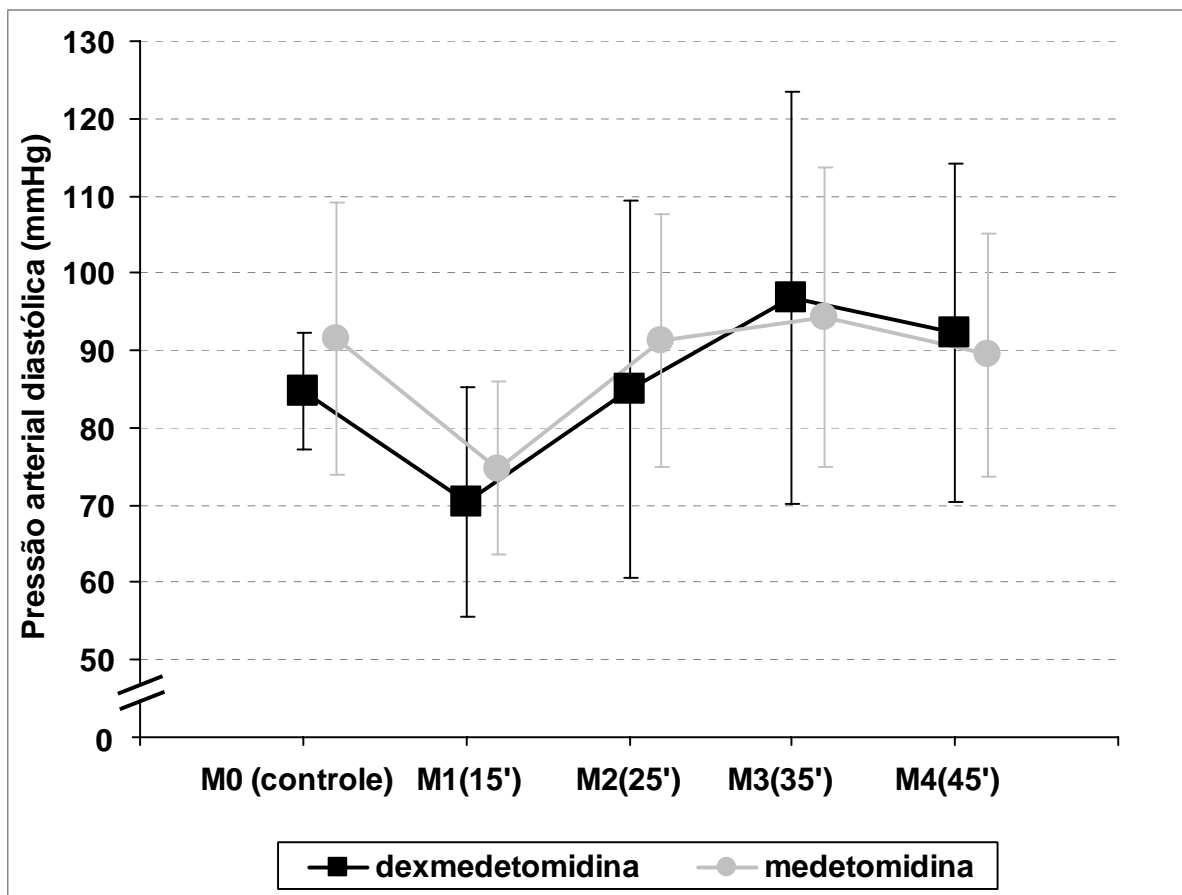


Figura 11. Valores (média \pm DP) referentes à pressão arterial diastólica (mmHg) nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

5.12 Índice bispectral

Tabela 12 – Valores (média e desvio padrão) referentes ao índice bispectral nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	98,2a	87,1b	74,2c	66,1d	63,0d
	A	B	B	A	A
	0,4	9,1	6,6	9,2	7,4
MED	98,8a	98,3a	81,7b	72,5c	65,2c
	A	A	A	A	A
	0,4	0,5	4,5	5,4	8,2

Letras minúsculas comparam médias dos momentos em cada grupo.

Letras maiúsculas comparam médias dos grupos em cada momento.

Houve efeito de grupos, momentos e da interação momentos x grupos.

No grupo DEXMEDETOMIDINA, somente as médias de M3 e M4 não diferiram. No grupo MEDETOMIDINA, M1 e M2 foram superiores às demais, e M3 e M4 não diferiram entre si. Quanto aos momentos em M1 e M2, as médias do DEXMEDETOMIDINA foram inferiores às do MEDETOMIDINA.

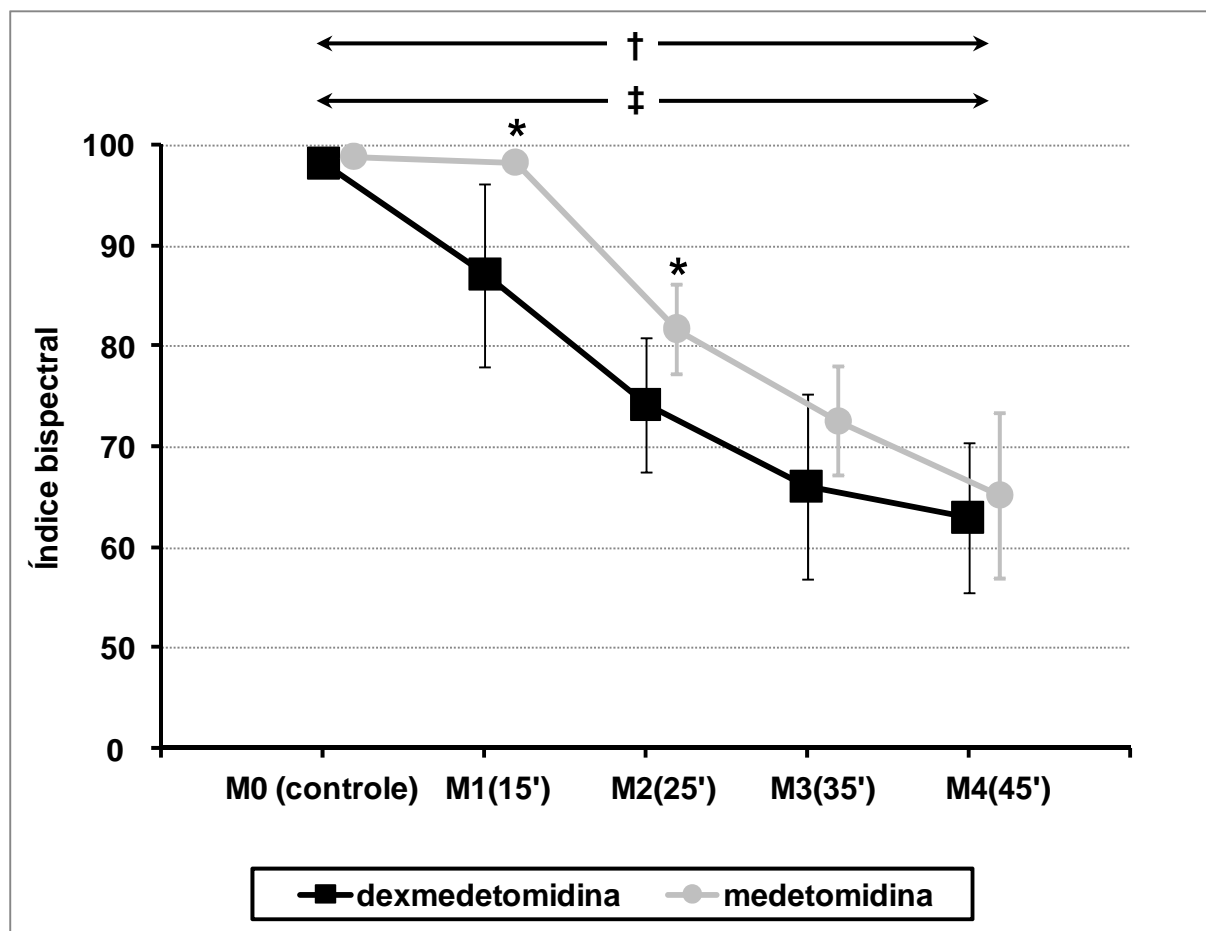


Figura 12. Valores (média \pm DP) referentes ao índice bispectral nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

* $p < 0,05$: DEX vs. MED.

† $p < 0,05$: grupo DEX: $M0 > M1 > M2 > (M3 = M4)$.

‡ $p < 0,05$: grupo MED: $(M0 = M1) > M2 > (M3 = M4)$.

5.13 Eletromiografia

Tabela 13 – Valores (média e desvio padrão) referentes à eletromiografia nos grupos DEXMEDETOMIDINA (DEX) e MEDETOMIDINA (MED) nos momentos estudados.

Grupo	Momento				
	M0	M1	M2	M3	M4
DEX	99,9a	69,2b	49,4c	34,0d	27,7d
	A	B	A	A	A
	0,3	10,3	11,7	7,2	2,0
MED	99,9a	86,4b	44,3c	31,5d	25,1d
	A	A	A	A	A
	0,3	3,5	14,5	8,9	6,5

Letras minúsculas comparam médias dos momentos em cada grupo.

Letras maiúsculas comparam médias dos grupos em cada momento.

Houve efeito de momentos e da interação grupos x momentos. Tanto no grupo DEXMEDETOMIDINA quanto no MEDETOMIDINA somente M3 e M4 não diferiram entre si. Quanto aos momentos, somente o M1 apresentou diferença entre os grupos, e a média do grupo MEDETOMIDINA foi maior.

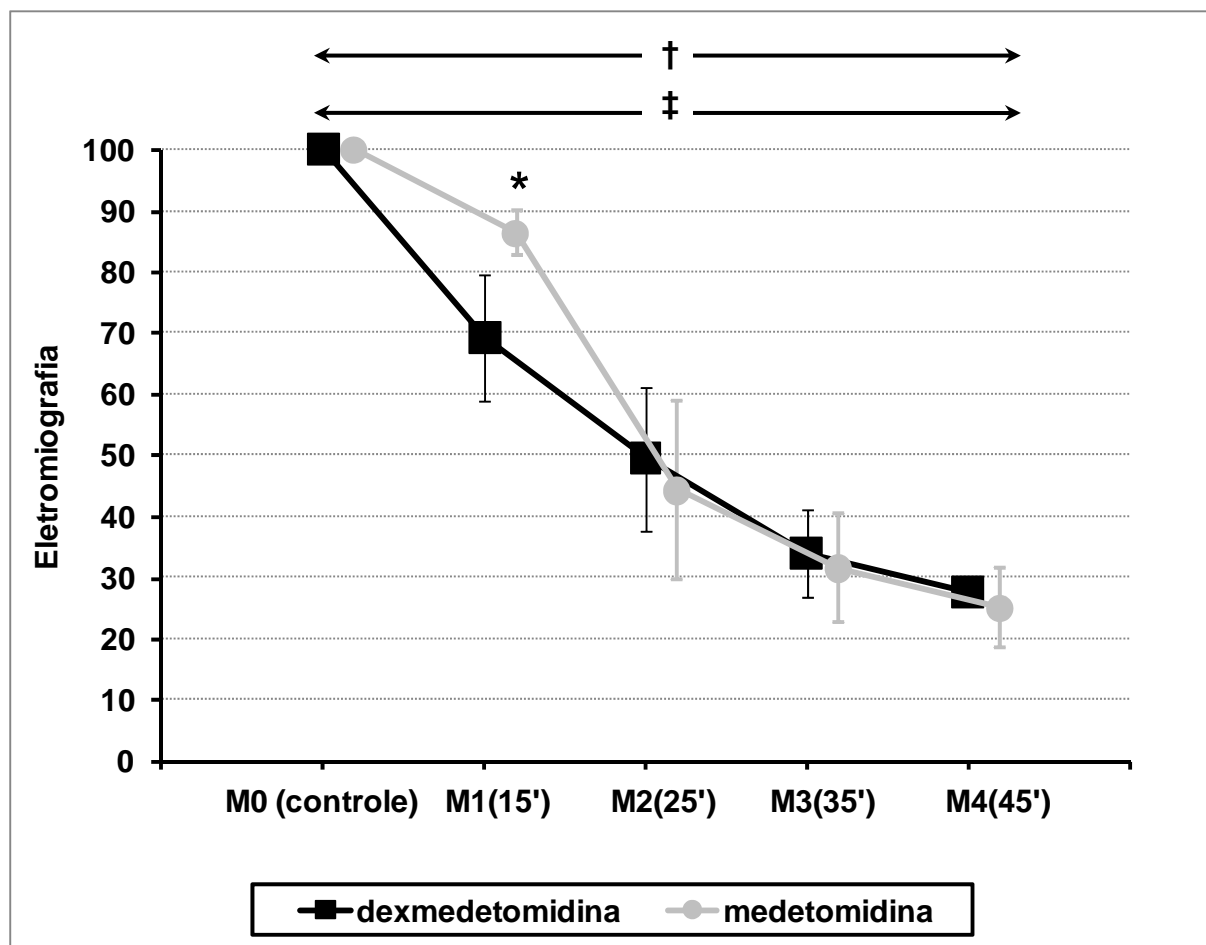


Figura 13. Valores (média \pm DP) referentes à eletromiografia nos grupos DEXMEDETOMIDINA e MEDETOMIDINA nos momentos estudados.

* $p < 0,05$: DEX vs. MED.

† $p < 0,05$: grupo DEX: M0 > M1 > M2 > (M3 = M4).

‡ $p < 0,05$: grupo MED: M0 > M1 > M2 > (M3 = M4).

5.14 Período para extubação (minutos)

Dexmedetomidina: $16,7 \pm 2,1$ (média \pm desvio padrão)

Medetomidina: $15,0 \pm 1,9$ (média \pm desvio padrão)

$t = 1,874$; $p = 0,077$

5.15 Período para assumir postura quadrupedal (minutos)

Dexmedetomidina: $51,4 \pm 5,5$ (média \pm desvio padrão)

Medetomidina: $48,3 \pm 5,1$ (média \pm desvio padrão)

$t = 1,309$; $p = 0,207$

5.16 Qualidade de recuperação anestésica

Tanto os animais do grupo dexmedetomidina quanto os do grupo medetomidina tiveram recuperação anestésica tranquila e isenta de efeitos indesejáveis, como agitação, tremores musculares, gemidos, vocalizações, êmeses ou sialorreia.

6 – DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, comparou-se o comportamento hemodinâmico de cadelas anestesiadas com cetamina e midazolam associados à dexmedetomidina ou à medetomidina após a realização de medicação pré-anestésica com levomepromazina e buprenorfina com o propósito de realização de ovário-salpingo-histerectomia. Também foram avaliados o índice bispectral e a eletromiografia, bem como os parâmetros respiratórios.

A dexmedetomidina, fármaco apenas recentemente empregado em anestesia veterinária, foi comparada à medetomidina, que se mostrou eficaz como anestésico associado ao midazolam para castração de cadelas (6).

Com o propósito de adequação do nível plasmático da dexmedetomidina segundo o procedimento cirúrgico realizado, desenvolveu-se estudo farmacocinético com o programa Stanpump[®], de modo que a concentração plasmática da dexmedetomidina no momento da tração e remoção das vísceras operadas fosse $2,0 \text{ ng.mL}^{-1}$, valor este suficiente para causar redução acentuada dos escores de dor, bem como profunda sedação em seres humanos quando empregada como fármaco único (38).

A hipótese testada foi de que a dexmedetomidina administrada em infusão contínua, associada à cetamina e ao midazolam em cadelas pré-tratadas com levomepromazina e buprenorfina, permitiria a realização de laparotomia e cirurgia de castração em condições de hipnose e estabilidade cardiocirculatória adequadas. Pelo nível bastante adequado de anestesia, verificado pelos valores do índice bispectral e pela estabilidade cardiocirculatória, aceita-se a hipótese desta pesquisa. Os principais achados do estudo são listados a seguir.

A resposta hemodinâmica típica com o emprego de fármacos agonista α_2 inclui elevação da pressão arterial em graus variáveis e redução na frequência cardíaca mediada principalmente pelo barorreflexo (59), o que, de acordo com Dyck et al. (1993) (60) a administração lenta do fármaco tende a amenizar. A redução da frequência cardíaca também se deve à redução da atividade simpática por inibição da liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e nos neurônios noradrenérgicos no sistema nervoso central (61) e também pelo aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático por estimulação do núcleo do trato

solitário (62). Além disso, a intensidade das manifestações cardiovasculares após a administração da dexmedetomidina está diretamente ligada à dose empregada (38), via de administração (63), fármacos associados (64, 65), tipo de procedimento cirúrgico (66), e da distribuição dos receptores agonistas α_2 , segundo a espécie animal (67). Espera-se também que após a administração da dexmedetomidina ocorra uma resposta bifásica característica da pressão arterial, inicialmente elevação e posteriormente redução, parte por ação em receptores agonista α_1 e parte por ação em receptores pós-juncionais (27). Essa alteração bifásica também foi descrita por Dyck et al. (1993) (60) em pacientes que foram submetidos a injeção intravenosa de dexmedetomidina na dose de $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em intervalo de injeção de 5 minutos, o que promoveu em relação aos valores controle aumento de 22% da pressão arterial média e decresceu em 27% a frequência cardíaca. Após duas semanas, esses autores repetiram o experimento com os mesmos indivíduos injetando a mesma dose de dexmedetomidina por via intramuscular. Houve pequena elevação da pressão arterial média, que os pesquisadores acreditaram ser resultado da ansiedade produzida pela injeção intramuscular por seu aparecimento ter sido bastante precoce. Não houve redução da frequência. Dessa forma, um dos mecanismos responsáveis pela bradicardia encontrada após a injeção em “bolus” da dexmedetomidina é a ativação do barorreflexo em resposta. Observa-se que doses crescentes de dexmedetomidina também promovem maior elevação da pressão arterial (37, 38, 68).

Flacke et al. (1990) (69) estudaram os efeitos hemodinâmicos de doses progressivas de dexmedetomidina (1 a $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) em cães desnervados do sistema nervoso autônomo por intermédio de bloqueio espinhal e secção dos nervos vagos. A combinação dos bloqueios do sistema nervoso simpático e do parassimpático produziu redução moderada da pressão arterial média sem interferir com a frequência cardíaca e diminuiu a um valor quase indeterminável no plasma as concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina, que permaneceram reduzidas durante todo o experimento. A dexmedetomidina aumentou significativamente a pressão arterial média e elevou, de forma dosidependente, a resistência vascular sistêmica sem que houvesse alteração da frequência cardíaca em nenhum momento do experimento. O bloqueio da via aferente do barorreflexo teria sido o responsável pela inibição da bradicardia observada após a injeção da

dexmedetomidina no trabalho dos autores supracitados. Entretanto, a diminuição dos níveis plasmáticos das catecolaminas, que ocorre em decorrência do bloqueio autonômico, também poderia explicar essa ausência de resposta.

Scheinin et al. (1987) (26) notaram diminuição dos níveis plasmáticos de noradrenalina e adrenalina em voluntários que receberam injeção de dexmedetomidina. Proctor et al. (1991) (70) estudaram as alterações hemodinâmicas de duas doses de dexmedetomidina (10 e 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) em cães, tendo sido utilizada a via oral como via de administração, em três diferentes situações: acordados, durante anestesia com enflurano e ao despertar e preveniu seu aumento. Não houve alteração da pressão arterial média.

Zornow (1991) (71) verificou diminuição da frequência cardíaca em coelhos tratados com altas doses de dexmedetomidina (20, 80 e 320 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), embora não tenha havido alteração na pressão arterial média. Oku et al. (1996) (72) descreveram os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina na dose de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ injetada em intervalo de um minuto em coelhos anestesiados com uretano. Esses autores avaliaram coelhos intactos e após secções dos nervos vagos e das inervações do seio carotídeo e aorta. Após a injeção da dexmedetomidina, houve aumento inicial da pressão arterial média seguido de diminuição e redução da frequência em ambos os grupos, que, no grupo desnervado, não pôde ser explicada pelo barorreflexo. Foi avaliada a atividade do sistema nervoso simpático renal desses animais por meio de eletrodos instalados no rim e observou-se diminuição significativa da atividade simpática após a injeção da dexmedetomidina, o que sugere que tal diminuição era responsável pela redução da frequência cardíaca observada no grupo. McCallum et al. (1998) (73) estudaram a ação da dexmedetomidina sobre a condução neural e liberação de neurotransmissores no gânglio estrelado isolado de cães. A dexmedetomidina diminuiu, de forma dosidependente, a transmissão sináptica e a liberação de neurotransmissores, mostrando haver um componente de bloqueio ganglionar periférico associado à ação simpatolítica central do fármaco. Engelhard et al. (2002) (74) relataram que a dexmedetomidina diminuiu em 95% a concentração plasmática de noradrenalina quando comparada com placebo em modelo experimental de isquemia cerebral em ratos. Hogue et al. (2002) (75) perceberam diminuição da pressão arterial média, da frequência cardíaca em cerca de 30% da concentração plasmática da noradrenalina

em voluntários que receberam dexmedetomidina em concentrações plasmáticas alvo de $0,3 \text{ ng.mL}^{-1}$ e $0,6 \text{ ng.mL}^{-1}$ comparada com placebo. Nesses animais, a dexmedetomidina não alterou o barorreflexo.

Na presente pesquisa a frequência cardíaca apresentou redução não significativa estatisticamente em ambos os grupos sem haver diferença entre os grupos. A redução de seus valores ao longo dos momentos pode ser considerada como clinicamente adequada. A dexmedetomidina promoveu pequena elevação da pressão arterial em relação aos valores de controle, que não sofreram alterações significativas estatisticamente e mantiveram-se estáveis e consideradas como clinicamente aceitáveis sem haver diferença entre os grupos. Este fato pode ser explicado, pois segundo Jones et al. (1979) (76), os benzodiazepínicos ocasionam ligeira queda da pressão arterial, decorrente da redução na resistência vascular periférica.

Lin et al. (2008) (77), estudando os efeitos hemodinâmicos e de perfusão tecidual da dexmedetomidina em cães administrada por um período de 24 horas, observaram maior redução da frequência cardíaca e elevação significativa da pressão arterial média com valores plasmáticos calculados de dexmedetomidina inferiores aos empregados nesta pesquisa. Devido às várias possibilidades de associações de fármacos e de técnicas anestésicas, pode ser difícil comparar os resultados verificados neste estudo com os observados na literatura. O emprego da dexmedetomidina ou da medetomidina em técnica anestésica associada com midazolam e com a cetamina resultou em bom controle das variáveis hemodinâmicas, semelhante ao descrito por outros autores que empregaram esses fármacos por via intramuscular (78). Entretanto, o emprego da levomedetomidina previamente ao uso da dexmedetomidina pode ter contribuído para acentuar a bradicardia causada pela dexmedetomidina (40). O emprego do sulfato de atropina previamente à administração da dexmedetomidina evita a bradicardia, porém resulta em hipertensão arterial (79).

Neste estudo, a dexmedetomidina resultou em estabilidade cardiocirculatória semelhante à propiciada pela medetomidina, como verificado anteriormente por este grupo de pesquisa (6). Um paciente apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau com emprego da medetomidina sem comprometimento hemodinâmico. O mesmo foi observado por Uilenreef et al. (2008) (2), ao estudarem os efeitos da dexmedetomidina como adjuvante da anestesia com

isoflurano em cães, quando relatam a ocorrência de bloqueio atrioventricular de segundo grau. Kuusela et al. (2001) (40), estudando os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina em doses de 10 e 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em comparação com a medetomidina em dose de 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, observaram resposta cardiovascular semelhante e efeito sedativo da dexmedetomidina levemente mais acentuado e acreditam que a dexmedetomidina pode oferecer vantagem sobre a medetomidina devido à maior facilidade de prever os efeitos do enantiomero simples.

A pequena redução da frequência cardíaca não caracterizou bradicardia, o que concorda com os achados de Lida et al. (2006) (80). No presente estudo, a estabilidade pode ser atribuída ao método de manutenção anestésica adotado, uma vez que a infusão contínua, segundo Stolf et al. (2001) (4), diminui o risco de sobredoses e proporciona maior estabilidade cardiovascular.

Apesar de não terem sido mensurados alguns parâmetros (débito cardíaco, pressão venosa central, índice sistólico e resistência vascular), o aumento da pressão arterial causado pelo agonista α_2 , se deve ao aumento da resistência vascular periférica e aumento da pós-carga, pois a pressão tem como componentes básicos o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica. Isso é confirmado por Schmeling et al. (1991) (36), que relataram aumento da resistência vascular sistêmica após doses progressivas de dexmedetomidina no cão (1,25, 2,5 e 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) por via intravenosa, que em cães acordados, produziu alterações bifásica da pressão arterial média, havendo aumento inicial significativo e, após 60 minutos, redução de pequena intensidade. Ao repetirem o experimento após realizar bloqueio do sistema nervoso autônomo por intermédio de injeção de hexametônio, propanol e atropina previamente à medetomidina, os autores supracitados observaram apenas aumento significativo da pressão arterial média. Segundo Wynsen et al. (1987) (81), esse aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial causado pela dexmedetomidina é decorrente de sua ação sobre os receptores agonistas α_2 localizados nos vasos e produzem influxo de cálcio extracelular e vasoconstrição. Hipertensão arterial transitória foi observada por Talke et al. (2000) (39) após o início de infusão venosa de dexmedetomidina, causada por efeitos centrais. Essa labilidade tensional é observada na fase inicial de utilização da infusão contínua, em que se preconiza dose de ataque maior durante curto período de tempo a fim de se obter a concentração desejada no sítio efetor. Segundo Talke et al. (2000) (39), esse

efeito hipertensor decorre principalmente da ação do fármaco sobre receptores agonistas α_2 pós-sinápticos e também sobre receptores agonistas α_1 embora a dexmedetomidina apresente alta seletividade.

De modo semelhante à estabilidade observada com a frequência cardíaca, verificou-se que as pressões arteriais sistólica, média e diastólica não variaram durante o procedimento nos dois grupos. Tal fato pode estar relacionado às doses empregadas neste estudo, somada à técnica de administração contínua. Esse comportamento já foi descrito anteriormente com o emprego da dexmedetomidina em cães (30) e em suínos quando doses mais elevadas de agonistas α_2 foram empregadas em administração por “bolus” e associadas à cetamina (82). Entretanto, Aantaa et al. (1997) (44) relataram diminuição da pressão arterial com uso de dexmedetomidina administrada por infusão contínua em concentrações mantidas em $0,6 \text{ ng.mL}^{-1}$ em seres humanos.

Por outro lado, o sinergismo que pode ter havido entre a cetamina e ambos os fármacos agonistas α_2 empregados nesta pesquisa justifica, em tese, a ausência de hipotensão (30, 37, 83), de modo que a associação de dexmedetomidina com a cetamina tem se mostrado hemodinamicamente segura e eficiente em diferentes espécies de animais (84, 85).

Quanto ao índice bispectral, observou-se redução acentuada e constante após o início da infusão contínua, tanto com a dexmedetomidina quanto com a medetomidina, semelhante ao já observado anteriormente com o emprego da xilazina e da medetomidina (6). A administração da dexmedetomidina por técnica de infusão contínua (46), ou mesmo pela via peridural (86), promove redução do índice bispectral. Verifica-se que a dexmedetomidina apresenta capacidade de sedação comparável ao midazolam, mas sem determinar o mesmo grau de amnésia verificado com esse benzodiazepínico (87).

Os resultados desta pesquisa discordam de Wu et al. (2001) (88) e Onaka et al. (2001) (89), que consideram o índice bispectral não aplicável a pacientes submetidos à anestesia com cetamina, o que sugere dificuldade de uso do referido parâmetro na avaliação da profundidade anestésica frente a esse fármaco.

Estudando os efeitos da dexmedetomidina associada a outro benzodiazepínico (diazepam), Horvarth et al. (1992) (90) verificaram que na associação dos fármacos citados anteriormente, foi necessário menos de um quarto

do volume em comparação com a utilização de ambos os fármacos separadamente, o que confirma a interação de sinergismo entre a dexmedetomidina e o diazepam.

O sinergismo ocorrido entre o midazolam e a dexmedetomidina contribuiu para redução do índice bispectral nos dos grupos deste estudo. Tal fato também foi relatado por Salonen et al. (1992) (91) quando associaram dexmedetomidina na dose de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e midazolam na dose de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em ratos.

Segundo March et al. (2005) (92), a estimulação nociceptiva pode desencadear o despertar inadvertido, em que se sai de um estado hipnótico, e proporcionar aumento significativo do BIS. No presente estudo, no momento do estímulo cirúrgico principal, ou seja, durante a tração, pinçamento e remoção das vísceras a serem operadas, não se observou alteração nos valores do índice bispectral, fato este discordante de Campagnol et al. (2007) (86), que relataram aumento do parâmetro em questão logo após estímulo nociceptivo. Assim, a resposta negativa ao estímulo cirúrgico pode estar relacionada à estratégia adotada através de simulação farmacocinética de obter concentrações plasmáticas em torno de $2,0 \text{ ng.mL}^{-1}$ no momento da tração, pinçamento e remoção das vísceras. Esse valor parece ser adequado para o procedimento cirúrgico e para a associação de fármacos adotados.

Houve comportamento semelhante da eletromiografia com redução progressiva e significativa ao longo dos momentos e valores menores no grupo dexmedetomidina no início do procedimento.

Semelhante ao verificado em estudos realizados em ratos por Salonen et al. (1992) (91) e Bol et al. (2000) (93), a eletromiografia reduziu de forma acentuada e progressiva logo após o início da infusão de ambos os fármacos, medetomidina e dexmedetomidina, suprimindo os efeitos cataleptoides da cetamina descritos por Hatschbach et al. (2005) (46). Esse miorelaxamento também foi observado por Leppanen et al. (2006) (94) em estudo comparando a associação da dexmedetomidina e da buprenorfina com o butorfanol e o diazepam. No entanto, os resultados observados sugerem haver desproporção entre a redução do índice bispectral e a redução dos valores da eletromiografia, fato este já relatado anteriormente por Campagnol et al. (2007) (95) e Silva et al. (2007) (6).

Sabe-se que o dióxido de carbono expirado (ETCO_2) é uma estimativa da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2). Em condições normais, o

ETCO₂ compreende valores entre 35 e 45 mmHg e é aproximadamente 3 a 5 mmHg abaixo da PaCO₂ (96, 97).

Em ambos os grupos, os animais mantiveram boa oxigenação sanguínea, verificada pelos valores da saturação de pulso da hemoglobina. A frequência respiratória diminuiu significativamente nos dois grupos. No grupo dexmedetomidina os valores foram significativamente menores que no grupo medetomidina durante o pinçamento e remoção das vísceras operadas. Com esse comportamento, observou-se elevação significativamente do ETCO₂ em ambos os grupos; entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao volume corrente e o volume minuto.

A dexmedetomidina não deprime significativamente a frequência respiratória e a ventilação espontânea de acordo com Mantz (2000) (25) e Groeben et al. (2004) (98), diferentemente do que foi observado neste estudo e que também foi observado por Gómez-Villamandos et al. (2006) (68), que estudaram os efeitos da associação propofol-desflurano em cães pré-tratados com dexmedetomidina em diferentes dosagens.

Segundo Silva et al. (2007) (6), ao se instituir ventilação com ar enriquecido com oxigênio durante a administração de fármacos α_2 -agonistas, reduz-se muito a probabilidade de ocorrência de hipoxemia e cianose. Gentler et al. (2001) (23) descrevem incidência de hipóxia em pacientes sedados com dexmedetomidina em torno de 6%. Assim, principalmente durante ventilação espontânea, ressalta-se que os pacientes sedados com dexmedetomidina devem receber oxigênio e contar com monitoração constante (99).

É sabido que os anestésicos possuem ação depressora sobre os mecanismos de termorregulação localizados no hipotálamo, que além de produzirem vasodilatação periférica (agonistas α_2), reduzem a produção de calor pela redução do metabolismo basal, concomitantemente com a perda de calor pelas vias aéreas bem como pela ferida cirúrgica. Isso foi descrito por Talke et al. (1997) (100), que relataram a redução de forma linear, o limiar de vasoconstrição e tremores em resposta à redução da temperatura corpórea pela dexmedetomidina, que pode produzir hipotermia em ambientes com baixa temperatura.

Entretanto, na presente pesquisa, a temperatura corporal sofreu discreta redução em ambos os grupos, não diferindo significativamente e não apresentando relevância clínica, semelhante ao já observado por Santos et al. (2006) (5) e

Hatschbach et al. (2006) (101). Por outro lado, Granholm et al. (2007) (78) relataram a ocorrência de hipotermia após administração de dexmedetomidina ou medetomidina em cães tanto pela via intravenosa como pela via intramuscular.

O período para assumir a postura quadrupedal foi similar entre os grupos e semelhante ao observado por outros autores com o emprego da dexmedetomidina (5, 6, 101, 102). O mesmo ocorreu com as características da recuperação anestésica, que foram isentas de efeitos adversos ou intranquilos, como observado em outros estudos anteriores (6, 46, 101).

Entre as limitações do estudo, ressalta-se o curto período de infusão das associações propostas, uma vez que o procedimento cirúrgico foi realizado em um curto período. A administração venosa contínua de anestésicos, mantendo as concentrações plasmáticas dos fármacos estáveis, seria muito vantajosa quando há a necessidade de administração por um longo período e principalmente quando essas concentrações podem ser estimadas por simulação, como calculado nesta pesquisa e também evitando-se a realização de estudos pilotos em demasia.

7 – CONCLUSÃO

Conclui-se que a dexmedetomidina, na técnica de administração contínua com concentração plasmática alvo calculada a partir de simulação farmacocinética e equivalente a $2,0 \text{ ng.mL}^{-1}$ em associação com o midazolam e a cetamina, propicia anestesia adequada para a realização de ovário-salpingo-histerectomia em cadelas, verificada por redução apropriada do índice bispectral durante todo o procedimento. Essa técnica de anestesia também resulta em boa estabilidade hemodinâmica bem como despertar tranquilo sem efeitos adversos.

8 – REFERÊNCIAS

1. Dupras J, Vachon P, Cuvelliez S, Blais D. [Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine.]. *Can Vet J*. 2001 Jun;42(6):455-60.
2. Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg*. 2008 Jan;35(1):1-12.
3. Miller DR. Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Can J Anaesth*. 1994 Jul;41(7):639-51; quiz 51-2.
4. Stolf AA, Castiglia YMM, Machado LB. Análise das vantagens de duas técnicas anestésicas: venosa e inalatória para colecistectomia por videolaparotomia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001;51(1):10-6.
5. Santos GJ, Hatschbach E, Mattos Junior E, Massone F. Parametric evaluation of methotrimeprazine-midazolam-ketamine and methotrimeprazine-midazolam-ketamine-xylazine combination in dogs. *Acta Cir Bras*. 2006 Sep-Oct;21(5):304-9.
6. Silva FC, Hatschbach E, Lima AF, de Carvalho YK, Massone F. Continuous infusion in adult females dogs submitted to ovariohysterectomy with midazolam-xylazine and/or medetomidine pre-treated with methotrimeprazine and buprenorphine. *Acta Cir Bras*. 2007 Jul-Aug;22(4):272-8.
7. Haskins SC, Peiffer RL, Jr., Stowe CM. A clinical comparison of CT1341, ketamine, and xylazine in cats. *Am J Vet Res*. 1975 Oct;36(10):1537-43.
8. Gasthuys F, Terpstra P, van den Hende C, De Moor A. Hyperglycaemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse. *Zentralbl Veterinarmed A*. 1987 Nov;34(9):641-8.
9. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993 Jul;71(1):108-18.
10. Aantaa RE, Kanto JH, Scheinin M, Kallio AM, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth Analg*. 1990 Apr;70(4):407-13.
11. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, Doyle W. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg*. 2001 May;92(5):1251-3.
12. Kuusela E, Vainio O, Short CE, Leppaluoto J, Huttunen P, Strom S, et al. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2003 Jun;26(3):199-204.
13. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB. The effects of alpha2-adrenoceptor agonists on circulation and respiration. *Baillière's Clin Anaesthesiol*. 2000;14(2):449-58.
14. Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002;52(5):606-17.
15. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Baillière's Clin Anaesthesiol*. 2000;14(2):261-69.
16. Scholz J, Tonner PH. Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000 Aug;13(4):437-42.
17. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999 Dec;54(12):1136-42.
18. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol*. 1974 Jul 1;23(13):1793-800.

19. Starke K, Endo T, Taube HD. Relative pre- and postsynaptic potencies of alpha-adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1975 Nov 3;291(1):55-78.
20. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. Alfa2-agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2000;50(5):396-404.
21. Villela NR, Nascimento Jr P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(1):97-113.
22. Talke P. Pharmacodynamics of alpha2-adrenoceptor agonists. *Baillière's Clin Anaesthesiol.* 2000;14(2):271-83.
23. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001 Jan;14(1):13-21.
24. Pertovaara A, Kauppila T, Jyvasjarvi E, Kalso E. Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2-adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience.* 1991;44(3):705-14.
25. Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Baillière's Clin Anaesthesiol.* 2000;14(2):433-48.
26. Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1987 Oct;24(4):443-51.
27. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamaki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Jul;46(1):33-42.
28. Tonner PH, Scholz J, Koch C, Schulte am Esch J. The anesthetic effect of dexmedetomidine does not adhere to the Meyer-Overton rule but is reversed by hydrostatic pressure. *Anesth Analg.* 1997 Mar;84(3):618-22.
29. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB. Does anesthesia contribute to operative mortality? *JAMA.* 1988 Nov 18;260(19):2859-63.
30. Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Nov;263(2):690-7.
31. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science.* 1996 Aug 9;273(5276):803-5.
32. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel a2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future.* 1993;18(1):1055-60.
33. Kastner SB, Von Rechenberg B, Keller K, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2001 May;48(4):231-41.
34. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Molsa S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000 Feb;23(1):15-20.
35. Villela NR, Nascimento Jr P, Carvalho LR. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(6):784-96.
36. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology.* 1991 Sep;75(3):499-511.
37. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology.* 1992 Dec;77(6):1134-42.

38. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):382-94.
39. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*. 2000 Apr;90(4):834-9.
40. Kuusela E, Vainio O, Kaistinen A, Kobylin S, Raekallio M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res*. 2001 Apr;62(4):616-21.
41. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Ther*. 1998 Oct;21(5):380-7.
42. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000 Feb;23(1):1-8.
43. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*. 1992 Dec;75(6):932-9.
44. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 1997 May;86(5):1055-60.
45. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*. 1999 Sep;11(6):466-70.
46. Hatschbach E, Massone F, Bechara JN, Balieiro JCC, Barreiro RH. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. *ARS Vet*. 2005;21(1):22-9.
47. Villela NR, Nascimento Jr P, Carvalho LR, Teixeira A. Efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema renal e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anestesiol*. 2005;55(4):429-40.
48. Hellebrekers LJ, Sap R. Medetomidine as a premedicant for ketamine, propofol or fentanyl anaesthesia in dogs. *Vet Rec*. 1997 May 24;140(21):545-8.
49. Sano T, Nishimura R, Mochizuki M, Sasaki N. Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their compatibility in dogs. *J Vet Med Sci*. 2003 Oct;65(10):1141-3.
50. Tyner CL, Woody BJ, Reid JS, Chafetz EP, Lederer HA, Norton JF, et al. Multicenter clinical comparison of sedative and analgesic effects of medetomidine and xylazine in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1997 Dec 1;211(11):1413-7.
51. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 1988 Jul;67(7):611-5.
52. Cruz JI, Loste JM, Burzaco OH. Observations on the use of medetomidine/ketamine and its reversal with atipamezole for chemical restraint in the mouse. *Lab Anim*. 1998 Jan;32(1):18-22.
53. Greene SA, Tranquilli WJ, Benson GJ, Grimm KA. Effect of medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane. *Am J Vet Res*. 2003 Mar;64(3):316-20.
54. Saleh N, Aoki M, Shimada T, Akiyoshi H, Hassanin A, Ohashi F. Renal effects of medetomidine in isoflurane-anesthetized dogs with special reference to its diuretic action. *J Vet Med Sci*. 2005 May;67(5):461-5.

55. Grimm KA, Tranquilli WJ, Gross DR, Sisson DD, Bulmer BJ, Benson GJ, et al. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res.* 2005 Jul;66(7):1222-6.
56. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology.* 1988 Feb;68(2):261-6.
57. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Aug;29(2):80-94.
58. Curi PR. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. *Rev Bras Estat.* 1980;41(1):137-45.
59. Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation.* 2002 May 28;105(21):2518-23.
60. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology.* 1993 May;78(5):813-20.
61. Saunders C, Limbird LE. Localization and trafficking of alpha2-adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther.* 1999 Nov;84(2):193-205.
62. Reis DJ, Morrison S, Ruggiero DA. The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure. State of the art lecture. *Hypertension.* 1988 Feb;11(2 Pt 2):18-13.
63. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology.* 1994 Jun;80(6):1349-59.
64. Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM. The effects of esmolol and dexmedetomidine on myocardial oxygen consumption during sympathetic stimulation in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006 Jun;20(3):364-70.
65. Honkavaara JM, Raekallio MR, Kuusela EK, Hyvarinen EA, Vainio OM. The effects of L-659,066, a peripheral alpha2-adrenoceptor antagonist, on dexmedetomidine-induced sedation and bradycardia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2008 Sep;35(5):409-13.
66. Braz LG, Braz JR, Castiglia YM, Vianna PT, Vane LA, Modolo NS, et al. Dexmedetomidine alters the cardiovascular response during infra-renal aortic cross-clamping in sevoflurane-anesthetized dogs. *J Invest Surg.* 2008 Nov-Dec;21(6):360-8.
67. Civantos Calzada B, Aleixandre de Artinano A. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res.* 2001 Sep;44(3):195-208.
68. Gomez-Villamandos RJ, Palacios C, Benitez A, Granados MM, Dominguez JM, Lopez I, et al. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 Jun;29(3):157-63.
69. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990 Oct;16(4):616-23.
70. Proctor LT, Schmeling WT, Roerig D, Kampine JP, Warltier DC. Oral dexmedetomidine attenuates hemodynamic responses during emergence from general anesthesia in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology.* 1991 Jan;74(1):108-14.
71. Zornow MH. Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the alpha 2 adrenergic agonist, dexmedetomidine. *Neuropharmacology.* 1991 Oct;30(10):1065-71.
72. Oku S, Benson KT, Hirakawa M, Goto H. Renal sympathetic nerve activity after dexmedetomidine in nerve-intact and baroreceptor-denervated rabbits. *Anesth Analg.* 1996 Sep;83(3):477-81.
73. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, Schmeling WT, Kampine JP, Bosnjak ZJ. The mechanism of alpha2-adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg.* 1998 Sep;87(3):503-10.

74. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Mollenberg O, Blobner M, Bachl M, et al. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002 Feb;96(2):450-7.
75. Hogue CW, Jr., Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002 Sep;97(3):592-8.
76. Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology*. 1979 Nov;51(5):430-4.
77. Lin GY, Robben JH, Murrell JC, Aspegren J, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2008 Mar;35(2):141-53.
78. Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, Aspegren JC. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Vet Rec*. 2007 Jun 30;160(26):891-7.
79. Alvaides RK, Neto FJ, Aguiar AJ, Campagnol D, Steagall PV. Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. *Vet Rec*. 2008 Jun 28;162(26):852-6.
80. Iida H, Iida M, Ohata H, Michino T, Dohi S. Effects of dexmedetomidine on cerebral circulation and systemic hemodynamics after cardiopulmonary resuscitation in dogs. *J Anesth*. 2006;20(3):202-7.
81. Wynsen JC, Gross GJ, Brooks HL, Warltier DC. Changes in adrenergic pressor responses by calcium channel modulation in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1987 Sep;253(3 Pt 2):H531-9.
82. Vainio OM, Bloor BC, Kim C. Cardiovascular effects of a ketamine-medetomidine combination that produces deep sedation in Yucatan mini swine. *Lab Anim Sci*. 1992 Dec;42(6):582-8.
83. Valadão CAA, Pacchini CE. Efeitos cardiorrespiratórios da tiletamina-zolazepam em cães hipovolêmicos. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2001;53(1):44-51.
84. Selmi AL, Mendes GM, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi GR, Lins BT. Comparison of medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins. *Can Vet J*. 2004 Jun;45(6):481-5.
85. Selmi AL, Mendes GM, Lins BT, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi GR. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2003 Jan 1;222(1):37-41.
86. Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Ferreira TH, Monteiro ER. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res*. 2007 Dec;68(12):1308-18.
87. Cheung CW, Ying CL, Chiu WK, Wong GT, Ng KF, Irwin MG. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia*. 2007 Nov;62(11):1132-8.
88. Wu CC, Mok MS, Lin CS, Han SR. EEG-bispectral index changes with ketamine versus thiamylal induction of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2001 Mar;39(1):11-5.
89. Onaka M, Akatsuka M, Takayama R, Mori H, Yamamoto H. [Electroencephalographic characteristics during maintenance and emergence from propofol-ketamine-fentanyl anesthesia]. *Masui*. 2001 Mar;50(3):265-9.
90. Horvath G, Szikszay M, Rubicsek G, Benedek G. An isobolographic analysis of the hypnotic effects of combinations of dexmedetomidine with fentanyl or diazepam in rats. *Life Sci*. 1992;50(23):PL215-20.

91. Salonen M, Onaivi ES, Maze M. Dexmedetomidine synergism with midazolam in the elevated plus-maze test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108(1-2):229-34.
92. March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2005 Sep;32(5):241-55.
93. Bol CJ, Vogelaar JP, Tang JP, Mandema JW. Quantification of pharmacodynamic interactions between dexmedetomidine and midazolam in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Jul;294(1):347-55.
94. Leppanen MK, McKusick BC, Granholm MM, Westerholm FC, Tulamo R, Short CE. Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. *J Small Anim Pract*. 2006 Nov;47(11):663-9.
95. Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Monteiro ER, Beier SL, Aguiar AJ. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 2007 Dec;68(12):1300-7.
96. Braz JRC. Monitorização da oxigenação e da ventilação. *Rev Bras Anesthesiol*. 1996;46(3):223-40.
97. Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res*. 1986 Apr;47(4):795-8.
98. Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology*. 2004 Feb;100(2):359-63.
99. Fernandes FC, Ferreira HC, Cagido VR, Carvalho GM, Pereira LS, Faffe DS, et al. Effects of dexmedetomidine on respiratory mechanics and control of breathing in normal rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006 Dec;154(3):342-50.
100. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):835-41.
101. Hatschbach E, Massone F, Santos GJ, Beier SL. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. *Cienc Rural*. 2006;36(2):536-43.
102. Rosa AL, Massone F. [The algimetry evaluation by thermic and pressoric nociceptive stimulus in dogs pre treated with methotrimeprazine, midazolam and ketamine with or without butorphanol or buprenorphine]. *Acta Cir Bras*. 2005 Jan-Feb;20(1):39-45.

9 – ANEXOS

9.1 – TEMPERATURA RETAL ou ESOFÁGICA (°C)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	39,4	39,4	38,9	37,3	37,2
02	39	38,2	37,8	37,3	37,1
03	38,6	38,5	38,1	38,2	38
04	38,6	38,5	37,5	37,5	37,6
05	38,5	38,4	36,9	37,6	37,8
06	38,2	38,6	37,4	37,2	37,6
07	39,3	39,2	38,7	38,7	38,7
08	38,6	38,6	37,9	37,2	37,2
09	38,6	38,8	38,2	38	37,9
10	39,5	39,6	38,2	38	38

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	37,0	36,0	35,6	36,1	36,0
02	37,5	37,5	37,2	37,0	36,8
03	37,0	36,8	35,9	35,9	35,6
04	37,0	36,8	35,9	35,9	35,8
05	38,5	38,5	38,4	38,0	37,8
06	37,0	36,4	36,0	35,6	35,3
07	38,0	37,8	36,8	36,7	36,7
08	37,5	37,5	37,2	37,1	36,9
09	37,3	37,3	37,0	36,7	36,2
10	37,5	37,5	37,4	37,4	37,0

9.2 – FREQUÊNCIA CARDÍACA (bat.min⁻¹)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	136	101	71	66	57
02	140	114	123	124	129
03	144	79	92	111	107
04	116	92	86	65	82
05	108	102	100	139	121
06	140	127	127	138	118
07	144	140	85	80	77
08	112	92	105	123	121
09	140	72	52	32	35
10	152	138	62	104	80

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	160	146	106	108	99
02	137	130	81	83	78
03	148	137	77	70	77
04	120	87	71	70	74
05	120	92	149	134	138
06	120	126	96	120	106
07	100	96	128	105	78
08	104	100	83	105	95
09	120	100	117	140	144
10	84	60	83	63	106

9.3 – SATURAÇÃO de PULSO da HEMOGLOBINA (%)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	97	96	99	99	99
02	98	97	99	99	99
03	98	96	99	99	99
04	98	97	99	99	99
05	99	98	96	97	99
06	97	97	98	99	98
07	97	98	99	99	99
08	97	98	98	99	99
09	98	97	97	98	98
10	98	98	99	99	99

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	97	96	99	99	99
02	97	97	96	97	96
03	96	98	96	97	97
04	96	97	96	95	94
05	97	98	94	92	91
06	98	98	99	98	99
07	99	98	99	98	99
08	99	98	99	98	99
09	99	99	99	99	99
10	98	98	99	99	99

9.4 – FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA – (incursões.min⁻¹)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	15	7	5	6	7
02	26	21	13	19	21
03	24	17	4	7	5
04	26	38	15	18	15
05	32	16	5	10	16
06	29	30	8	6	10
07	24	27	10	6	6
08	35	16	7	10	18
09	24	26	18	18	20
10	38	33	22	21	14

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	32	12	11	17	15
02	32	26	16	19	18
03	32	15	21	22	21
04	26	16	10	08	11
05	37	27	32	29	24
06	13	14	24	21	17
07	30	12	36	35	30
08	14	10	05	08	07
09	34	29	11	46	38
10	16	10	09	10	23

9.5 – VOLUME CORRENTE (mL.kg⁻¹)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	23,0	16,0	17,3	13,7	15,0
02	4,5	11,1	5,2	5,6	8,2
03	15,9	12,2	9,7	10,1	8,0
04	23,4	5,8	16,7	6,9	10,1
05	27,4	15,6	13,6	5,1	7,0
06	10,7	9,8	9,1	6,3	7,0
07	14,0	9,7	10,0	17,7	16,8
08	12,0	13,3	24,8	8,8	8,6
09	20,2	7,2	9,4	7,3	8,0
10	21,6	11,1	13,3	9,4	10,3

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	15,2	17,7	20,7	11,4	11,1
02	19,9	18,1	9,6	12,5	10,8
03	14,4	25,2	19,7	18,0	13,8
04	28,2	17,3	8,6	10,0	11,7
05	15,8	13,2	11,8	13,4	10,2
06	21,3	24,5	12,8	19,2	8,3
07	18,5	15,5	24,5	13,6	8,6
08	-	25,0	5,1	23,3	16,6
09	18,4	11,1	13,2	13,8	10,1
10	21,6	34,0	38,3	38,5	60,3

9.6 – VOLUME MINUTO (mL.kg⁻¹.min⁻¹)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	345,0	112,0	86,4	82,3	105,0
02	118,0	232,6	68,0	106,7	172,8
03	381,6	207,4	38,8	70,7	40,0
04	608,6	219,6	250,0	124,0	152,2
05	877,7	249,1	67,9	51,4	112,0
06	309,3	294,0	72,5	38,0	70,0
07	336,0	262,6	100,0	106,4	100,9
08	421,3	213,3	173,7	88,0	155,0
09	485,5	186,0	168,9	131,5	160,0
10	819,8	367,1	291,7	198,2	144,7

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	484,9	212,3	227,6	193,5	166,2
02	636,7	471,8	153,4	237,0	194,8
03	461,8	377,8	414,7	395,4	289,7
04	733,0	277,6	85,5	80,0	128,6
05	583,1	356,4	376,3	387,4	243,8
06	277,3	343,0	306,0	402,5	141,7
07	554,3	186,5	880,4	475,5	257,6
08	-	250,0	25,4	186,3	115,9
09	626,9	323,2	145,5	632,5	384,0
10	345,5	340,4	344,7	385,1	1387,3

9.6 – DIÓXIDO DE CARBONO EXPIRADO (mmHg)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	27	33	44	47	52
02	29	20	46	56	51
03	22	22	68	66	75
04	28	16	43	45	49
05	29	24	27	38	56
06	26	15	18	14	20
07	23	21	37	46	45
08	24	23	41	47	52
09	29	19	40	44	50
10	24	21	28	37	43

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	30	32	43	37	41
02	25	34	20	41	41
03	22	24	33	34	36
04	31	38	41	49	46
05	26	31	42	42	43
06	35	31	38	52	47
07	34	32	35	32	41
08	38	30	35	40	41
09	33	29	47	54	45
10	29	28	40	42	39

9.7 – PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	103	72	87	134	128
02	127	97	110	133	132
03	110	97	149	152	147
04	141	118	131	143	106
05	96	92	110	112	109
06	112	94	89	142	138
07	112	140	147	149	127
08	135	139	80	77	84
09	103	137	110	134	133
10	109	118	100	115	149

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	142	139	114	138	130
02	135	117	151	140	131
03	129	114	118	111	98
04	120	112	107	99	94
05	124	132	119	110	135
06	147	109	118	129	119
07	108	113	112	104	100
08	119	122	124	128	121
09	150	92	110	159	137
10	82	95	120	120	136

9.8 – PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mmHg)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	90	58	75	123	105
02	106	69	127	109	111
03	102	86	125	134	129
04	107	101	118	129	91
05	78	67	94	95	96
06	103	62	61	121	113
07	92	103	128	129	102
08	103	100	76	67	77
09	99	102	104	119	116
10	95	95	78	95	125

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	116	111	99	115	108
02	121	97	135	137	114
03	115	89	96	99	87
04	105	96	75	92	80
05	100	100	102	83	115
06	120	74	98	102	90
07	85	93	93	87	86
08	103	101	96	118	94
09	124	95	99	106	100
10	67	74	114	106	125

9.9 – PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	84	51	68	113	96
02	80	59	106	98	99
03	88	81	115	123	124
04	95	90	105	114	80
05	72	54	52	50	53
06	91	52	56	111	103
07	78	75	113	115	89
08	80	78	73	53	63
09	95	80	95	111	104
10	84	84	67	80	112

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	94	84	97	97	92
02	108	78	123	132	99
03	104	75	87	89	90
04	89	80	68	86	74
05	81	82	94	58	89
06	106	64	79	84	75
07	69	79	79	83	77
08	101	90	81	102	76
09	107	55	94	106	98
10	57	61	111	106	125

9.10 – ÍNDICE BISPECTRAL

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	98	98	72	50	48
02	98	78	74	55	55
03	98	70	61	62	63
04	99	82	74	67	61
05	98	94	84	80	70
06	98	95	80	74	63
07	99	90	67	63	62
08	98	85	76	73	68
09	98	96	74	64	66
10	98	83	80	73	74

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	98	98	90	79	77
02	99	99	84	69	58
03	99	98	78	70	57
04	99	98	80	73	66
05	99	99	77	68	58
06	98	98	78	72	71
07	99	98	87	85	80
08	99	98	78	70	60
09	99	99	85	69	62
10	99	98	80	70	63

9.11 – ELETROMIOGRAFIA

Grupo Dexmedetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	100	70	62	35	30
02	100	50	40	30	27
03	100	60	40	30	30
04	100	75	45	30	25
05	100	72	62	52	28
06	100	60	30	28	25
07	99	85	40	32	30
08	100	70	60	30	26
09	100	70	55	40	27
10	100	80	60	33	29

Grupo Medetomidina

Animal	M0	M1	M2	M3	M4
01	100	86	75	50	35
02	99	84	43	37	27
03	100	86	40	25	20
04	100	85	44	35	26
05	100	86	43	28	22
06	100	80	30	25	30
07	100	88	40	27	23
08	100	87	22	18	16
09	100	94	58	36	34
10	100	88	48	34	18