

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
22/08/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

GUILHERME ANDRAUS BISPO

**EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADA OU
NÃO A LIDOCAÍNA, SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO
VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES HÍGIDOS**

Araçatuba
2025

GUILHERME ANDRAUS BISPO

**EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADA OU
NÃO A LIDOCAÍNA, SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO
VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES HÍGIDOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos
Coorientador: Prof. Dr. Wagner Luis Ferreira

**Araçatuba
2025**

B622e

Bispo, Guilherme Andraus

Efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina, associada ou não a lidocaína, sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães hípidos / Guilherme Andraus Bispo. -- Araçatuba, 2025

54 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba

Orientador: Paulo Sérgio Patto dos Santos

Coorientador: Wagner Luis Ferreira

1. Agonistas de receptores alfa 2. 2. Anestésicos locais. 3. Diástole. 4. Hemodinâmica. 5. Sístole. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE GUILHERME ANDRAUS BISPO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.

Aos 22 dias do mês de agosto do ano de 2025, às 8h30min, no(a) Anfiteatro da Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de GUILHERME ANDRAUS BISPO, intitulada **EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADA OU NÃO A LIDOCAÍNA, SOBRE AS FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM CÃES HÍGIDOS**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Associado PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Prof. Assist. Dr. CAIO JOSÉ XAVIER ABIMUSSI (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/UNESP, Prof. Dr. MARCEL GAMBIN MARQUES (Participação Presencial) do(a) Departamento de Medicina Veterinária / Faculdades Integradas de Ourinhos. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Prof. Associado PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

*Aos meus pais, Miriam e Benevides, pelo apoio incondicional à minha formação e à
de meu irmão.*

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Deus e à intercessão do Imaculado Coração de Maria, por me conceder sabedoria, paz e retidão na condução desse projeto.

Aos meus pais, Miriam e Benevides, pelo apoio incondicional, pela confiança, pelo incansável esforço e pela dedicação proporcionada no crescimento pessoal e profissional de meu irmão e meu.

Ao meu irmão Rodrigo, sempre presente em minha vida, de quem me orgulho pelo ser humano que se tornou e me inspiro em sua trajetória.

À Lais, minha namorada e companheira, pelo apoio incondicional e pelas orações em todos os momentos ao longo desses anos. A vida se torna mais fácil e leve ao seu lado.

Aos professores Patto e Wagner, exemplos de profissionais e seres humanos ímpares, onde cada conversa é uma orientação para a vida. Obrigado por confiarem em meu trabalho e por tantas oportunidades desde a graduação, residência e pós-graduação.

Aos professores Igor Senhorello, Marilda Taffarel, Marcel Marques e Caio Ambimussi, que agregaram muito a este trabalho nas bancas de Qualificação e Defesa. Exemplos de profissionais, os quais me inspiram nessa carreira.

À minha amiga e parceira de Mestrado e Doutorado Thais Cabral, profissional dedicada e impecável em cada procedimento de anestesia. Pessoa que tive a honra de contar para aprimorar e lapidar esse estudo.

Aos servidores da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba e do Hospital Veterinário Luis Quintiliano de Oliveira, sem os quais seria impossível realizar esse projeto. Em nome do Almir, Cléo, Silvia, Marilda, Celso, Thiago, Hudson, Joelmir, João, Fernando e Lucila meu humilde e honesto obrigado.

À Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba FMV – UNESP, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, obrigado pelas oportunidades e por fazer parte do meu crescimento como médico veterinário desde a graduação, residência e pós-graduação.

Aos meus amigos de pós-graduação da equipe “anest-cardio”: Daniela Ribas, Fábio Carli, Beatriz Garcia e Ana Paula.

À Giovana Rodrigues e Marcela Moretti pelo imensurável auxílio nos procedimentos de castração dos cães que participaram desse projeto. Ao Lucas Ito, Gisele e toda equipe do laboratório de imunologia da FMVA por toda ajuda com a realização dos exames sorológicos.

Aos meus amigos e irmãos Felipe, Luis, Duda, João, Leonardo, pela amizade de vocês ao longo desses anos. Ao Rafael Solano, pela amizade e pelas discussões de casos na cardiologia.

Aos meus alunos de iniciação científica Ana Kelly, Natália, Nicolas, Victória, Melissa, Amanda e Gabriela por toda a ajuda durante esse projeto; amigos com quem aprendi e tive a oportunidade de auxiliar nessa jornada acadêmica.

Aos cães que participaram desse estudo: Pitoco, Leleco, Zika, Kira, Toddy, Tobias, Hanna, Anitta, Alecrim, Dori, Bidu, Cora, Jully, Menina, Madalena, Fubá, Cajú e Amora. E aos seus tutores, pela confiança em nosso trabalho.

À Tradevet - Equipamentos e Produtos Veterinários pelo empréstimo da bomba de seringa MedRena Modelo SP-50, sem a qual não seria possível realizar este projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“As novas tecnologias não podem substituir o discernimento moral e a riqueza das relações autenticamente humanas.”
(Papa Leão XIV)

RESUMO

Com o estudo objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina, associada à lidocaína, sobre as variáveis ecocardiográficas preditoras das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Para isso, 18 cães hípidos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: GDEX (dexmedetomidina 2 µg/kg/hora + solução salina 1 mL/kg/hora), GDEXL3 (dexmedetomidina 2 µg/kg/hora + lidocaína 3 mg/kg/hora) e GDEXL6 (dexmedetomidina 2 µg/kg/hora + lidocaína 6 mg/kg/hora). As variáveis de interesse foram coletadas com os cães acordados (BASAL), em M0 (após 10 min de infusão de dexmedetomidina), em M1 (imediatamente após o início da infusão de lidocaína ou salina) e aos 20 (M2), 40 (M3), 60 (M4) e 80 minutos (M5) de tratamento. Em comparação ao basal, a frequência cardíaca dos animais foi significativamente menor em 62% no GDEX, 74% no GDEXL3 e 71% no GDEXL6, enquanto o índice de resistência vascular periférica elevou-se em média 273%, 278% e 239%, nos grupos respectivamente. A infusão da associação de dexmedetomidina e lidocaína promoveu redução dos índices de função sistólica pronunciado do miocárdio ventricular esquerdo, evidenciado pela redução do índice cardíaco, da fração de ejeção e aumento do diâmetro e volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Esses resultados indicam que a adição de lidocaína não atenua, e pode até exacerbar, os efeitos hemodinâmicos sobre a função sistólica do ventrículo esquerdo quando associada a dexmedetomidina, ressaltando a necessidade de monitoramento cardiovascular rigoroso.

Palavras-chave: agonistas de receptores alfa 2; anestésicos locais; diástole; hemodinâmica; sístole; anestesia intravenosa.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of continuous infusion of dexmedetomidine, associated with lidocaine, on echocardiographic variables predictive of left ventricular systolic and diastolic functions. For this purpose, 18 healthy dogs were randomly distributed into three groups: GDEX (dexmedetomidine 2 µg/kg/hour + saline solution 1 mL/kg/hour), GDEXL3 (dexmedetomidine 2 µg/kg/hour + lidocaine 3 mg/kg/hour) and GDEXL6 (dexmedetomidine 2 µg/kg/hour + lidocaine 6 mg/kg/hour). The variables of interest were collected with the dogs awake (BASAL), at M0 (after 10 min of dexmedetomidine infusion), at M1 (immediately after the start of lidocaine or saline infusion) and at 20 (M2), 40 (M3), 60 (M4) and 80 minutes (M5) of treatment. Compared to baseline, the heart rate of the animals was significantly lower by 62% in GDEX, 74% in GDEXL3 and 71% in GDEXL6, while the peripheral vascular resistance index increased by an average of 273%, 278% and 239% in the groups, respectively. Infusion of the combination of dexmedetomidine and lidocaine led to a marked reduction in left ventricular myocardial systolic function, as evidenced by reduced cardiac index and ejection fraction, and increased left ventricular diameter and end-systolic volume. These results indicate that the addition of lidocaine does not attenuate, and may even exacerbate, the hemodynamic effects on left ventricular systolic function when combined with dexmedetomidine, highlighting the need for close cardiovascular monitoring.

Keywords: alpha-2 receptor agonists; local anesthetics; diástole; hemodynamics; systole; intravenous anesthesia.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Imagens ecocardiográficas obtidas na janela paraesternal direita, modo bidimensional, imagem longitudinal 4 câmaras, otimizada para avaliação do ventrículo direito, evidenciando a aplicação do método monoplanar de Simpson demonstrando o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (A) e volume sistólico final do ventrículo esquerdo (B). 25
- Figura 2** – Imagens ecocardiográficas apicais (A, B, D, E e F) e transversal (C). (A) Imagem apical 4 câmaras evidenciando espectro do fluxo transmitral (Onda E e Onda A). (B) Imagem apical 5 câmaras evidenciando o espectro do fluxo sistólico da Aorta. (C) Imagem transversal evidenciando espectro do fluxo da artéria pulmonar. (D) Velocidade de movimentação miocárdica do VD (onda E', A' e S' tricúspide) obtida por meio do doppler tecidual. (E) Velocidade de movimentação miocárdica do VE (onda E', A' S' parietal) obtida por meio do doppler tecidual. (F) Tempo de relaxamento isovolumétrico 25
- Figura 3** – Mediana do escore de sedação dos cães submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina (2µg/Kg/hora) e sua associação com lidocaína na taxa de 3 e 6 mg/Kg/hora (GDEXL3 e GDEXL6) 29
- Figura 4** – Variação temporal do IRVP em cães submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina ou dexmedetomidina associada à lidocaína ao longo dos momentos avaliados 31

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de dexmedetomidina (GDEX, n = 6) ou associação de dexmedetomidina e lidocaína em menor (GDEXL3, n = 6) e maior taxa (GDEXL6, n = 6) de acordo com os momentos avaliados no experimento30
- Tabela 2** – Variáveis ecocardiográficas indicativas da função sistólica do ventrículo esquerdo (média $\pm$ desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de dexmedetomidina (GDEX, n = 6) ou associação de dexmedetomidina e lidocaína em menor (GDEXL3, n = 6) e maior taxa (GDEXL6, n = 6) de acordo com os momentos avaliados no experimento32
- Tabela 3** – Variáveis ecocardiográficas indicativas da função sistólica do ventrículo esquerdo (média $\pm$ desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de dexmedetomidina (GDEX, n = 6) ou associação de dexmedetomidina e lidocaína em menor (GDEXL3, n = 6) e maior taxa (GDEXL6, n = 6) de acordo com os momentos avaliados no experimento34
- Tabela 4** – Variáveis ecocardiográficas indicativas da função sistólica longitudinal ventricular (média $\pm$ desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de dexmedetomidina (GDEX, n = 6) ou associação de dexmedetomidina e lidocaína em menor (GDEXL3, n = 6) e maior taxa (GDEXL6, n = 6) de acordo com os momentos avaliados no experimento35
- Tabela 5** – Variáveis do doppler espectral e tecidual (média $\pm$ desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de dexmedetomidina (GDEX, n = 6) ou associação de dexmedetomidina e lidocaína em menor (GDEXL3, n = 6) e maior taxa (GDEXL6, n = 6) de acordo com os momentos avaliados no experimento36

Tabela 6 – Variáveis ecocardiográficas indicativas da função ventricular direita (média $\pm$ desvio padrão) de cães submetidos à infusão contínua de dexmedetomidina (GDEX, n = 6) ou associação de dexmedetomidina e lidocaína em menor (GDEXL3, n = 6) e maior taxa (GDEXL6, n = 6) de acordo com os momentos avaliados no experimento	39
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	análise de variância
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASC	área de superfície corporal
CEUA	comissão de ética no uso de animais
DIVEd	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEdn	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso do animal
DIVEs	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DIVEsn	diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole normalizado pelo peso do animal
FC	frequência cardíaca
FEC	fração de encurtamento
FEJT	fração de ejeção pelo método de Teichholz
FEJSimp	fração de ejeção pelo método monoplane de Simpson
GDEX	grupo dexmedetomidina
GDEXL3	grupo dexmedetomidina e lidocaína baixa taxa de infusão
GDEXL6	grupo dexmedetomidina e lidocaína alta taxa de infusão
IFC	infusão contínua
IC	índice cardíaco
IPM-TDI	índice de performance miocárdica
IS	índice sistólico
IRVP	índice de resistência vascular periférica
iVDfVE	índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo
iVDfVE	índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo
MAPSE	excursão sistólica do plano anular mitral
BASAL	momento basal, cães acordados
M ₀	momento 15 minutos após início da infusão contínua de dexmedetomidina
M ₁	momento 35 minutos após início da infusão contínua de dexmedetomidina e imediatamente após o bolus de lidocaína ou NaCl 0,9%
M ₂	momento 20 minutos de infusão contínua de lidocaína ou NaCl 0,9%

M ₃	momento 40 minutos de infusão contínua de lidocaína ou NaCl 0,9%
M ₄	momento 60 minutos de infusão contínua de lidocaína ou NaCl 0,9%
M ₅	momento 80 minutos de infusão contínua de lidocaína ou NaCl 0,9%
OH	ovariohisterectomia
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
SNAS	sistema nervoso autonômico simpático
TAC	tempo de aceleração
TAPSE	excursão sistólica anular tricúspide
TEVP	tempo de ejeção do ventrículo direito
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TEVP	tempo de ejeção da valva pulmonar
TIVA	anestesia total intravenosa
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VDfVE	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VMEF	velocidade média de encurtamento das fibras
V _{máx} Ao	pico de velocidade do fluxo da aorta
V _{máx} Ap	pico de velocidade do fluxo da artéria pulmonar
VSfVE	volume sistólico final do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	MATERIAL E MÉTODOS	20
2.1	Animais	20
2.2	Protocolo experimental	20
2.3	Exame ecocardiográfico	22
2.4	Análise estatística.....	27
3	RESULTADOS	29
4	DISCUSSÃO.....	40
5	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – CERTIFICADO COMITÊ DE ÉTICA.....	51
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52
	ANEXO C – ESCORE DE SEDAÇÃO.....	54

1 INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina, agonista seletivo dos receptores α_2 -adrenérgicos, consolidou-se como componente fundamental da anestesia multimodal em pequenos animais, graças às suas propriedades sedativas, analgésicas e poupadoras de anestésicos gerais (Acevedo-Arcique *et al.*, 2014; El-Hawari *et al.*, 2022; Moran-Muñoz *et al.*, 2014).

No sistema nervoso central, atua predominantemente nos receptores α_2 A pré-sinápticos localizados no *Locus coeruleus*, promovendo inibição da liberação de norepinefrina e resultando em sedação análoga ao sono fisiológico. Simultaneamente, a ativação de receptores α_2 pós-sinápticos promove hiperpolarização neuronal e redução da excitabilidade, ao passo que exerce ação antinociceptiva na medula espinhal ao inibir a liberação de glutamato e substância P (Franco; Evangelista Briganti, 2023; Ko *et al.*, 2024; Llorca-Torralba *et al.*, 2016).

Entretanto, o perfil farmacodinâmico central da dexmedetomidina é acompanhado por pronunciada ação simpatolítica, refletida em alterações cardiovasculares importantes. A ativação periférica dos receptores α_2 causa vasoconstrição, aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) e da pressão arterial, seguida de bradicardia reflexa e redução do débito cardíaco (Kamibayashi *et al.*, 1995; Pöyhiä *et al.*, 2022). Essas alterações limitam sua aplicação clínica em pacientes cardiopatas ou instáveis, levando à busca por estratégias farmacológicas capazes de atenuar tais efeitos, sem, contudo, comprometer seus benefícios sedativos e analgésicos (Bočkay *et al.*, 2024; Pavilica *et al.*, 2022; Poonia *et al.*, 2024).

Dentre as intervenções propostas, a administração de atropina, antagonista muscarínico, visa corrigir a bradicardia associada à dexmedetomidina. No entanto, seu uso é controverso devido à associação com hipertensão transitória, arritmias e possível injúria miocárdica, evidenciada por elevação de troponina I, além da incapacidade de restaurar adequadamente o débito cardíaco (Congdon *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2021). Alternativamente, o uso da nicardipina, um bloqueador dos canais de cálcio, demonstrou efeitos benéficos sobre a hemodinâmica em cães anestesiados com sevoflurano sob infusão de dexmedetomidina. No entanto, os benefícios hemodinâmicos tornaram-se significativos somente após uma hora de infusão (Akashi *et al.*, 2024), limitando sua aplicabilidade em intervenções imediatas.

Já o vatinoxan, antagonista periférico seletivo de receptores α_2 -adrenérgicos, tem se mostrado eficaz em atenuar os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina, ao restaurar parcialmente o débito cardíaco e reduzir a RVS. Contudo, seu uso compromete a redução de concentração alveolar mínima (CAM) promovida pela dexmedetomidina, atenuando seu efeito poupador de anestésico geral (Hector *et al.*, 2021). Em contrapartida, o atipamezol, antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, reverte os efeitos hemodinâmicos, sedativos e analgésicos induzidos pela dexmedetomidina (Ko *et al.*, 2024).

Nesse cenário, a lidocaína é tida como uma alternativa promissora. Agente multifuncional, com propriedades anestésicas locais, antiarrítmicas, anti-inflamatórias e analgésicas, cuja ação depende da via e da dose administradas (Brioschi *et al.*, 2021; Larson *et al.*, 2022; Ortega; Cruz, 2011). Estudos em cães indicam que sua administração contínua por via intravenosa pode promover vasodilatação sistêmica, além de potencializar a redução da CAM de agentes inalatórios quando associada à dexmedetomidina (Acevedo-Arcique *et al.*, 2014; Iseri; Nakamori; Fujimoto, 2021; Tisotti *et al.*, 2021). Há evidências de que essa associação resulta em melhora hemodinâmica, com aumento da frequência cardíaca, redução da resistência vascular sistêmica e incremento do índice cardíaco (Tisotti *et al.*, 2021).

Contudo, tais efeitos benéficos demonstraram-se dependentes de regimes específicos de dose e via de administração, o que limita a generalização dos resultados. Em cães anestesiados com sevoflurano, com concentrações expiratórias finais ajustadas para níveis equipotentes (1,4%; 1,1%; 0,8%), a associação de dexmedetomidina (2 μ g/kg/IV + 2 μ g/kg/hora/IV) com lidocaína (2 mg/kg/IV + 6 mg/kg/hora/IV) não foi eficaz em atenuar os efeitos hemodinâmicos deletérios promovidos pela dexmedetomidina isolada (Moran-Muñoz *et al.*, 2017).

Apesar da relevância clínica dessa interação, a maioria dos estudos concentra-se exclusivamente em variáveis hemodinâmicas obtidas por métodos invasivos ou pouco disponíveis na prática clínica, como a termodiluição por cateter de Swan-Ganz (Acevedo-Arcique *et al.*, 2014; Moran-Muñoz *et al.*, 2017). Ademais, inexistente na literatura indexada, até o momento, estudo que tenha avaliado, por meio da ecocardiografia, os efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina, isolada ou associada à lidocaína, em cães. Os poucos estudos ecocardiográficos disponíveis envolvem a administração de dexmedetomidina em bolus, frequentemente associada a outros fármacos como acepromazina (Fernández-Parra *et al.*, 2021) ou opioides

(Bočkay *et al.*, 2024; Côté *et al.*, 2022; Kellihaan *et al.*, 2015), o que impossibilita isolar os efeitos do fármaco em questão.

Diante dessa lacuna, objetivou-se avaliar se há impacto da infusão contínua de dexmedetomidina, isolada e em associação com lidocaína, sobre os parâmetros ecocardiográficos preditores da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães hípidos. Parte-se da hipótese de que a lidocaína, devido ao seu potencial vasodilatador e de modulação autonômica, possa mitigar os efeitos adversos cardiovasculares da dexmedetomidina.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; IBANCOVICH-CAMARILLO, J. A.; CHAVEZ, J. R.; GUTIERREZ-BLANCO, E.; MORAN-MUÑOZ, R.; VICTORIA-MORA, J. M.; TENDILLO-CORTIJO, F.; SANTOS, M.; SÁNCHEZ-APARICIO, P. Lidocaine, dexmedetomidine and their combination reduce isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 9, e106620, p. 1-5, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0106620.
- AKASHI, N.; MURAHATA, Y.; TSUNO, S.; KANAZAWA, A.; HIKASA, Y.; IMAGAWA, T. Nicardipine constant rate infusion alleviates the cardiovascular effects of dexmedetomidine infusions without affecting the minimal alveolar concentration in sevoflurane-anesthetized dogs. **Research in Veterinary Science**, London, v. 172, e105254, p. 1-10, 2024. DOI: 10.1016/j.rvsc.2024.105254.
- ALVES, L. S.; ARCOVERDE, K. N.; OLIVEIRA, C. V. A.; CAVALCANTE, J. M.; ARAÚJO-SILVA, G.; PAULA, V. V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) in dogs. **Research in Veterinary Science**, London, v. 171, e105229, p. 1-6, 2024. DOI: 10.1016/j.rvsc.2024.105229.
- ARENILLAS, M.; AGUADO, D.; CANFRÁN, S.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, A.; GÓMEZ de SEGURA, I. A. Sedative effects of two doses of alfaxalone in combination with methadone and a low dose of dexmedetomidine in healthy Beagles. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, New York, v. 47, n. 4, p. 463-471, 2020. DOI: 10.1016/j.vaa.2019.12.010.
- BERGENZAUN, L.; ÖHLIN, H.; GUDMUNDSSON, P.; WILLENHEIMER, R.; CHEW, M. S. Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) in shock: a valuable echocardiographic parameter in intensive care patients. **Cardiovasc Ultrasound**, London, v. 11, e16, p. 1-8, 2013. DOI: 10.1186/1476-7120-11-16.
- BISPO, G. A.; OLIVEIRA, T. C.; SOARES, M. F.; ALVES, I. P.; SOUZA, É. A. P.; SIQUEIRA, C. E.; TAFFAREL, M. O.; FERREIRA, W. L.; SANTOS, P. S. P. Effect of a constant rate infusion of ketamine on left ventricular systolic and diastolic function in dogs anesthetized with propofol. **Topics in Companion Animal Medicine**, Amsterdam, v. 64, n. 3, e100931, p. 1-6, 2024. DOI: 10.1016/j.tcam.2024.100931.
- BOČKAY, A.; AGUDELO, C. F.; FIGUEROVÁ, M.; VARGOVÁ, N.; TRBOLOVÁ, A. Effect of butorphanol-medetomidine and butorphanol-dexmedetomidine on echocardiographic parameters during propofol anaesthesia in dogs. **Animals**, Basel, v. 14, n. 9, e1379, p. 1-10, 2024. DOI: 10.3390/ani14091379.
- BRIOSCHI, F. A.; GIOENI, D.; LAZZARINI, E.; DEL PRETE, G.; BRONZO, V.; JACCHETTI, A.; CAROTENUTO, A. M. Clinical effects of preemptive intra-articular lidocaine, dexmedetomidine and lidocaine-dexmedetomidine administration in dogs undergoing arthroscopy. **Veterinary Journal**, London, v. 276, e105730, p. 1-6, 2021. DOI: 10.1016/j.tvjl.2021.105730.

BRUNNER, A.; LEHMANN, A.; HETTLICH, B.; PETERS, L. M.; DORAS, C. J.; ADAMIK, K.-N. Inflammatory biomarker concentrations in dogs with gastric dilatation volvulus with and without 24-h intravenous lidocaine. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 10, e1287844, p. 1-13, 2024. DOI: 10.3389/fvets.2023.1287844.

BRUNNER, E.; DOMHOF, S.; LANGER, F. **Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments**. New York: Wiley, 2002. 288 p. (Wiley Series in Probability and Statistics).

CARVALHO, E. R.; CHAMPION, T.; VILANI, R. G. D. C.; FREITAS, G. C.; AMBROSINI, F.; SILVA, G. A.; GONÇALVES, K. S.; FISCHBORN, J. C. J. Sedative and electrocardiographic effects of low dose dexmedetomidine in healthy cats. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, p. 142-147, 2019. DOI: 10.1590/1678-5150-pvb-5823.

CONGDON, J. M.; MARQUEZ, M.; NIYOM, S.; BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 40, n. 5, p. 464-471, 2013. DOI: 10.1111/vaa.12036.

CONGDON, J. M.; MARQUEZ, M.; NIYOM, S.; PEDRO, B. Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. **Journal of the American Veterinary Research**, Ithaca, v. 239, n. 1, p. 81-819, 2011. DOI: 10.2460/javma.239.1.81.

CORNELL, C. C.; KITTLESON, M. D.; DELLA TORRE, P.; HÄGGSTRÖM, J.; LOMBARD, C. W.; PEDERSEN, H. D.; VOLLMAR, A.; WEY, A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 3, p. 311-321, 2004. DOI: 10.1892/0891-6640.

CÔTÉ, E.; ZWICKER, L. A.; ANDERSON, E. L.; STRYHN, H.; YU, J.; ANDERSEN, E. Effects of dexmedetomidine and its reversal with atipamezole on echocardiographic measurements and circulating cardiac biomarker concentrations in normal cats. **American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 206, n. 8, p. 1-9, 2022. DOI: 10.2460/javma.21.06.0299

DAVIS, K. E.; VISSER, L. C.; BOON, J. A.; ROSS, E. S.; SANKISOV, J. N.; LAWS, A. C. Echocardiographic estimates of stroke volume in healthy dogs: comparability, reference intervals, and reproducibility. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 57, p. 27-38, 2024. DOI: 10.1016/j.jvc.2024.10.008.

DICKSON, D.; SHAVE, R.; RISHNIW, M.; PATTESON, M. Echocardiographic assessments of longitudinal left ventricular function in healthy English Springer spaniels. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 19, n. 4, p. 339-350, 2017. DOI: 10.1016/j.jvc.2017.04.003.

EL-HAWARI, S. F.; OYAMA, N.; KOYAMA, Y.; TAMURA, J.; ITAMI, T.; SANO, T.; YAMASHITA, K. Sparing effect of tramadol, lidocaine, dexmedetomidine and their

combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Science**, Seoul, v. 23, n. 4, e53, p. 1-9, 2022. DOI: 10.4142/jvs.21305.

FERNÁNDEZ-PARRA, R.; TISSIER, R.; ALVARADO, M. P.; GARDE-SANJUAN, L.; VERWAERDE, P.; SAPONARO, V. Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. **Research in Veterinary Science**, London, v. 141, p. 129-137, 2021. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.09.014.

FRANCO, C.; EVANGELISTA, F.; BRIGANTI, A. Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 10, e1135124, p. 1-7, 2023. DOI: 10.3389/fvets.2023.1135124.

HECTOR, R. C.; REZENDE, M. L.; MAMA, K. R.; STEFFEY, E. P.; RAEKALLIO, M. R.; VAINIO, O. M. Combined effects of dexmedetomidine and vatinoxan infusions on minimum alveolar concentration and cardiopulmonary function in sevoflurane-anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, New York, v. 48, n. 3, p. 314-323, 2021. DOI: 10.1016/j.vaa.2020.12.007.

HUANG, H.-Y.; LIAO, K.-Y.; SHIA, W.-Y.; CHANG, C.-C.; WANG, H.-C. Effect of administering dexmedetomidine with or without atropine on cardiac troponin I level in isoflurane-anesthetized dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 83, n. 12, p. 1869-1876, 2021. DOI: 10.1292/jvms.20-0657.

ISERI, T.; NAKAMORI, M.; FUJIMOTO, Y. Effects of thoracolumbar epidural anesthesia with lidocaine on the systemic hemodynamics and hepatic blood flow in propofol anesthetized dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 83, n. 12, p. 1877-1884, 2021. DOI: 10.1292/jvms.20-0611.

KAMIBAYASHI, T.; MAMMOTO, T.; HAYASHI, Y.; YAMATODANI, A.; TAKADA, K.; SASAKI, S.; YOSHIYA, I. Further characterization of the receptor mechanism involved in the antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halothane/epinephrine dysrhythmias in dogs. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 83, n. 5, p. 1082-1089, 1995. DOI: 10.1097/00000542-199511000-00022.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L.; HASSEN, K. M.; SMITH, L. J. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 17, n. 4, p. 282-292, 2015. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.08.008.

KO, J. C.; MURILLO, C.; WEIL, A. B.; KREUZER, M.; MOORE, G. E. Dexmedetomidine sedation in dogs: impact on electroencephalography, behavior, analgesia, and antagonism with atipamezole. **Veterinary Sciences**, Basel, v. 11, n. 2, e74, p. 1-13, 2024. DOI: 10.3390/vetsci11020074.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; ANTTILA, M.; FALCK, I.; MOLSA, S.; VAINIO, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 23, n. 1, p. 15-20, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x.

LARSON, J.; RICH, L.; DESHMUKH, A.; JUDGE, E. C.; LIANG, J. J. Pharmacologic management for ventricular arrhythmias: overview of anti-arrhythmic drugs. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 11, n. 11, e3233, p. 1-24, 2022. DOI: 10.3390/jcm11113233.

LAVINE, S. J. Effect of changes in contractility on the index of myocardial performance in the dysfunctional left ventricle. **Cardiovascular Ultrasound**, London, v. 4, n. 1, e45, p. 1-8, 2006. DOI: 10.1186/1476-7120-4-45.

LEE, S. H.; NA, S.; KIM, N.; BAN, M. G.; SHIN, S. E.; OH, Y. J. The effects of dexmedetomidine on myocardial function assessed by tissue Doppler echocardiography during general anesthesia in patients with diastolic dysfunction. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 6, e2805, p. 1-8, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000002805.

LIN, G. Y.; ROBBEN, J. H.; MURRELL, J. C.; ASPEGRÉN, J.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 35, n. 2, p. 141-153, 2008. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2007.00365.x.

LLORCA-TORRALBA, M.; BORGES, G.; NETO, F.; MICO, J. A.; BERROCOSO, E. Noradrenergic locus coeruleus pathways in pain modulation. **Neuroscience**, New York, v. 338, p. 93-113, 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.057.

MAHLER, F.; ROSS, J.; O'ROURKE, R.; COVELL, J. Effects of changes in preload, afterload and inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in the conscious dog. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 35, n. 5, p. 626-634, 1975. DOI: 10.1016/0002-9149(75)90048-x.

MCINTOSH, M. P.; RAJEWSKI, R. A. Comparative canine pharmacokinetics—pharmacodynamics of fospropofol disodium injection, propofol emulsion, and cyclodextrin-enabled propofol solution following bolus parenteral administration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 101, n. 9, p. 3547-3552, 2012. DOI: 10.1002/jps.23195.

MORAN-MUÑOZ, R.; IBANCOVICH, J. A.; GUTIERREZ-BLANCO, E.; ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; VICTORIA-MORA, J. M.; TENDILLO, F. J.; SANTOS-GONZALEZ, M.; YAMASHITA, K. Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 76, n. 6, p. 847-853, 2014. DOI: 10.1292/jvms.13-0407.

MORAN-MUÑOZ, R.; VALVERDE, A.; IBANCOVICH, J.; ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; RECILLAS-MORALES, S.; SANCHEZ-APARICIO, P.; OSORIO-AVALOS, J.; CHAVEZ-MONTEAGUDO, J. R. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 58, n. 7, p. 729-734, 2017.

NEUDECK, S.; TWELE, L.; KOPP, V.; KÄSTNER, S. Pharmacodynamics and plasma concentrations of dexmedetomidine with or without vatinoxan as a constant-rate infusion in horses anaesthetized with isoflurane: a pilot study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 44, n. 5, p. 754-765, 2021. DOI: 10.1111/jvp.12992.

ORTEGA, M.; CRUZ, I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 52, n. 8, p. 856-860, 2011.

PASCOE, P. The cardiovascular effects of dexmedetomidine given by continuous infusion during isoflurane anesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Amsterdam, v. 32, n. 4, e18, p. 9, 2005. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00232a_18.x.

PAVLICA, M.; KRŽAN, M.; NEMEC, A.; KOSJEK, T.; BAŠ, A.; SELIŠKAR, A. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of dexmedetomidine used as an adjunctive analgesic to regional anesthesia of the oral cavity with levobupivacaine in dogs. **Animals**, Basel, v. 12, n. 9, e1217, p. 1-18, 2022. DOI: 10.3390/ani12091217.

POONIA, A.; TIWARI, D. K.; SAHARAN, S.; ARORA, N.; KUMAR, G.; KUMAR, T. Echocardiographic indices probe during dexmedetomidine/midazolam-ketamine anesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Research Forum**, Urmia, v. 15, n. 11, p. 591-597, 2024. DOI: 10.30466/vrf.2024.2019897.4130.

PÖYHIÄ, R.; NIEMINEN, T.; TUOMPO, V. W. T.; PARIKKA, H. Effects of dexmedetomidine on basic cardiac electrophysiology in adults; a descriptive review and a prospective case study. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 15, n. 11, e1372, p. 1-12, 2022. DOI: 10.3390/ph15111372.

R CORE TEAM. **R**: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <https://www.R-project.org>.

REANT, P.; DIJOS, M.; DONAL, E.; MIGNOT, A.; RITTER, P.; BORDACHAR, P.; SANTOS, P.; LECLERCQ, C.; ROUDAUT, R.; HABIB, G.; LAFITTE, S. Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain. **European Journal of Echocardiography**, Oxford, v. 11, n. 10, p. 834-844, 2010. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq084.

REINERO, C.; VISSER, L. C.; KELLIHAN, H. B.; MASSEAU, I.; ROZANSKI, E.; CLERCX, C.; WILLIAMS, K.; ABBOTT, J.; BORGARELLI, M.; SCANSEN, B. A. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 34, n. 2, p. 549-573, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15725.

SCHOBER, K. E.; BONAGURA, J. D.; SCANSEN, B. A.; STERN, J. A.; PONZIO, N. M. Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. **American Journal**

of **Veterinary Research**, Chicago, v. 69, n. 8, p. 1034-1049, 2008. DOI: 10.2460/ajvr.69.8.1034.

SHAVIK, S. M.; WALL, S.; SUNDNES, J.; GUCCIONE, J. M.; SENGUPTA, P.; SOLOMON, S. D.; BURKHOFF, D.; LEE, L. C. Computational modeling studies of the roles of left ventricular geometry, afterload, and muscle contractility on myocardial strains in heart failure with preserved ejection fraction. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, New York, v. 14, n. 6, p. 1131-1145, 2021. DOI: 10.1007/s12265-021-10130-y.

SHEU, S. S.; LEDERER, W. J. Lidocaine's negative inotropic and antiarrhythmic actions: dependence on shortening of action potential duration and reduction of intracellular sodium activity. **Circulation Research**, Baltimore, v.57, n.4, p.578-590, 1985. DOI: 10.1161/01.RES.57.4.578.

TISOTTI, T.; VALVERDE, A.; HOPKINS, A.; O'SULLIVAN, M. L.; HANNA, B.; ARROYO, L. Use of intravenous lidocaine to treat dexmedetomidine-induced bradycardia in sedated and anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, New York, v. 48, n. 2, p. 174-186, 2021. DOI: 10.1016/j.vaa.2020.11.005.

VISSER, L. C.; CICCOCCHI, M. M.; SINTOV, D. J.; SHARPE, A. N. Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs: a prospective study proposing reference intervals and assessing repeatability. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 33, n. 5, p. 1909-1920, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15562.

VISSER, L. C.; SCANSEN, B. A.; SCHOBBER, K. E.; BONAGURA, J. D. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 83-96, 2015. DOI: 10.1016/j.jvc.2014.10.003.

WESS, G.; BAUER, A.; KOPP, A. Echocardiographic reference intervals for volumetric measurements of the left ventricle using the Simpson's method of discs in 1331 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 35, n. 2, p. 724-738, 2021. DOI: 10.1111/jvim.16089.

YARED, K.; NOSEWORTHY, P.; WEYMAN, A. E.; MCCABE, E.; PICARD, M. H.; BAGGISH, A. L. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, St. Louis, v. 24, n. 6, p. 687-692, 2011. DOI: 10.1016/j.echo.2011.03.008.

ZHAO, J.; ZHOU, C.-L.; XIA, Z.-Y.; WANG, L. Effects of dexmedetomidine on L-type calcium current in rat ventricular myocytes. **Acta Cardiologica Sinica**, Taipei, v. 29, n. 2, p.175-180, 2013.

WATT, M.; BILOF, J.; IDA, K. K.; JEFFERY, N.; DICKERSON, V. Skin perfusion decreases after dexmedetomidine administration in dogs but remains stable for up to 60 minutes under general anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 86, n. 3, eajvr.25.02.0057, p. 1-6, 2025. DOI: 10.2460/ajvr.25.02.0057