Universidade Federal da Bahia

Escola de Medicina Veterinária

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos

AVALIAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADA OU NÃO AO MIDAZOLAM, SOBRE VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS E QUALIDADE DA RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA, EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA, ANESTESIADAS COM ISOFLUORANO

ANA ROSA DOS SANTOS OTERO

Bacharel em Medicina Veterinária

Salvador - Bahia

Setembro 2015

ANA ROSA DOS SANTOS OTERO

AVALIAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADA OU NÃO AO MIDAZOLAM, SOBRE VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS E QUALIDADE DA RECUPERAÇÃOANESTÉSICA, EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA, ANESTESIADAS COM ISOFLUORANO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal dos Trópicos da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos, na área de Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. João Moreira da Costa Neto
Co-orientadora: Profª. Drª. Vivian Fernanda Barbosa

SALVADOR-BAHIA
SETEMBRO 2015

BIOGRAFIA DO AUTOR

Ana Rosa dos Santos Otero, filha de Valter Maia Otero (*in memorian*) e Maria Elisabeth dos Santos Otero, nasceu em 23 de outubro de 1978, na cidade de Salvador, estado Bahia. Concluiu o curso de Medicina Veterinária na Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia e iniciou o Curso de Graduação em março de 1999, concluindo-o em dezembro de 2004. Em outubro de 2013, ingressou no Programa de Pós-graduação em Ciência Animal nos Trópicos, pela Universidade Federal da Bahia, sob a orientação do professor Dr. João Moreira da Costa Neto e co-orientação da professora Dra. Vivian Fernanda Barbosa.

“Deus está na ciência”.

Maria Virgínia Alves dos Santos

Este trabalho é dedicado a todos os animais que
passaram e passarão por mim, vocês
engrandecem a minha existência.

Agradecimentos

Agradecer a Deus por todos os dias da minha vida e pelas oportunidades que nunca me faltaram.

Gostaria de começar agradecendo a todos os meus professores, que tornaram possível a realização desta dissertação de mestrado, desde a minha formação até culminar na sua realização.

Meus sinceros agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal dos Trópicos da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia, pela oportunidade de realização desse trabalho e pela conquista do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos, na área de Saúde Animal.

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor João Moreira Neto que me orientou nesta dissertação e me deu todo o apoio para que esta se realizasse. Meu muito obrigado. Gostaria também de agradecer em especial à Professora Doutora Vivian Fernanda Barbosa, pelo apoio, pela dedicação, pelo companheirismo, pela confiança, pela amizade e por nunca me deixar desistir.

Aos Dr. Rodrigo Lima Carneiro, Dr. Emanoel Martins e Dra. Melissa Abbehusen por toda a ajuda prestada a mim, um muito obrigado.

Gostaria de agradecer a todo o pessoal do HOSPMEV-UFBA, pelo apoio que me deram, foram extraordinários na forma como me trataram ao longo de todo o experimento, sem eles não seria possível a realização desta dissertação de mestrado.

Um obrigado aos meus companheiros de trabalho (todos), por terem sido impecáveis comigo durante um período que nem eu mesmo me suportava e por me permitirem fazer parte de um dos melhores grupos da Medicina Veterinária no HOSVET-UNIME.

Obrigado a todos os meus amigos, foram inesquecíveis no meu percurso profissional e pessoal. Em especial quero agradecer a Andréia Pedro Pitangueiras, Luís Napoleão Gomes Filho e a minha prima-irmã Glória Maria Azevedo porque não há palavras para nossa amizade e para o apoio que me deram neste período, meu muito obrigado a vocês.

Por fim, quero agradecer à toda minha família, minha base, que tornou possível a realização deste trabalho. À Minha mãe Maria Elisabeth por todo amor. Ao meu companheiro das madrugadas e filho querido Akin Luis.

Em especial quero agradecer ao meu marido Alex Araújo e a minha filha Maitê, porque eu não conseguiria superar sem eles.

A todos, meu muito obrigado.

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 Imagem fotográfica do posicionamento de animal submetido a anestesia balanceada em circuito anestésico com reinalação parcial dos gases..... 28

Figura 2 Imagem fotográfica do posicionamento do manguito para aferição da pressão arterial com monitor oscilométrico portátil (DeltaMap®)..... 29

Figura 3 Esquema da avaliação dos tempos de recuperação dos animais submetidos à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 31

Figura 4 Variação da FC (R-R) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 33

Figura 5 Variação da PAM (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 34

Figura 6 Variação da PAS (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 35

Figura 7 Variação da PAD (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 36

Figura 8 Variação da SpO_2 (%) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 37

Figura 9 Variação da f (mpm) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 38

Figura 10 Variação da duração do intervalo P-R (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 39

Figura 11 Variação da duração da onda P (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 41

Figura 12 Variação da amplitude da onda P (mV) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 41

Figura 13 Variação da duração de QRS (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 42

Figura 14 Variação da amplitude da onda R (mV) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 42

Figura 15 Variação da duração do intervalo Q-T (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 43

Figura 16 Evolução dos intervalos de tempo das variáveis tempo anestésico ($\Delta t1$), tempo para extubação ($\Delta t2$), tempo para posição esternal ($\Delta t3$) e tempo para posição quadrupedal ($\Delta t4$), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 44

Figura 17 Classificação da qualidade da recuperação anestésica de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 46

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da FC (bpm) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 33

Tabela 2 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da PAM (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 34

Tabela 3 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da PAS (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 35

Tabela 4 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da PAD (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 36

Tabela 5 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da SpO2 (%) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 37

Tabela 6 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da f (mpm) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 38

Tabela 7 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da duração do intervalo P-R (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 39

Tabela 8 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da duração e amplitude da onda P (mV), duração de QRS (ms), amplitude da onda R (mV) e duração do intervalo Q-T (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 40

Tabela 9 Variação dos intervalos de tempo das variáveis tempo anestésico (Δt1), tempo para extubação (Δt2), tempo para posição esternal (Δt3) e tempo para posição quadrupedal (Δt4) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 44

Tabela 10 Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) do tempo anestésico (Δt1), extubação (Δt2), posição esternal (Δt3) e posição quadrupedal (Δt4) de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 45

Tabela 11 Valores referentes a classificação da qualidade ao despertar de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 45

Tabela 12 Valores individuais, mediana (Me) e semi intervalo interquartil (S-IQR) da temperatura corpórea (C°), no período de recuperação anestésica, de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 46

Tabela 13 Valores individuais, mediana (Me) e semi intervalo interquartil (S-IQR) do consumo de halogenado (mL) de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015..... 47

LISTA DE SIGLAS

ASA I	Classificação de risco I segundo a American Society of Anesthesiologists
ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BAV	Bloqueio atrioventricular
bpm	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
CCPA	Centro cirúrgico de pequenos animais
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
f	Frequência respiratória
GD	Grupo dexmetedomidina
GDM	Grupo dexmedetomidina e midazolam
IV	Por via intravenosa
MPA	Medicação pré-anestésica
NaCl	Cloreto de sódio
OSH	Ovariosalpingohisterectomia
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
RVP	Resistência vascular periférica
SC	Subcutâneo
SNC	Sistema nervoso central
SpO_2	Saturação da oxihemoglobina

SUMÁRIO

Página

RESUMO 13
ABSTRACT 14
1. INTRODUÇÃO 15
2. OBJETIVO 16
2.1 Objetivo geral 16
2.2 Objetivos específicos 16
3. REVISÃO DA LITERATURA 17
3.1 Abordagem da dor cirúrgica 17
3.2 Anestesia balanceada 18
3.3 Dexmedetomidina 19
3.4 Midazolam 21
3.5 Atropina 23
3.6 Propofol 24
3.7 Isofluorano 25
4. MATERIAL E MÉTODOS 26
4.1 Considerações Éticas 26
4.2 Animais e Grupos Experimentais 26
4.3 Protocolo Experimental 27
4.4 Avaliação Cardiorrespiratória 28
4.4.1 Frequência Cardíaca (FC) 28
4.4.2 Pressões Arteriais Sistólica e Diastólica (PAS e PAD) 29
4.4.3 Pressão Arterial Média (PAM) 29
4.4.4 Saturação da Oxihemoglobina (SpO_2) 30
4.4.5 Frequência Respiratória (ƒ) 30
4.4.6 Eletrocardiografia (ECG) 30
4.5 Avaliação da Recuperação 30
4.5.1 Avaliação dos Tempos e Qualidade da Recuperação 30
4.5.2. Temperatura Corporal (T°C) 31
4.6 Consumo de Isofluorano 31

4.7 Análise Estatística 32
5. RESULTADOS 32
5.1 Frequência Cardíaca (FC) 33
5.2 Pressão Arterial Média (PAM) 34
5.3 Pressão Arterial Sistólica (PAS) 35
5.4 Pressão Arterial Diastólica (PAD) 36
5.5 Saturação da Oxihemoglobina (SpO_2) 37
5.6 Frequência Respiratória (*f*) 38
5.7 Variáveis Eletrocardiográficas 39
5.8 Recuperação Anestésica 44
5.9 Consumo de Isofluorano 47
6. DISCUSSÃO 48
7. CONCLUSÕES 53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 54
ANEXO 65

RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e sobre a qualidade da recuperação anestésica, decorrentes da infusão contínua de dexmedetomidina, associada ou não ao midazolam em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Foram utilizadas 20 cadelas adultas hígidas, distribuídas em dois grupos denominados grupo dexmedetomidina (GD) e grupo dexmedetomidina-midazolam (GDM). Procedeu-se a pré-medicação com atropina (0,044 mg/kg) e, após 15 minutos, administrou-se propofol IV, em dose suficiente para intubação orotraqueal, mantendo-se a anestesia com isofluorano. O grupo GD recebeu dexmedetomidina em *bolus* (2 µg/kg), seguido de infusão contínua (2 µg/kg/h). O grupo GDM recebeu o mesmo tratamento acrescido do midazolam nas doses de 0,2 mg/kg e 0,2 mg/kg/h, respectivamente. As cadelas foram submetidas à ovariosalpingohisterectomia, registrando-se as variáveis cardiorrespiratórias imediatamente antes da aplicação da dexmedetomidina ou de dexmedetomidina e midazolam (M0) e imediatamente após, em intervalos de 10 minutos durante 40 minutos (M1 a M4). Foram avaliados os tempos e a qualidade da recuperação anestésica. No GD houve aumento inicial das PAS, PAD e PAM e redução da FC. A associação dexmedetomidina-midazolam resultou em maior estabilidade hemodinâmica. Ambos os protocolos são considerados seguros e proporcionam adequada recuperação anestésica.

Palavras-Chave: alfa-2 agonista, benzodiazepínicos, anestesia balanceada.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the cardiorespiratory effects and quality of anesthetic recovery due to the continuous infusion of dexmedetomidine associated or not with midazolam in bitches submitted to ovariosalpingohisterectomy. Twenty healthy adult bitches were used and distributed on two groups named dexmedetomidine group (GD) and dexmedetomidine-midazolam group (GDM). All animals received atropine (0.044 mg/kg) and, after 15 minutes, propofol IV was infused in a dose sufficient to orotracheal intubation and anesthesia was maintained with isofluorane. GD group received bolus administration of dexmedetomidine (2 μg/kg) followed by continuous infusion (2 μg/kg/h). GDM group received the same treatment plus midazolam in a dose of 0.2 mg/kg and 0.2 mg/kg/h respectively. The bitches were submitted to ovariosalpingohisterectomy and cardiorespiratory data were registered immediately before dexmedetomidine or dexmedetomidine and midazolam administration (M0) and immediately after, every ten minutes, for 40 minutes (M1 to M4). Times and quality of anesthetic recovery were evaluated. There were an initial increase of systolic, median and diastolic blood pressure and decrease of heart rate in GD group. The association dexmedetomidine-midazolam resulted on improved hemodynamic stability. Both protocols are considered secure and provide adequate anesthetic recovery.

Key words: alpha-2 agonist, benzodiazepine, balanced anesthesia.

1. INTRODUÇÃO

A anestesia balanceada refere-se à anestesia geral produzida com o uso de dois ou mais fármacos ou técnicas anestésicas, em que cada agente contribui com determinado efeito farmacológico específico e constituinte do estado de anestesia (AGUIAR, 2010). A maior vantagem desta modalidade consiste na redução das doses individuais dos anestésicos e, consequentemente, dos efeitos adversos, com somatória das ações desejáveis.

As associações de fármacos têm sido recomendadas em procedimentos cirúrgicos, dentre os quais as cirurgias eletivas, como a ovariosalpingohisterectomia (OSH) em cadelas, notadamente empregada como método de controle populacional de cães errantes. Trata-se de um procedimento cirúrgico de intensidade dolorosa moderada que requer, obrigatoriamente, o uso de analgésicos comumente associados à anestesia geral (HARDIE, 2002; POHL *et al*., 2011).

Considerando-se que todos os anestésicos gerais possuem margem terapêutica estreita e produzem efeitos importantes na função do miocárdio, a redução das doses, obtida pela administração de agonistas alfa-2 adrenérgico, diminui significativamente os efeitos cardiovasculares adversos relacionados ao fornecimento da maioria dos anestésicos gerais (LEMKE, 2013). Dentre os principais efeitos de sua ação no sistema nervoso central destacam-se sedação, relaxamento muscular e analgesia, principalmente visceral (CORTOPASSI; FANTONI, 2010).

Os benzodiazepínicos exibem efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos e miorrelaxantes. São amplamente utilizados na anestesia visando, sobretudo, promover ação potencializadora, reduzindo doses de anestésicos gerais e dissociativos (OLKKOLA; AHONEN, 2008).

Em particular, técnicas anestésicas voltadas à OSH têm sido objeto de diversos estudos, na busca de protocolos efetivos, que ofertem estabilidade cardiorrespiratória trans-cirúrgica, qualidade analgésica satisfatória e recuperação breve, tranquila e livre de excitação. Todavia, a literatura veterinária é escassa na comparação de protocolos que comtemplem a infusão contínua de alfa-2 agonistas mais recentes e seletivos, associados

ou não a benzodiazepínicos, técnicas consideradas rotineiras e de excelentes resultados na medicina.

Desta forma, objetivou-se, com este trabalho, estudar e avaliar a ação da dexmedetomidina, isolada ou associada ao midazolam, em infusão contínua, sobre parâmetros cardiorrespiratórios, qualidade da recuperação e eventuais intercorrências, em cadelas submetidas à OSH, anestesiadas com isofluorano.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Verificar a eficácia e viabilidade da infusão de dexmedetomidina e de sua associação com o midazolam, como adjuvante na anestesia geral com isofluorano, em cirurgias de acesso abdominal, a exemplo da OSH.

2.2 Objetivos específicos

a) Verificar os efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina sobre parâmetros cardiorrespiratórios e qualidade de recuperação anestésica, em cadelas submetidas à OSH.
b) Verificar se a associação da dexmedetomidina com o midazolam é capaz de aprimorar a estabilidade cardiorrespiratória e influenciar positivamente na qualidade e tempo de recuperação em cadelas submetidas à OSH.
c) Comparar a eficácia dos protocolos anestésicos propostos no contexto da anestesia balanceada com isofluorano, em cadelas submetidas à OSH.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Abordagem da dor cirúrgica

A gestão da dor em cães e gatos tem sido objeto de evolução dramática na última década. As abordagens atuais se concentram em antecipar e prevenir a dor por meio de técnicas farmacológicas ou não. Tal evolução contextualiza-se na melhor compreensão de como a dor se desenvolve e se perpetua, estabelecendo-se atualmente, que animais e seres humanos têm vias neurais semelhantes para o desenvolvimento, a condução e a modulação da dor, logo, por analogia, estima-se que o sofrimento seja similar (HELLYER *et al*., 2007).

No contexto cirúrgico, a dor produzida aumenta os níveis de estresse, suprime a imunidade e incrementa a taxa catabólica, condições associadas ao retardo cicatricial dos tecidos intervencionados, culminando em ampliação do tempo de recuperação do paciente (BEILIN *et al*., 2003).

As melhorias na capacidade de avaliação da dor em cães e gatos, o desenvolvimento de pesquisas diversas com fármacos analgésicos de inúmeras classes e a introdução de uma gama de compostos terapêuticos comercializados especificamente para uso veterinário contribuiram para a difusão do interesse em tratar a dor. Nesse contexto, o estabelecimento de analgesia trans e pós-operatória têm sido foco prioritário (FLECKNELL, 2008).

Atualmente, os fármacos analgésicos mais utilizados na prevenção e tratamento da dor em cães e gatos são opióides, agonistas adrenérgicos α-2, anestésicos locais e antiinflamatórios não esteróides (HANSEN, 2003).

Em particular, os agonistas alfa-2 adrenérgicos ativam receptores nos níveis cerebral e medular e promovem diminuição da liberação dos neurotransmissores nociceptivos (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). Destacam-se nessa classe a xilazina, a medetomidina, a clonidina, a romifidina e a dexmedetomidina (VILLELA; NASCIMENTO, 2003).

A dexmedetomidina apresenta elevada seletividade e reconhecido destaque entre os analgésicos com ação sedativa utilizados durante o período perioperatório. Inúmeros estudos têm sido conduzidos com o intuído de atestar seu efeito isolado ou associado a agentes hipnóticos ou anestésicos, avaliando-se sobretudo possíveis repercussões cardiorrespiratórias, bem como a magnitude das ações analgésicas e sedativas em diversas espécies, inclusive cães (KAMIBAYASHI, MAZE 2000; KUUSELA *et al*., 2003; VILLELA *et al*., 2003; HATSCHABACH *et al*., 2005; HATSCHABACH *et al*., 2006; LIN *et al*., 2008; UILENREEF *et al*., 2008; NETO, 2009; VAN OOSTROM *et al*., 2011; QUIRÓS CARMONA *et al*., 2014; CÂNDIDO *et al*., 2014)

Abordagens farmacológicas não analgésicas também podem fornecer efeitos ansiolíticos que intensificam o alívio da dor proporcionado por compostos analgésicos específicos. Este é o princípio por trás da neuroleptoanalgesia, a qual fornecer melhores resultados se comparada à analgesia isoladamente. Portanto, o uso de ansiolíticos, sedativos e tranquilizantes é considerado, juntamente com a administração de analgésicos, quando apropriado (DYSON, 2008).

3.2 Anestesia balanceada

A anestesia balanceada refere-se ao uso de uma associação de fármacos para obter-se a tríade analgesia, hipnose e relaxamento muscular, objetivando-se protocolo anestésico ideal. Sua principal vantagem reside na utilização de pequenas quantidades de fármacos, otimizando seus benefícios e minimizando os efeitos deletérios (ILKIW, 1999; DUKE, 2013).

Na prática veterinária a administração isolada de gases inalatórios, visando a manutenção anestésica, é relativamente comum, contudo tais agentes estão associados a depressão dose-dependente da função cardiorrespiratória, excetuando-se o desfluorano, de modo que níveis profundos de anestesia podem ser associados ao aumento da morbimortalidade. Desta forma, justifica-se o estudo de novas técnicas anestésicas balanceadas que permitam redução das doses do anestésico geral e limitem seus efeitos secundários,

potencialmente mais prejudiciais, enquanto fornecem anestesia de boa qualidade (ILKIW, 1999; DUKE, 2013; ACEVEDO-ARCIQUE *et al*., 2014).

Há algum tempo, as primeiras formas de anestesia equilibrada envolviam rotineiramente o uso de opioides, óxido nitroso e bloqueadores neuromusculares periféricos. Embora esta combinação ainda seja usada buscando-se anestesia de boa qualidade, as técnicas de anestesia balanceada têm evoluído ao longo das últimas duas a três décadas e passaram a envolver a administração isolada ou combinada de fármacos por infusão injetável. Tal mudança surgiu a partir da introdução de novos fármacos e bombas de infusão computadorizadas e mais baratas (AGUIAR, 2010; DUKE, 2013).

Dentre os fármacos atualmente utilizados por via intravenosa, visando-se complementar técnicas de anestesia geral, os benzodiazepínicos e os alfa-2 agonistas têm se destacado contribuindo sobretudo, para a diminuição de doses de halogenados (BOTERO *et al*., 2002; MUTOH *et al*., 2002; LIN *et al*., 2008).

3.3 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um agonista de receptores alfa-2 adrenérgicos altamente seletivo, utilizado para sedação, analgesia e como coadjuvante da anestesia, o qual diminui os requerimentos de medicamentos anestésicos (ALVES *et al*., 2000; BAGATINI *et al*., 2002; BARASH *et al*., 2011; BOTERO *et al*., 2012). Produz sedação e relaxamento muscular bem mais pronunciados que outros agentes dessa classe ou tranquilizantes utilizados na medicação pré-anestésica (NETO, 2009). Apresenta efeito analgésico adicional, sem alteração da função ventilatória, o que permite ampliar seu uso em cirurgia como adjuvante da anestesia intravenosa (ALVES *et al*., 2000; VILLELA, NASCIMENTO, 2003; BOTERO *et al*., 2012). É considerado o mais potente e seletivo alfa-2 agonista comercializado atualmente (UILENREEF *et al*., 2008).

Nas últimas décadas, assim como na medicina humana (BAGATINI *et al*, 2002), há um crescente interesse no uso de agonista alfa-2 adrenérgicos na anestesiologia veterinária, e neste cenário a dexmedetomidina tem despertado a atenção de pesquisadores nacionais e

internacionais (BLOOR *et al*., 1992; BALDO, NUNES, 2003; VILLELA, NASCIMENTO, 2003; UILENREEF *et al*., 2008).

Este agonista alfa-2 adrenérgico apresenta características favoráveis à infusão contínua, com completa biotransformação por glucorunidação e metabolismo hepático via citocromo p-450, havendo ligeira excreção de moléculas não modificadas nas fezes e na urina. A meia-vida de distribuição é de seis minutos e a de eliminação é de aproximadamente duas horas, com cinética linear quando infundida nas doses de 0,2 a 0,7 µg/kg/h por mais de 24 horas (ALVES *et al*., 2000; GERTLER *et al*., 2001).

A utilização de dexmedetomidina, como analgésico transoperatório em humanos, apresentou melhores resultados que a do sufentanil, com relação à estabilidade hemodinâmica e condições de despertar e recuperação anestésica (CURTIS *et al*., 2002) sendo, portanto, indicado como analgésico isolado em operações intraperitoneais na espécie em pauta (MARANGONI *et al*., 2005).

Em estudo comparativo avaliando os efeitos hemodinâmicos da combinação de dexmedetomidina-fentanil ou midazolam-fentanil, em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, a ação do agonista de receptores alfa-2 adrenérgicos foi mais efetiva que a do midazolam, com base na sua capacidade de potencializar a analgesia opioide e diminuir o tônus simpático, reduzindo, dessa forma, as respostas hemodinâmicas ao estresse cirúrgico (KLAMT *et al*., 2010).

Em pacientes humanos considerados críticos, sob ventilação mecânica, a clonidina e a dexmedetomidina foram comparadas durante 24 horas de infusão contínua, constatando-se com ambos os protocolos, redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. Contudo, os dois fármacos foram considerados seguros e eficazes (BERBIGIER, 2012).

Também em pacientes humanos submetidos a cirurgias plásticas eletivas, a associação da dexmedetomidina com propofol promoveu redução do consumo anestésico, estabilidade dos parâmetros cardiovasculares, controle adequado do sangramento transoperatório e ausência de efeitos importantes sobre a ventilação (NOCITE *et al*., 2003).

Em cães, a dexmedetomidina aplicada em *bolus* (3 µg/kg), seguida de infusão contínua (3 µg/kg/h), produziu bradicardia sinusal que pôde ser prevenida com a administração

prévia de atropina (0,044 mg/kg), por via subcutânea (HATSCHBACH *et al*., 2005). Ao compararem as doses de 1 e 2 µg/kg seguidas, respectivamente, das infusões de 1 e 2 µg/kg/h deste agonista de receptores α-2, em cães, Villela e colaboradores (2003) constataram redução da frequência cardíaca dependente da dose utilizada, durante anestesia com isofluorano.

No que se refere aos efeitos sobre a atividade elétrica do coração, a administração prévia de dexmedetomidina (1 µg/kg IV) resultou em maior ocorrência de bloqueios atrioventriculares e redução do número de extra-sístoles ventriculares durante arritmia cardíaca induzida pela adrenalina (2 e 3 mg/kg/min), em cães anestesiados com sevofluorano (BARBOSA, 2007).

Como parte do protocolo de anestesia balanceada com sevofluorano, a dexmedetomidina reduziu a concentração expirada do halogenado, bem como o tempo de despertar, mantendo a estabilidade hemodinâmica (NUNES; CAVALCANTE, 2002). Assim como a administração contínua de dexmedetomidina, em combinação com midazolam e cetamina, demostrou estabilidade hemodinâmica e despertar tranquilo, sem efeitos adversos durante ovariohisterectomia em cadelas (SILVA *et al*., 2010).

Os resultados iniciais da introdução de dexmedetomidina nos protocolos anestésicos demonstraram-se de intensa valia, mas ainda assim necessitam de padronização, visto que a pequena diferença entre doses pode alterar os efeitos esperados (VILLELA *et al*., 2003; BRAGA, 2012). Na medicina veterinária, principalmente no Brasil, a dexmedetomidina ainda não é utilizada na rotina de atendimentos clínicos e cirúrgicos, não sendo produzida e comercializada no mercado veterinário nacional, ficando restrita apenas para instituições de ensino e pesquisa (BRAGA, 2012).

3.4 Midazolam

Os benzodiazepínicos são fármacos que atuam seletivamente no SNC, aumentando a ação de neurotransmissores inibitórios (glicina, ácido gama aminobutírico). Tais agentes

possuem ação ansiolítica e hipnótica, promovendo sono semelhante ao fisiológico (FANTONI, CORTOPASSI 2008).

O midazolam é um representante benzodiazepínico hidrossolúvel, com meia vida de 1,3 a 2,2 horas, característica esta que lhe confere qualidades superiores ao diazepam, o qual possui meia vida mais prolongada. Apresenta efeito hipnótico cerca de 20 vezes maior que o do tiopental no homem, com período de latência de 90 segundos quando administrado pela via intravenosa (FRAGATA; FLÔR, 2008).

Sobre as variáveis hemodinâmicas, o midazolam possui a capacidade de preservar a maioria dos parâmetros, tais como as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, reduzindo somente a resistência vascular periférica, pelo relaxamento da musculatura vascular (CORTOPASSI; FANTONI, 2010). Como possui efeitos mínimos sobre a função cardiorrespiratória, é o sedativo ideal para idosos e enfermos, além de cardiopatas (HASKINS, 2001; LEMKE, 2013).

Erkola e colaboradores (1994) realizaram estudo comparando o uso intramuscular de dexmedetomidina e midazolam, como fármacos pré-anestésicos, em mulheres submetidas a histerectomia abdominal e obtiveram diminuição no requerimento de isofluorano e menor incidência de tremores no pós-operatório nas pacientes que usaram dexmedetomidina, em contrapartida, a bradicardia e a hipotensão foram menores no grupo de utilizou midazolam como medicação pré-anestésica.

Ganem e colaboradores (2002) avaliaram se a medicação pré-anestésica (MPA) com midazolam ou clonidina exerce influência no nível de hipnose em crianças, após indução anestésica com propofol e alfentanil, e puderam observar níveis idênticos de sedação e hipnose com ambos os fármacos.

Em suínos, a administração intravenosa contínua de midazolam isolado ou associado ao fentanil não denotou diferença na qualidade de recuperação anestésica, concluindo-se que ambos os tratamentos determinaram estabilidade cardiorrespiratória e foram satisfatórios para a realização de endoscopia. No entanto, apesar da ausência de diferença estatística, menor tempo de recuperação anestésica foi observado nos animais tratados com a infusão contínua de midazolam associado ao fentanil (CASSU *et al*., 2012).

Em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e cetamina para contenção farmacológica, a associação do midazolam em comparação ao diazepam, mostrou ser mais eficiente, com estabilidade cardiorrespiratória e sinergismo na sedação e no miorrelaxamento, além da recuperação mostrar-se mais tranquila e sem qualquer efeito colateral (HATSCHBACH *et al*., 2006).

Chyczewski e colaboradores (2002) utilizaram atropina e midazolam como pré medicação, em cães anestesiados com propofol e submetidos à artroscopia para fins diagnósticos e constataram que o protocolo em pauta mostrou-se clinicamente útil e eficaz.

A pré-medicação intramuscular com midazolam (20 µ/kg) e medetomidina (0,3 mg/kg), em cães, resultou em indução anestésica mais curta e estável com sevofluorano, em comparação à administração de acepromazina-butorfanol (0,05 e 0,2 mg/kg, respectivamente) ou midazolam-butorfanol (0,1 e 0,2 mg/kg, respectivamente), todavia as alterações cardiovasculares foram consideradas mais significativas (MUTOH *et al*., 2002).

O uso prévio do midazolam (0,1 mg/kg) em cadelas induzidas à anestesia com propofol (4 mg/kg) e mantidas com isoflurano, diminuiu o requerimento do halogenado em 23% durante ovariosalpingohisterectomia (STEGMANN *et al*., 2001).

3.5 Atropina

A atropina é o principal agente anticolinérgico usado em medicina veterinária, o qual possui mecanismo de ação no sistema nervoso parassimpático causando aumento da frequência cardíaca, diminuição da produção de saliva e lágrimas, midríase e dilatação brônquica, além de prevenir êmese e diarreia (CORTOPASSI; FANTONI, 2010).

O uso da atropina como medicação pré-anestésica, na dose de 0,044 mg/kg pela via subcutânea em cães apresenta latência de 15 minutos (MASSONE, 2008; HATSCHBACH *et al*., 2006).

A atividade parassimpatolítica dos anticolinérgicos reduz a ação do nervo vago no coração, mecanismo pelo qual provoca a elevação da frequência cardíaca. Tal efeito possibilita o tratamento emergencial de bradicardias, bem como sua prevenção diante do uso de fármacos parassipatomiméticos, a exemplo dos alfa-2 agonistas adrenérgicos (KO, 2001; OLIVA, 2002).

A associação de anticolinérgicos com agonistas alfa 2-adrenérgicos, como a dexmedetomidina, suprime efeitos cardiovasculares importantes tais quais bradicardia e hipotensão, bem como algumas arritmias nodais a exemplo da pausa sinusal e do bloqueio atrioventriculares (BLOOR *et al*., 1992; KUUSELA *et al*., 2002, CÂNDIDO *et al*., 2014).

A utilização de atropina (0,044 mg/kg SC) como pré-medicação em cães tratados com dexmedetomidina (3 µg/kg) foi considerada segura e adequada à contenção farmacológica, observando-se bradiarritmias nos animais que não receberam o anticolinérgico (HATSCHBACH *et al*., 2005).

Flôres e colaboradores (2008) constataram que a administração de atropina prévia ao uso de clorpromazina e dexmedetomidina mantém a frequência cardíaca mais estável e previne a bradicardia induzida pela associação dos fármacos.

3.6 Propofol

O propofol tem sido utilizado em grande escala na anestesia de cães e gatos por suas características farmacocinéticas, que fazem com que esse agente seja considerado uma importante alternativa nos diversos protocolos anestésicos (AGUIAR *et al*., 2001; SELMI *et al*., 2005).

É um agente hipnótico cujo exato mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, sabendo-se que é rapidamente distribuído ao sistema nervoso central, devido à alta lipossolubilidade com curto período de latência (VAINIO, 1991; NOCITE *et al*., 2003).

A infusão contínua de propofol resulta no decréscimo significativo da FC e PA, possivelmente pela inibição dose dependente de mecanismos vasopressores medulares, com consequente ação vasodilatadora (MUIR III, GADAWSKI, 2002).

O uso prévio de medetomidina (10 mg/kg IM) associada à atropina (0,02 mg/kg IM) resultou em redução significativa da dose e aumento da duração da anestesia com propofol, com incremento da pressão arterial sistêmica. Contudo, foi constatada depressão respiratória, inclusive nos animais não pré-tratados, salientando-se a necessidade de suplementação de oxigênio com o uso desse anestésico geral (BUFALARI *et al*., 1996).

Kuusela e colaboradores (2003) utilizaram dexmedetomidina (10 μg/kg), cinquenta minutos antes da anestesia com propofol isolado ou associado ao isofluorano, constatando-se maior redução da frequência cardíaca com o uso individual do anestésico injetável.

3.7 Isofluorano

O isofluorano é o anestésico inalatório halogenado mais utilizado em medicina veterinária. Possui odor forte e concentração alveolar mínima (CAM) de 1,3 na espécie canina, o que lhe confere alta potência anestésica (NATALINI; PIRES, 2000; MONTEIRO, 2007). Apresenta baixo coeficiente de solubilidade sangue:gás, proporcionando indução e recuperação anestésicas rápidas (STEFFEY; MAMA, 2013).

Possui baixa taxa de biotransformação hepática, situada ao redor de 0,2%, fato que reduz sua hepatoxicidade, entretanto, deprime a função cardiovascular de maneira dose-dependente, em cães (ACEVEDO-ARCIQUE *et al*., 2014), com diminuição da resistência vascular periférica (RVP) e da pressão arterial (HASKINS, 2001) com efeito estimulante β-adrenérgico (MASSONE, 2008).

O isofluorano não sensibiliza o miocárdio à ação de catecolaminas, promove vasodilatação coronariana e seus efeitos cardiovasculares não se alteram com o tempo de

exposição. Reduz o metabolismo com aumento do fluxo sanguíneo cerebral e consequente aumento da pressão intracraniana. Sua administração resulta em diminuição dos fluxos sanguíneos renais e hepático e redução da taxa de filtração glomerular (HASKINS, 2001; MASSONE, 2008).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado junto ao Comitê de Ética no Uso de Animais da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia sob protocolo de n° 13/2015.

4.2 Animais e Grupos Experimentais

Foram utilizadas 20 cadelas, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário da Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, de diferentes raças, com idades média de 3,6 ± 2,9 anos e peso médio de 11,6 ± 8,1 kg. Os animais foram considerados clinicamente hígidos após a realização de exames físico e laboratoriais, como hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina, enzimas alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA).

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sempre pela mesma equipe a fim de se padronizar ao máximo o tempo operatório e o estímulo doloroso ao qual as cadelas foram submetidas. O estudo teve delineamento parcialmente encoberto, no qual os avaliadores desconheciam o protocolo testado, sendo os animais distribuídos aleatoriamente. As cadelas permaneceram em jejum alimentar de 12 horas e hídrico de duas horas e receberam, por via intravenosa, meloxicam (0,2 mg/kg) (Maxican® 0,2%) e cefalotina (30

mg/kg) (Cefalotina Vitalis®), imediatamente antes da realização do protocolo experimental.

As cadelas foram distribuídas em dois grupos distintos, constituídos de 10 animais cada denominados Grupo Dexmedetomidina (GD) e Grupo Dexmedetomidina-Midazolam (GDM).

4.3 Protocolo Experimental

A medicação pré-anestésica (MPA) foi realizada mediante a administração subcutânea (SC) de atropina na dose de 0,044 mg/kg (Pasmodex - ISOFARMA Industrial Farmacêutica Ltda., Eusébio, CE, Brasil). Após 15 minutos, foi administrado propofol (Diprivan - ZENECA Farmacêutica do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil), por meio de cateter inserido na veia cefálica, em dose suficiente para intubação orotraqueal (7,3 ± 1,75 mg/kg), a qual foi realizada com sonda de Magill de diâmetro adequado ao porte do paciente. Iniciou-se a manutenção anestésica com isofluorano (Isoforine – CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) diluído em 100% de oxigênio (44 mL/kg/min) em concentração suficiente para manutenção do paciente em plano três do estágio III de anestesia segundo Guedel.

Após estabilização, administrou-se nos animais do GD, dexmedetomidina (Precedex - HOSPIRA Inc, Rocky Mount, North Carolina, EUA) na dose de 2 µg/kg diluída em 1 mL/kg de solução de NaCl 0,9%, por via intravenosa, durante um período de cinco minutos. Na sequência, procedeu-se a infusão do alfa-2 agonista na dose de 2 µg/kg/h, diluída em NaCl 0,9% em taxa de 10 mL/kg/h, administrado por meio de bomba de infusão (Infusion Pump 680T® - Samtronic). Para os animais do GDM foi acrescido, ao mesmo protocolo, midazolam (Dormire – CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg (*bolus*) e taxa de 0,2 mg/kg/h (infusão).

Após antissepsia da região abdominal, foi iniciada a OSH imediatamente após o *bolus* de dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM). As cadelas permaneceram posicionadas em decúbito dorsal, sobre colchão térmico ativo durante todo o período experimental, mantendo-se a temperatura corporal entre 37° e 38°C (Figura 1).

Figura 1 - Imagem fotográfica do posicionamento de animal submetido a anestesia balanceada em circuito anestésico com reinalação parcial dos gases.

4.4 Avaliação Cardiorrespiratória

A avaliação das variáveis de interesse foi realizada imediatamente antes do *bolus* de dexmedetomina (GD) ou dexmedetomidina-midazolam (GDM) em M0. Sequencialmente, foram realizadas quatro mensurações em intervalos de 10 minutos (M1 a M4).

4.4.1 Frequência Cardíaca (FC)

Aferida em batimentos por minuto (bpm), mediante eletrocardiógrafo multicanal (CardioCare 2000® - Bionet), ajustado para mensurações em DII e calculadas a partir do intervalo R-R.

4.4.2 Pressões Arteriais Sistólica e Diastólica (PAS e PAD)

Aferidas em triplicata, através do método oscilométrico, utilizando-se o medidor veterinário portátil de pressão arterial não invasivo (DL110 - DeltaMap®), cujo manguito foi posicionado no membro torácico direito (Figura 2).

Figura 2 - Imagem fotográfica do posicionamento do manguito para aferição da pressão arterial com monitor oscilométrico portátil (DeltaMap®).

4.4.3 Pressão Arterial Média (PAM)

Obtida indiretamente por meio de cálculo matemático, após aferição das pressões arteriais sistólica e diastólica, obedecendo a equação abaixo:

$$\mathbf{PAM = PAD + \frac{(PAS - PAD)}{3}}$$

onde: PAM = Pressão Arterial Média; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica (Fonte: NORA; GROBOCOPATEL, 1996).

4.4.4 Saturação da Oxihemoglobina (SpO_2)

A variável foi registrada continuamente em %, por meio de monitor multiparamétrico (Monitor Vita 400 ® - AlfaMed), cujo emissor/sensor foi posicionado na língua do animal.

4.4.5 Frequência Respiratória (f)

A variável foi registrada em movimentos por minuto (mpm), por meio da contagem de movimentos respiratórios, observando-se o balão reservatório do circuito de anestesia.

4.4.6 Eletrocardiografia (ECG)

O traçado foi obtido por meio de eletrocardiógrafo (CardioCare 2000® - Bionet), observando-se a amplitude e duração da onda P, em milivolts (mV) e milisegundos (ms) respectivamente, o intervalo P-R (ms), amplitude da onda R (mV), duração do complexo QRS (ms), intervalo Q-T (ms) e a ocorrência de batimentos cardíacos de origem não sinusal. Para tanto, a leitura foi realizada utilizando-se a derivação DII.

4.5 Avaliação da Recuperação

4.5.1 Avaliação dos Tempos e Qualidade da Recuperação

Foram mensurados e analisados tempo entre o término da anestesia inalatória e os seguintes eventos: extubação (TE), restabelecimento espontâneo da posição esternal (PE) e posição quadrupedal (PQ) (Figura 3). A qualidade da recuperação foi avaliada conforme escala abaixo, utilizada por Borges e colaboradores (2008) de acordo com o esquema a seguir:

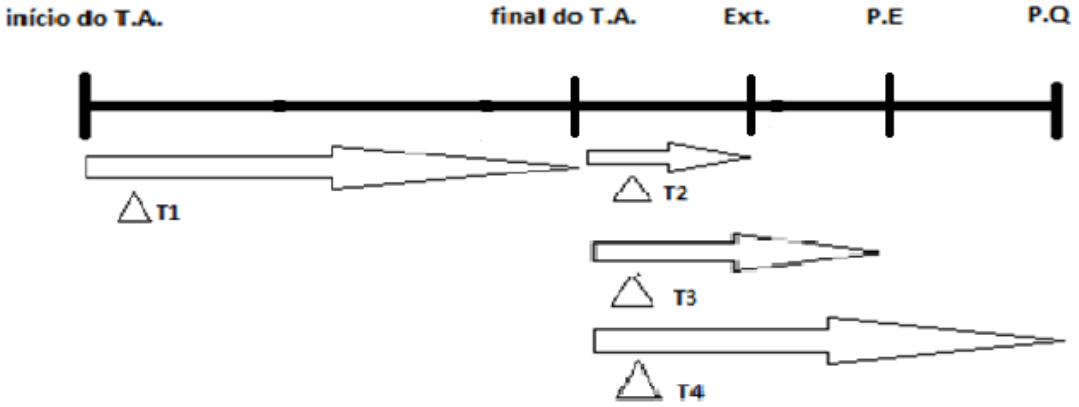
1. Excelente: quando o animal levanta-se após a primeira tentativa, e não se observa ataxia e excitação;
2. Boa: quando o animal levanta-se após uma ou duas tentativas, com pouca ataxia mas sem excitação;

3. Satisfatória: quando o animal levanta-se após uma a três tentativas, há ataxia prolongada, mas sem excitação;

4. Moderada: quando há múltiplas tentativas para levantar-se, há ataxia significativa e pouca excitação;

5. Ruim: se há múltiplas tentativas para levantar com evidente excitação.

Figura 3 - Esquema da avaliação dos tempos de recuperação dos animais submetidos à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



onde: T.A. = tempo anestésico; Ext. = tempo para extubação; P.E. = tempo para posição external: P.Q. = tempo para posição quadrupedal; Δt1 = Final do T.A - Início do T.A; Δt2 = Ext. – Final do T.A.; Δt3 = P.E. - Final do T.A.; Δt4 = P.Q. - Final do T.A.

4.5.2. Temperatura Corporal (T°C)

Foi mensurada em graus Celsius, imediatamente após a extubação orotraqueal por meio de termômetro digital posicionado na ampola retal do paciente.

4.6 Consumo de Isofluorano

Foi registrado o consumo de isofluorano, em mililitros, de cada animal, ao término da anestesia inalatória.

4.7 Análise Estatística

Os dados foram submetidos à análise estatística, sendo inicialmente realizada a comparação dos momentos dentro de cada grupo por meio da análise de variância com um único fator (one-way ANOVA) seguido do teste de comparações múltiplas (*post-hoc test*) de Tukey. O teste t-Student para amostras independentes foi utilizado para comparação dos valores médios entre grupos em cada momento. Para avaliação da qualidade da recuperação anestésica, temperatura corpórea e consumo do isofluorano foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas significativas quando $p<0,05$ para a variável tempo.

5. RESULTADOS

Para melhor visibilização dos resultados, os valores médios, os desvios padrão e o p-value estão representados em forma tabular. As médias foram arredondadas segundo regra matemática tradicional.

Os gráficos apresentados foram gerados com base no cálculo da média aritmética das variáveis numéricas colhidas.

5.1 Frequência Cardíaca (FC)

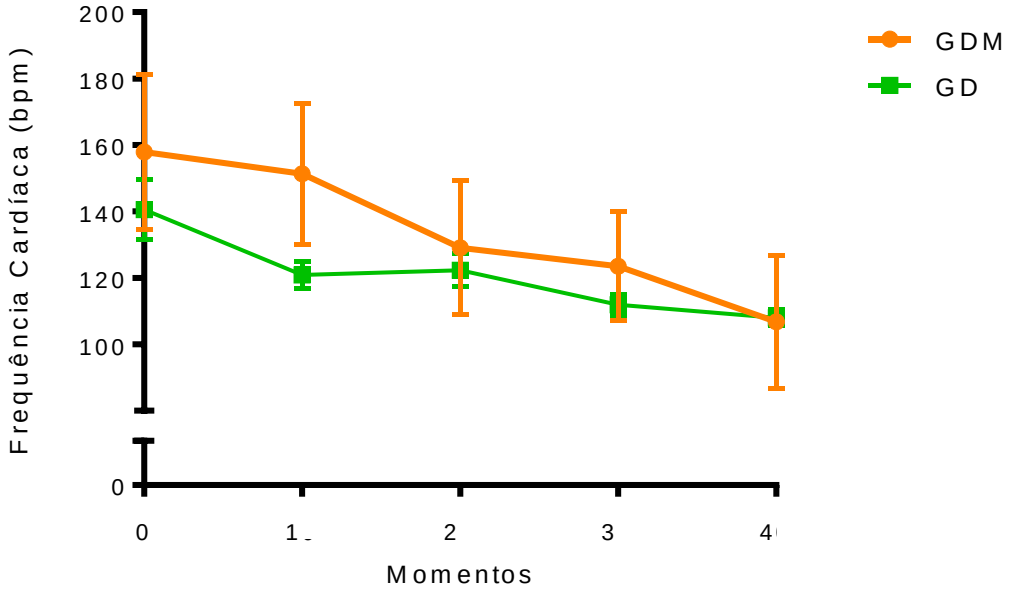
Em M1, o GDM apresentou valores significativamente maiores que o GD. Na análise entre momentos o GDM apresentou redução das médias iniciais em M2 até o final do período experimental e no GD houve redução a partir de M1 (Tabela 1 e Figura 4).

Tabela 1 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da FC (bpm) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	153,0±29,83^{a}	144,0±15,78^{Aa}	122,0±14,76^{b}	118,0±19,89^{bc}	111,0±16,63^{bcd}	<0,0001
GD	148,9±23,31^{a}	124,4±12,57^{Bb}	120,0±13,33^{c}	110,0±13,33^{bcd}	107,8±9,163^{bcde}	<0,0001
p-value	0,7360	0,0066	0,7541	0,3047	0,6006	

Médias seguidas por letras maiúsculas, nas colunas, demonstram diferença estatística significativa entre grupos (p<0,05). Médias seguidas por letras minúsculas, nas linhas, demonstram diferença estatística significativa entre momentos (p<0,05).

Figura 4 – Variação da FC (bpm), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



5.2 Pressão Arterial Média (PAM)

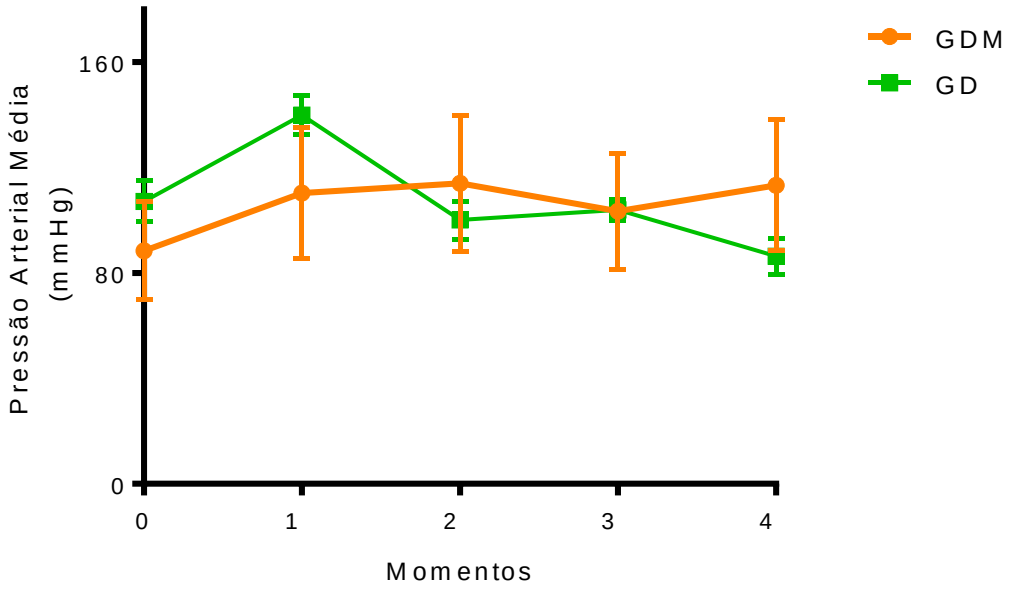
A análise do parâmetro PAM identificou alteração significativa entre os grupos nos momentos M1 e M4. Na análise entre momentos apena o grupo GD apresentou aumento das médias em M1 em relação aos demais momentos (Tabela 2 e Figura 5).

Tabela 2 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da PAM (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	88,40±18,59	110,3±24,73^{A}	114,0±25,71	103,4±22,06	113,3±24,81^{A}	0,0994
GD	107,2±24,69^{a}	139,9±23,66^{Bb}	100,1±22,70^{a}	104,0±12,75^{a}	86,40±21,43^{Ba}	<0,0001
p-value	0,0691	0,0136	0,2162	0,9415	0,0183	

Médias seguidas por letras maiúsculas, nas colunas, demonstram diferença estatística significativa entre grupos (p<0,05). Médias seguidas por letras minúsculas, nas linhas, demonstram diferença estatística significativa entre momentos (p<0,05).

Figura 5 – Variação da PAM (mmHg), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



5.3 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

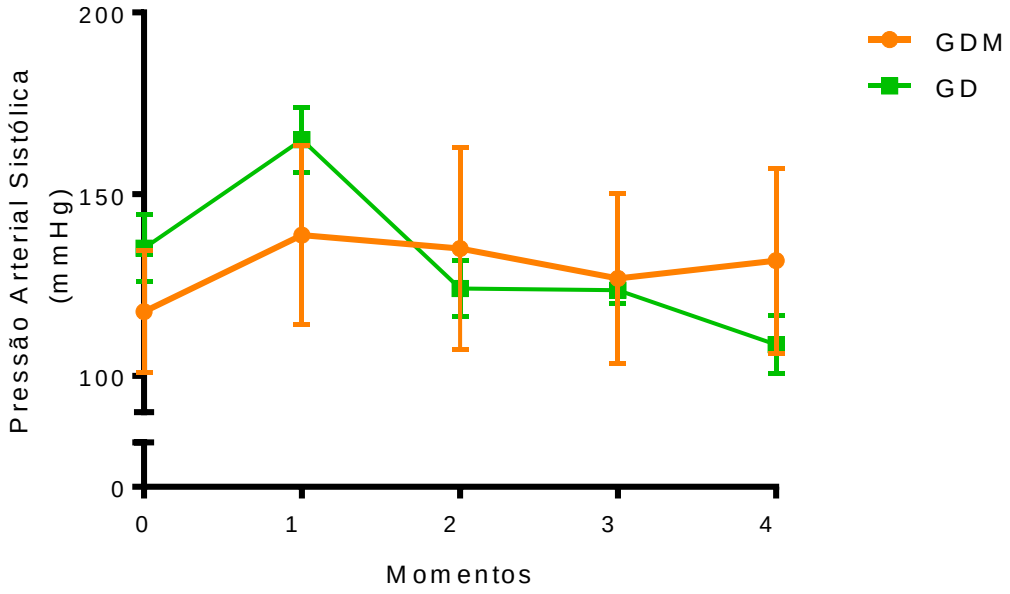
O GD apresentou maiores médias em M1. No grupo GD houve aumento das médias iniciais em M1 (Tabela 3 e Figura 6).

Tabela 3 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da PAS (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	117,7±16,9	138,8±24,7[A]	135,1±27,9	126,8±23,4	131,7±25,5	0,3386
GD	135,2±29,2[a]	165,0±28,4[Bb]	124,1±24,4[a]	123,6±11,4[a]	108,6±25,4[a]	0,0001
p-value	0,1179	0,0412	0,3599	0,7024	0,0573	

Médias seguidas por letras maiúsculas, nas colunas, demonstram diferença estatística significativa entre grupos (p<0,05). Médias seguidas por letras minúsculas, nas linhas, demonstram diferença estatística significativa entre momentos (p<0,05).

Figura 6 – Variação da PAS (mmHg), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



5.4 Pressão Arterial Diastólica (PAD)

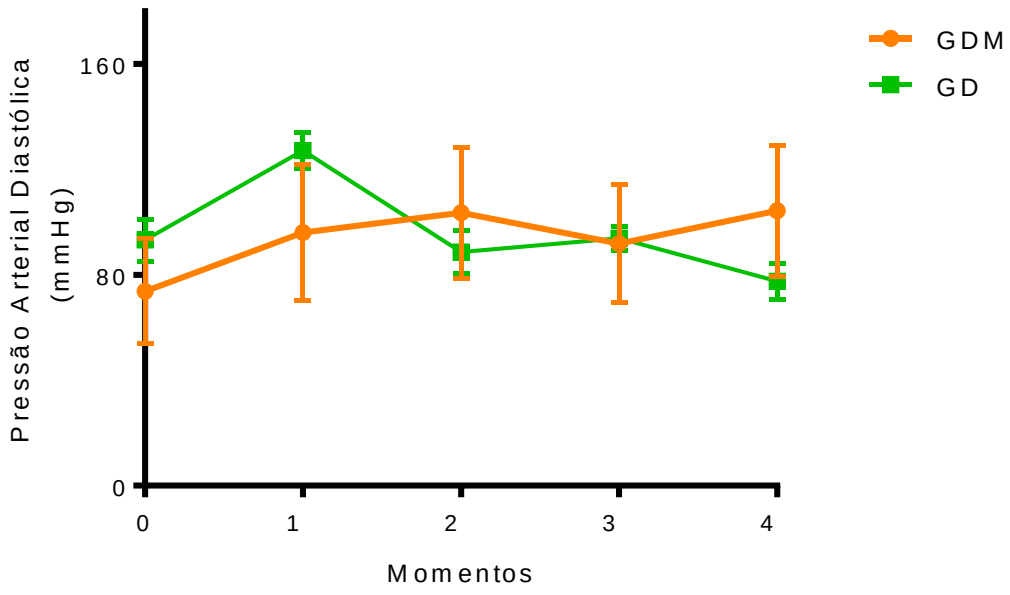
O grupo GD registrou maiores médias que o GDM em M1 e menores em M4. Entre momentos, houve variação para o GD o qual denotou aumento dos valores em M1 comparado aos demais momentos (Tabela 4 e Figura 7).

Tabela 4 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da PAD (mmHg) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	73,80±19,97	96,10±25,73^{A}	103,6±24,86	91,80±22,35	101,2±23,93^{A}	0,0528
GD	93,20±25,04^{a}	127,2±21,82^{Bb}	88,7±25,40^{a}	93,90±14,0^{a}	77,60±21,51^{Ba}	0,0002
p-value	0,0714	0,0092	0,2015	0,8041	0,0323	

Médias seguidas por letras maiúsculas, nas colunas, demonstram diferença estatística significativa entre grupos (p<0,05). Médias seguidas por letras minúsculas, nas linhas, demonstram diferença estatística significativa entre momentos (p<0,05).

Figura 7 – Variação da PAD (mmHg), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



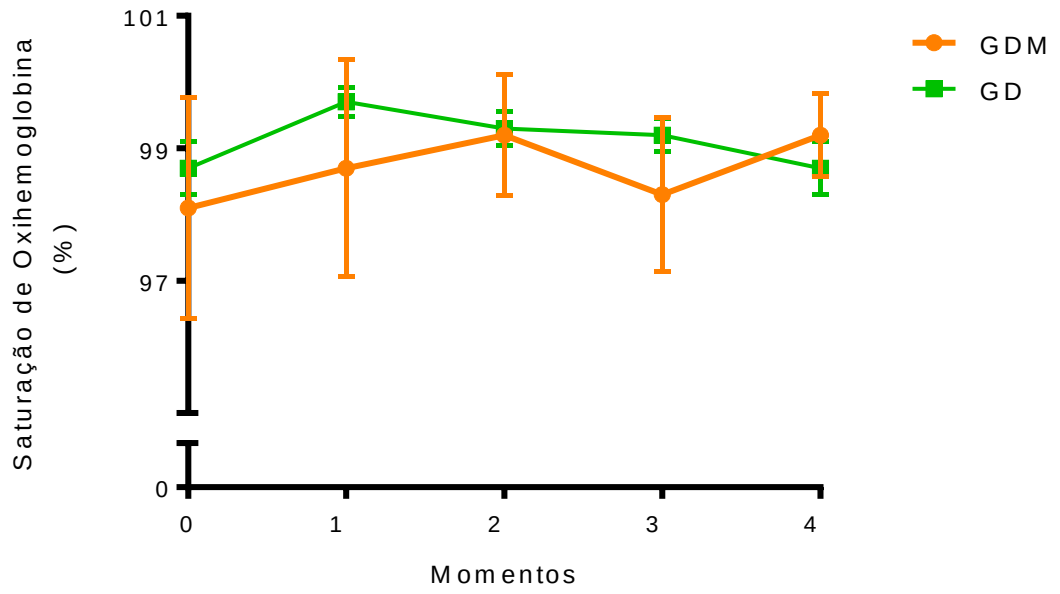
5.5 Saturação da Oxihemoglobina (SpO_2)

Com relação a SpO_2, não houve diferença significativa entre os grupos, nem entre momentos dentro do grupo (Tabela 5 e Figura 8).

Tabela 5 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da SpO_2 (%) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	98,10±1,663	98,70±1,636	99,20±0,919	98,30±1,160	99,20±0,633	0,1941
GD	98,70±1,252	99,70±0,675	99,30±0,823	99,20±0,7888	98,70±1,252	0,1338
p-value	0,3741	0,0909	0,8006	0,0575	0,3979	

Figura 8 – Variação da SpO_2 (%), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



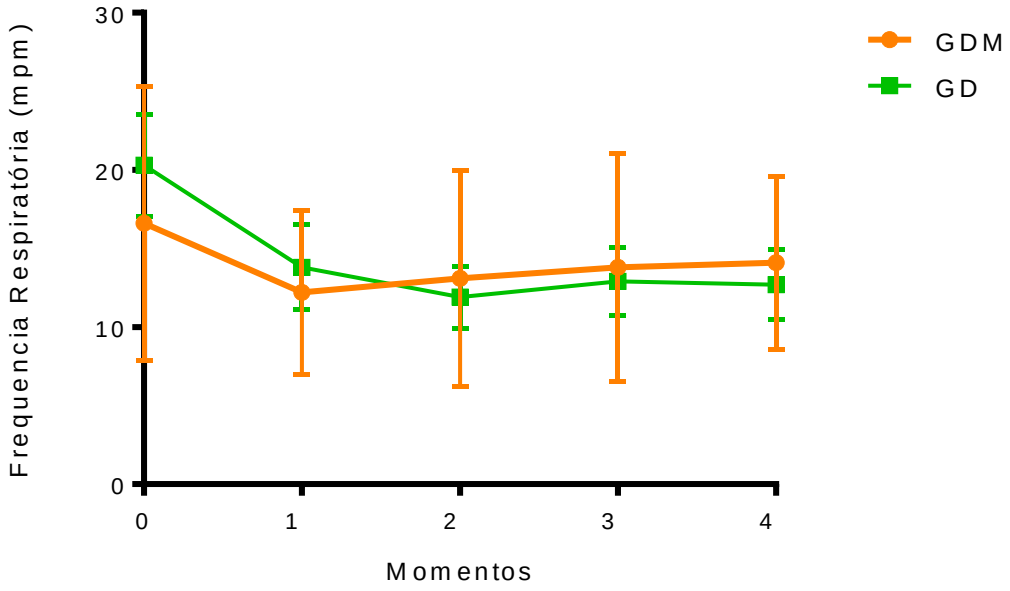
5.6 Frequência Respiratória (*f*)

Não foram observadas diferenças significativas para a frequência respiratória entre grupos ou entre momentos (Tabela 6 e Figura 9).

Tabela 6 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da *f* (mpm) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	16,60±8,75	12,20±5,20	13,10±6,89	13,80±7,27	14,10±5,51	0,6791
GD	20,30±10,26	13,80±8,56	11,90±6,30	12,90±6,79	12,70±7,030	0,1352
p-value	0,3970	0,6196	0,6891	0,7781	0,6259	

Figura 9 – Variação da *f* (mpm), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



5.7 Variáveis Eletrocardiográficas

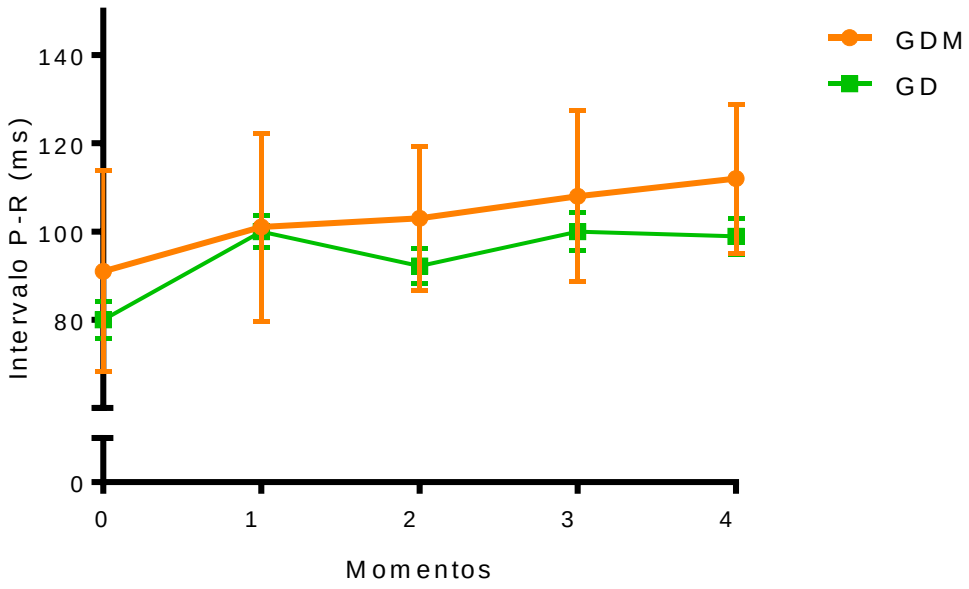
Observou-se diferença significativa (p<0,05) apenas na duração do intervalo P-R (ms) no grupo GD no qual os momentos M1, M3 e M4 foram maiores em relação ao M0. Esta variável não apresentou variação entre grupos (Tabela 8 e Figura 11).

Tabela 7 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da duração do intervalo P-R (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	M0	M1	M2	M3	M4	p-value
GDM	91±22,83	101±21,32	103±16,36	108±19,32	112±16,87	0,1736
GD	80±13,33[a]	100±11,55[b]	92,20±12,27[ab]	100±13,33[b]	98,9±12,86[b]	0,0034
p-value	0,2048	0,8977	0,1123	0,2954	0,0665	

Médias seguidas por letras minúsculas, nas linhas, demonstram diferença estatística significativa entre momentos (p<0,05).

Figura 10 - Variação da duração do intervalo P-R (ms) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



As demais variáveis eletrocardiográficas como duração e amplitude da onda P, duração de QRS e intervalo Q-T, além da amplitude da onda R, não apresentaram alteração estatística significativa (p>0,05) dentro ou entre os grupos estabelecido (Tabela 8, Figuras 11 a 15).

Tabela 8 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) da duração e amplitude da onda P (mV), duração de QRS (ms), amplitude da onda R (mV) e duração do intervalo Q-T (md) em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

Variáveis		M0	M1	M2	M3	M4	p-value
P (ms)	GDM	41,00±8,75	43,00±6,74	42,00±7,88	42,0±16,80	42,50±15,80	0,9971
	GD	40,00±0,0	40,00±0,0	40,00±0,0	40,00±0,0	40,00±0,0	1
	p-value	0,7222	0,1769	0,4331	0,7120	0,6241	_
P (mV)	GDM	0,280±0,12	0,265±0,11	0,270±0,11	0,265±0,11	0,260±0,11	0,9953
	GD	0,230±0,05	0,205±0,04	0,205±0,02	0,220±0,04	0,215±0,03	0,5194
	p-value	0,2242	0,1069	0,0772	0,2266	0,2128	_
QRS (ms)	GDM	52,00±9,18	52,00±9,18	53,00±9,49	52,00±9,18	52,00±9,18	0,9989
	GD	51,10±5,67	52,20±6,29	52,20±6,29	52,20±6,29	52,20±6,29	0,9923
	p-value	0,7951	0,9553	0,8266	0,9553	0,9553	_
R (mV)	GDM	1,155±0,36	1,320±0,35	1,230±0,38	1,210±0,53	1,190±0,52	0,9357
	GD	0,844±0,34	1,100±0,49	0,98±0,42	1,017±0,40	0,8890±0,30	0,6163
	p-value	0,0607	0,2646	0,1732	0,3670	0,1316	_
Q-T (ms)	GDM	200,0±27,08	205,0±16,5	219,0±17,9	216,0±20,1	217,0±18,89	0,1704
	GD	208,9±9,94	215,6±14,23	220,0±14,41	222,2±13,97	220±11,55	0,1694
	p-value	0,3422	0,1413	0,8914	0,4337	0,6733	_

Figura 11 – Variação da duração da onda P (ms), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

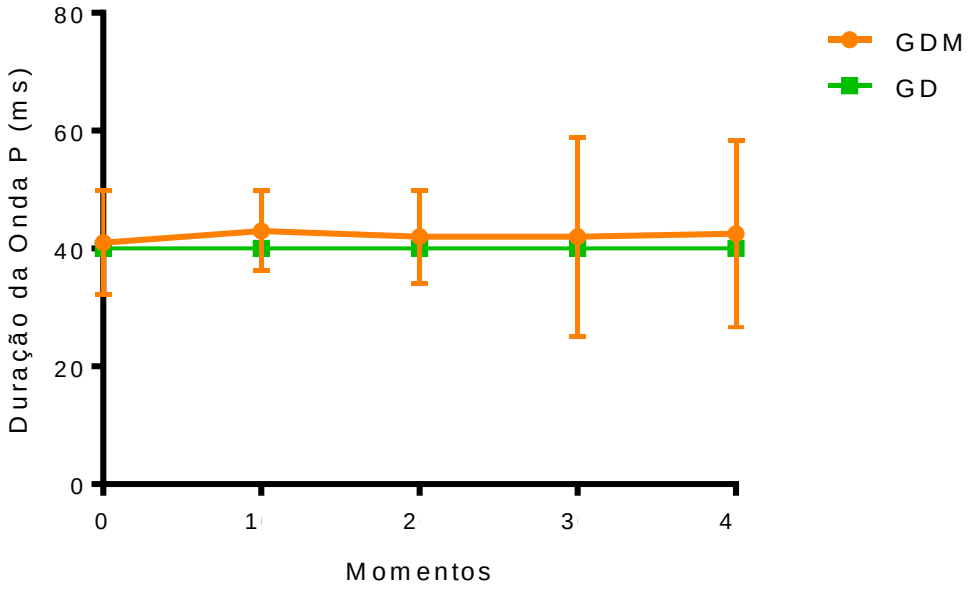


Figura 12 – Variação da amplitude da onda P (mV), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

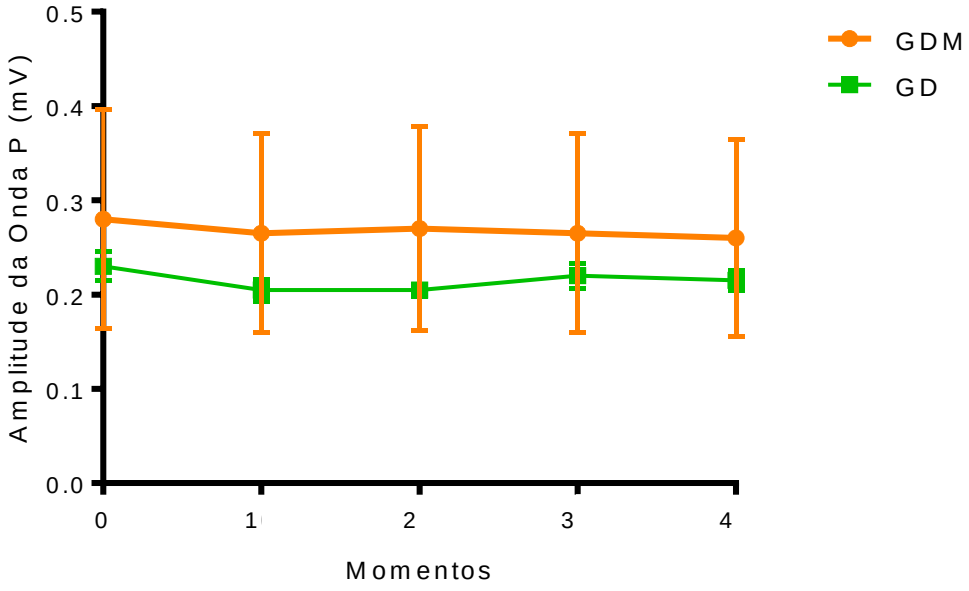


Figura 13 – Variação da duração de QRS (ms), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

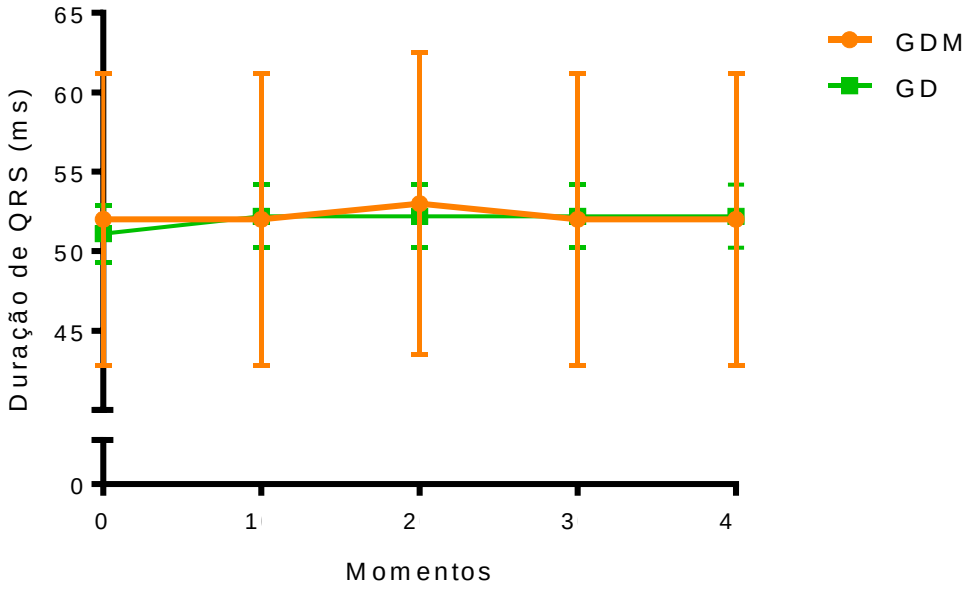


Figura 14 – Variação da amplitude da onda R (mV), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

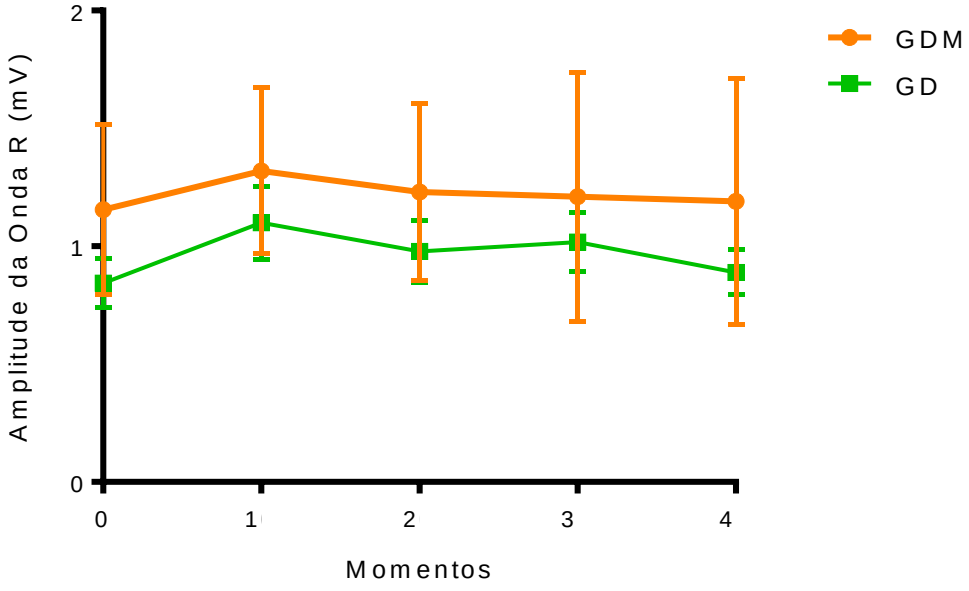
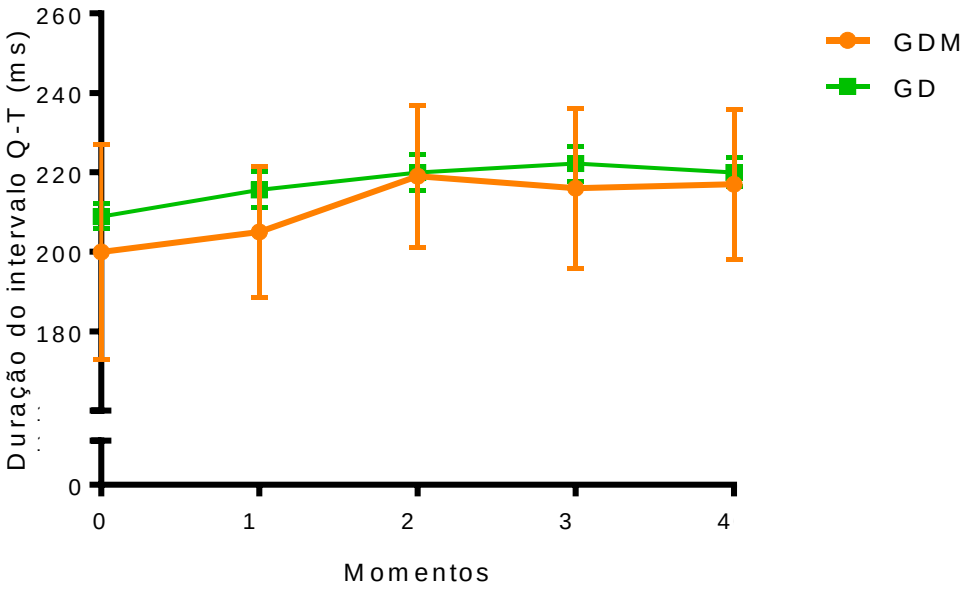


Figura 15 – Variação da duração do intervalo Q-T (ms), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



Quanto as alterações de ritmo apenas um animal do GDM desenvolveu BAV de 1° grau a partir de M0, sendo então monitorado por um período maior que o do protocolo experimental, até o momento em que a alteração deixou de ser observada, 10 minutos após M4.

5.8 Recuperação Anestésica

O tempo anestésico variou, em média, menos de um minuto entre os grupos (GDM 57min. 24s e GD 58min. 6s), entretanto os tempos de extubação, posição esternal e quadrupedal variaram apenas em segundos entre os grupos (Tabela 9 e 10 e Figura 16).

Tabela 9 – Variação dos intervalos de tempo das variáveis tempo anestésico (Δt1), tempo para extubação (Δt2), tempo para posição esternal (Δt3) e tempo para posição quadrupedal (Δt4) dos animais submetido a anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) e dexmedetomidina associada ao midazolam (GDM), para realização de OSH. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

GDM	GD
ΔT1= 57 min 24 seg	ΔT1= 58 min 6 seg
ΔT2= 7 min 30 seg	ΔT2= 7 min 20 seg
ΔT3= 14 min 30 seg	ΔT3= 14 min 47 seg
ΔT4= 23 min 18 seg	ΔT4= 24 min 40 seg

Figura 16 – Evolução dos intervalos de tempo das variáveis tempo anestésico (Δt1), tempo para extubação (Δt2), tempo para posição esternal (Δt3) e tempo para posição quadrupedal (Δt4), em cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

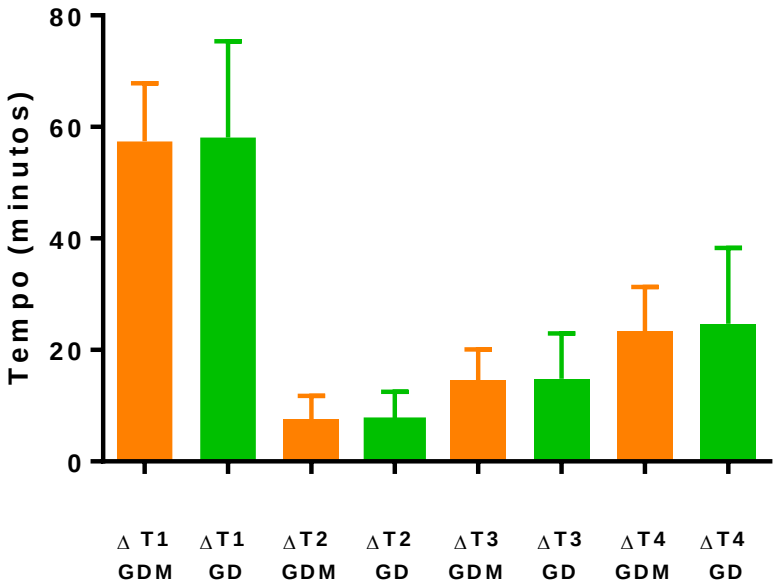


Tabela 10 – Valores médios ($\bar{x}$) e desvios-padrão (±σ) do tempo anestésico (Δt1), extubação (Δt2), posição esternal (Δt3) e posição quadrupedal (Δt4) de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

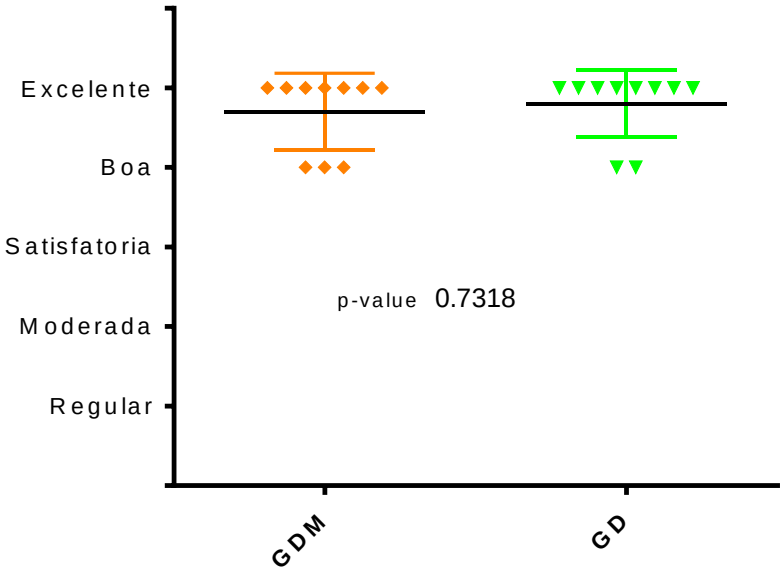
	Δt1	Δt2	Δt3	Δt4
GDM	57,40±10,45	7,50±4,249	14,50±5,583	23,30±7,973
GD	58,10±17,29	7,3±5,208	14,80±8,176	24,70±13,57
p-value	0,9140	0,9261	0,9247	0,7817

Quanto à qualidade no despertar, os animais de ambos os grupos se comportaram de maneira semelhante. No GDM, sete animais foram classificados com excelente e três com boa recuperação. Para os animais do GD, oito foram considerados excelentes e dois apresentaram boa qualidade de recuperação, segundo escala utilizada por Borges e colaboradores (2008) (Tabela 11 e Figura 17).

Tabela 11 - Valores referentes a classificação da qualidade ao despertar de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

	Ruim	**Moderada**	**Satisfatória**	**Boa**	**Excelente**
GDM	0	0	0	3	7
GD	0	0	0	2	8

Figura 17 - Classificação da qualidade da recuperação anestésica de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.



A avaliação da temperatura corpórea das pacientes durante o período de recuperação anestésica, aferida no momento entre a extubação e seu posicionamento em decúbito esternal, revelou que ambos os grupos mantiveram a variável em níveis fisiológicos (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores individuais, mediana (Me) e semi intervalo interquartil (S-IQR) da temperatura corpórea (C°) no período de recuperação anestésica de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

GDM		**GD**	
Animal	Temperatura (C°)	Animal	Temperatura (C°)
I	37,7	I	37,8
II	38,2	II	36
III	38,6	III	38,3
IV	37,4	IV	38,2
V	38,4	V	38,6
VI	39,3	VI	38,5
VII	38,5	VII	37,6
VII	38,3	VII	38,1
IX	38,2	IX	37,9
X	38,3	X	37,9
(Me ± S-IQR)	38,3± 0,2	(Me ± S-IQR)	38 ± 0,3

Não foram observadas intercorrências pós-anestésicas imediatas relacionadas aos fármacos testados em ambos os grupos, tais como bradicardia, hipotensão, tremores ou ataxia.

5.9 Consumo de Isofluorano

O volume de isofluorano utilizado durante o período anestésico variou, em média, 0,23 mililitro por quilograma entre os grupos conforme tabela abaixo (Tabela 13).

Tabela 13 – Valores individuais, mediana (Me) e semi intervalo interquartil (S-IQR) do consumo de halogenado (mL/m^2) de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

GDM		**GD**	
Animal	Volume Isofluorano (mL/Kg)	Animal	Volume Isofluorano (mL/Kg)
I	0,44	I	0,26
II	0,24	II	1,08
III	1,00	III	0,44
IV	0,17	IV	1,00
V	0,41	V	0,31
VI	0,85	VI	1,19
VII	0,46	VII	0,48
VII	0,42	VII	0,83
IX	1,13	IX	0,55
X	0,50	X	0,81
(Me ± S-IQR)	0,45 ± 0,26	(Me ± S-IQR)	0,68 ± 0,31

6. DISCUSSÃO

No que se refere ao protocolo experimental, optou-se por pré-medicar os animais com atropina, em virtude da bradicardia constatada em algumas cadelas após o *bolus* de dexmedetomidina, durante a fase experimental piloto. Estudos referem efeito importante da dexmedetomidina na depressão da função sinusal e condução atrioventricular (HATSCHBACH *et al*., 2005; BARBOSA *et al*., 2007; FLÔRES *et al*, 2008; BERBIGIER, 2012; ERGUL *et al*., 2015) e ressaltam que este efeito pode ser abolido pela atropina (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005). Dentro desse conceito, adotou-se a administração subcutânea, evitando-se o pico de taquicardia comumente observado com administração intravenosa deste anticolinérgico. De fato, após tal conduta, com exceção de um animal, não foram observados eventos de bradicardia ou bloqueios atrioventriculares, os quais poderiam comprometer o débito cardíaco e a oxigenação tecidual (HASKINS, 2001; GOODWIN, 2002).

Complementarmente, optou-se por administrar a dexmedetomidina isolada ou associada ao midazolam após a indução anestésica. Tal conduta baseou-se no objetivo de avaliar os efeitos do alfa-2 agonista associado ou não ao benzodiazepínico durante a anestesia com isofluorano, buscando-se, desta forma, estudar o protocolo de anestesia balanceada na modalidade anestesia parcial intravenosa (ILKIW 1999; DUKE, 2013). Destarte, com base nos resultados observados nos diferentes parâmetros e seus momentos, podem-se tecer alguns comentários relevantes.

A FC foi reduzida, em ambos os grupos ao longo do período experimental, porém, no grupo GDM essa redução foi mais tênue, quando comparado ao GD. Aos dez minutos após o *bolus* de dexmedetomidina houve redução significativa da variável em comparação ao grupo tratado com dexmedetomidina e midazolam. Em geral, os efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema cardiovascular canino incluem redução da frequência cardíaca e aumento inicial da resistência vascular sistêmica (BRAZ *et al.*, 2008). Desta forma, sugere-se que midazolam tenha amenizado os efeitos da dexmedetomidina sobre o automatismo cardíaco, uma vez que os benzodiazepínicos atuam suprimindo os efeitos simpáticos em decorrência da diminuição dos níveis circulantes de catecolaminas (HUFFMAN; STERN, 2003).

Tais achados estão de acordo com Nascimento e colaboradores (2007) que observaram, em humanos, estabilização dos parâmetros cardiovasculares no grupo em que o midazolam foi associado à clonidina. Em adição, Hatschbach e colaboradores (2006) demostraram que a associação de benzodiazepínicos com a dexmedetomidina promoveu estabilidade cardíaca em cães, após pré tratamento com atropina, além de sinergismo na sedação e no miorrelaxamento.

No que se refere ao efeito dos fármacos sobre as pressões arteriais, observou-se no GD aumento dos valores imediatamente após a administração de dexmedetomidina, momento em que as médias foram maiores em relação ao grupo GDM. No momento final de avaliação, a PA denotou comportamento inverso, obtendo-se menores valores no grupo tratado só com o alfa-2 agonista. Tal achado refere-se ao típico comportamento bifásico das PAM, PAS e PAD descritos por Gertler e colaboradores (2001) e Bagatini e colaboradores (2002) em que o efeito hipertensor é causado pela ação da dexmedetomidina sobre os receptores alfa-2 pós-sinápticos e o efeito hipotensor pela ação simpatolítica no SNC, além da redução da ligação da noradrenalina nos receptores alfa 1.

Dentro desse conceito, pode-se afirmar que o midazolam atenuou os efeitos pressóricos inerentes à dexmedetomidina por supressão das vias catecolaminérgicas, corroborando os achados relativos à FC. Em cães, o uso de dexmedetomidina isolada resultou em aumento inicial da pressão arterial seguido por redução, todavia, quando associada ao midazolam e ao fentanil a variável denotou redução contínua ao longo do estudo (AHMAD *et al.*, 2013). Complementarmente, Hatschbach e colaboradores (2006) observaram no grupo tratado com dexmedetomidina valores de pressão arterial mais elevados comparado ao uso de dexmedetomidina e midazolam.

Em voluntários humanos saudáveis, a infusão de doses crescentes de midazolam, comparada à de dexmedetomidina, resultou em estabilidade hemodinâmica, com manutenção da frequência cardíaca e da pressão arterial. Em contrapartida, o alfa-2 agonista determinou redução dose dependente da pressão arterial (FRÖLICH *et al.*, 2011). Outros autores referem estabilidade hemodinâmica com o uso do midazolam, o qual preserva a maioria dos parâmetros cardiovasculares, incluindo as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, referindo-se apenas redução da resistência vascular

periférica, pelo relaxamento da musculatura vascular (HASKINS, 2001; HUFFMAN; STERN, 2003; FANTONI, CORTOPASSI, 2009; LEMKE, 2013).

Não obstante, vale ressaltar que nenhum dos protocolos resultaram em hipotensão, a qual poderia comprometer a perfusão tecidual. Sendo assim, a análise dos resultados permite inferir que a infusão contínua de dexmedetomidina associada ou não ao midazolam e precedida de atropina impediu os efeitos vasodilatadores típicos da anestesia com isofluorano, contribuindo para estabilidade da pressão arterial em todas as cadelas. Outros autores referem estabilidade hemodinâmica com o uso da dexmedetomidina associada ao midazolam, à atropina, ou à ambos (KUUSELA *et al*., 2002; HATSCHBACH *et al*., 2005; HATSCHBACH *et al*., 2006; SILVA *et al*., 2010).

A oximetria de pulso representa um método não invasivo, de alta acurácia, que permite monitoramento contínuo com rápida resposta às alterações da saturação de oxigênio, antecipando episódios hipoxêmicos (PIRES *et al*., 2011). Desta forma, ao se avaliar as médias de SpO_2, pode-se afirmar que as cadelas, com ambos os protocolos, permaneceram com bons níveis de oxigenação tecidual. Os valores de f permaneceram, igualmente, sem alterações significativas e dentro do intervalo fisiológico para a espécie, em ambos os grupos (REDONDO *et al*., 2007).

A estabilidade da f corrobora os valores de SpO_2 e descarta possíveis eventos hipoxêmicos durante a anestesia. Lin e colaboradores (2008) apresentaram resultados semelhantes aos deste estudo, durante anestesia com isofluorano em cães, nos quais a infusão de dexmedetomidina não resultou em déficits nos níveis de SpO_2 ou prejuízos para a função respiratória. Na mesma espécie, utilizando-se taxa de infusão de dexmedetomidina de 0,3 µg/kg/h durante anestesia com isofluorano, Pascoe (2015) constatou, similarmente, efeitos mínimos sobre a respiração dos animais.

Quanto aos resultados obtidos com a eletrocardiografia, somente um animal durante todo o estudo apresentou alteração na condutibilidade cardíaca, decorrente de um bloqueio atrioventricular de 1º grau. Tal achado deveu-se, possivelmente, a uma maior sensibilidade do paciente a associação dexmedetomidina-midazolam, visto que não foram encontradas alterações relevantes na avaliação eletrocardiográfica prévia.

Em relação à condução elétrica atrioventricular, indicado pelo intervalo P-R (ms), foram constatadas alterações nos animais do grupo GD, no qual houve aumento da variável após a administração de dexmedetomidina. É válido salientar que esta variável eletrocardiográfica se comporta de maneira inversamente proporcional à FC (TILLEY, 1992a). Desta forma, tal resultado seria consequência de mecanismo compensatório à redução da FC apresentada neste grupo. Apesar desta variação ter sido significativa, as médias mantiveram-se dentro da faixa considerada normal para a espécie (TILLEY, 1992b; GOODWIN, 2002).

Sobre a condução elétrica atrial, representada pela duração e amplitude da onda P (ms e mV), não foram observadas alterações significativas entre grupos ou entre momentos, mantendo-se as médias dentro dos limites de normalidade (GOODWIN, 2002; MARTIN, 2010; FILIPPI, 2011). Tais achados estão de acordo com os obtidos por Uilenreef e colaboradores (2008) que não reportaram retardo da condução elétrica atrial em cães tratados com dexmedetomidina.

O complexo QRS, que representa eletricamente a despolarização ventricular, não denotou variação neste ensaio, descaracterizando, desta forma, aumento no tempo da condução elétrica nos ventrículos (TILLEY, 1992a; GOODWIN, 2002; FILIPPI, 2011). Assim sendo, descarta-se a ausência dos fármacos na musculatura cardíaca inferior em ambos os protocolos testados.

A amplitude da onda R (mV), que traduz e quantifica a intensidade do impulso elétrico necessário para a despolarização ventricular (TILLEY, 1992a; GOODWIN, 2002), não apresentou variações significativas entre GDM e GD, constatando-se comportamento semelhante nos grupos avaliados. Resultados semelhantes foram relatados por Lin e colaboradores (2008) em cães anestesiados com infusão contínua de dexmedetomidina, propofol e isofluorano.

O intervalo Q-T apresentou-se estável em ambos os tratamentos, fato que sugere estabilidade da condução elétrica nas fibras de Purkinje com o uso do alfa-2 agonista isolado ou associado ao benzodiazepínico, achado que corrobora aqueles observados por de Lin e colaboradores (2008) e Uilenreef e colaboradores (2008).

Considerando-se à análise da recuperação anestésica, não houve variação com base nos tratamentos, de modo que nenhum animal deste ensaio apresentou classificação satisfatória, regular ou ruim, evidenciando-se, desta maneira, o emprego promissor dos protocolos propostos.

Os resultados obtidos corroboram outros autores, os quais reportam que a administração de dexmedetomidina em *bolus* e infusão contínua (5 μg/kg e 1 μg/kg/h, respectivamente) produziu resultados favoráveis ao assegurar anestesia adequada, estabilidade hemodinâmica e boa recuperação anestésica, sem registro de episódios de dor significativa no pós-operatório (UILENREEF *et al*., 2008). Complementarmente, Valtolina e colaboradores (2009) referem que a infusão contínua de dexmedetomidina é tão efetiva quanto a infusão contínua de morfina, relativamente à habilidade analgésica pós-operatória.

A inclusão do midazolam no protocolo proposto não prolongou o tempo ou influiu negativamente na qualidade da recuperação dos animais. O primeiro relato da interação entre agonistas α-2 e benzodiazepínicos foi descrito por Salonen e colaboradores (1992), que avaliaram o reflexo de postura e o teste de labirinto em ratos, concluindo que a interação entre os agonistas α-2 e benzodiazepínicos ocorre por sinergismo e não por adição. Segundo Itamoto e colaboradores (2000), a causa precisa desta ação sinérgica ainda é desconhecida, embora suspeite-se de interação entre agonistas de receptores alfa-2 e gabaérgicos.

Os achados do ensaio em pauta estão de acordo com CASSU e colaboradores (2012) que referem comportamentos semelhantes ao associar o midazolam ao fentanil na espécie suína. Efeitos similares foram reportados em cães pré-tratados com atropina, dexmedetomidina e cetamina, nos quais a inclusão do midazolam determinou melhores respostas sobre a recuperação quando comparada à do diazepam (HATSCHBACH *et al*., 2006). Adicionalmente, vale salientar que, embora isento de variação estatística, houve redução da necessidade de isofluorano em 33,8% no grupo que recebeu o benzodiazepínico, considerando-se as diferenças entre as medianas de consumo para o GD (0,68±0,31 mL/kg) e para o GDM (0,45±0,25 mL/kg). Tais achados corroboram os de Seddighi e colaboradores (2011) que referem redução da concentração alveolar mínima do isofluorano com o aumento da concentração plasmática do midazolam,

havendo menor influência com taxas acima de 0,6 mg/kg/h, denotando-se, dessa forma, possível efeito teto do benzodiazepínico.

Murrel e Hellebrekers (2005) referem uma diminuição esperada da temperatura corporal associada ao uso de fármacos anestésicos que alteram os mecanismos centrais de termorregulação, ao mesmo tempo que proporcionam elevada perda de calor por vasodilatação periférica. A hipotermia, comum nos pacientes submetidos à sedação ou anestesia, é provocada por receptores presentes no hipotálamo, sabidamente deprimidos pelos agentes alfa-2 agonistas (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000), além da maior troca de calor, da diminuição da atividade muscular e do metabolismo. Nos animais incluídos neste ensaio experimental, a temperatura foi mantida dentro de valores fisiológicos normais (REDONDO *et al*., 2007), durante os procedimentos cirúrgicos e período de recuperação, devido ao uso transoperatório de colchão térmico ativo, o qual suprimiu a perda acentuada de calor.

7. CONCLUSÕES

Com a metodologia proposta e análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que:

1. O midazolam, quando associado à dexemedetomidina, proporciona maior estabilidade da frequência cardíaca e das pressões arteriais em relação à dexmedetomidina administrada isoladamente.
2. A infusão de dexmedetomidina isolada ou associada ao midazolam não interfere no ritmo cardíaco, em animais pré-atropinizados.
3. A infusão de dexmedetomidina isolada ou associada ao midazolam proporciona estabilidade cardiorrespiratória e qualidade adequada da recuperação anestésica.
4. A infusão de dexmedetomidina ou dexmedetomidina-midazolam é eficaz e viável para anestesia balanceada com isofluorano, em cirurgias de acesso abdominal, como a OSH.
5. A qualidade de recuperação anestésica foi praticamente semelhante com o uso da dexmedetomidina isolada ou associada ao midazolam.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; IBANCOVICHI, J. A.; CHAVEZ, J. R.; GUTIERREZ-BLANCO, E.; MORAN-MUÑOZ, R.; VICTORIA-MORA, J. M.; SANCHEZ-APARICIO, P. Lidocaine, Dexmedetomidine and Their Combination Reduce Isoflurane Minimum Alveolar Concentration in Dogs. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, e106620, 2014.

AGUIAR A. J., LUNA S. P. L., OLIVA V. N. L. S., EUGÊNIO F. R., CASTRO G. B. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.28, p. 220, 2001.

AGUIAR, A. J. A. Anestesia intravenosa total. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos.** 2 ed. São Paulo: Roca, 2010. Cap. 18, p. 275-97.

AHMAD, R. A.; AMARPAL, P. K.; AITHAL, H. P.; PAWDE, A. M.; KUMAR, D. Potential use of dexmedetomidine for different levels of sedation, analgesia and anaesthesia in dogs. **Vet. Med.- CZECH**, v. 58, n. 2, p. 87-95, 2013.

ALVES, T. C. A.; BRAZ, J. R. C.; VIANNA, P. T. G. Alfa 2 -Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Rev. Bras. de Anestesiol.**, v. 50, n. 5, p. 396–404, 2000.

ANSAH, O. B.; RAEKALLIO, M.; VAINIO, O. Correlation between serum concentrations following continuos intravenous infusion of dexmedetomidina or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v. 23, p. 1-8, 2000.

BAGATINI, A; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, GABRIELLE. Dexmedetomidina: Farmacologia e uso clínico. **Rev. Bras. de Anestesiol.**, v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002.

BALDO, C. F.; NUNES, N. Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v. 24, n. 1, p. 155–162, 2003.

BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K.; CAHALAN, M. K.; STOCK, M. C. Anestésicos intravenosos. In: _____. **Anestesiologia Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap. 18, p. 249-67.

BARBOSA, V. F.; NUNES, N.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; NISHIMORI, C. T.; PAULA, D.P.; FERRO, P.C.; CARARETO. Efeito da dexmedetomidina sobre a arritmia cardíaca induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevofluorano. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 59, n. 6, p. 1439-1444, 2007.

BEILIN B.; SHAVIT Y.; TRABEKIN E.; MORDASHEV B.; MAYBURD E.; ZEIDEL A.; BESSLER H. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. **Anest. Analg.**, v. 97, n. 3, p. 822–827, 2003.

BERBIGIER, E. J. **Estudo comparativo da clonidina com a dexmedetomidina para sedação do paciente crítico sob ventilação mecânica.** 2012. 53f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Santa Maria, Santa Maria, RS.

BLOOR, C.; FRANKLAND, M.; ALPER, G.; RAYBOULD, D.; WEITZ, J.; SHURTJIFF, M. Hemodynamic and Sedative Effects of Dexmedetomidine in Dog. **The J. Pharmacol. Exp. Therap.**, v. 263, n. 2, p. 690–697, 1992.

BORGES, P. A.; NUNES, N.; BARBOSA, V. F.; CONCEIÇÃO, E. D. V; NISHIMORI, C. T. D.; PAULA, D. P.; CARARETO, R; THIESEN, R; SANTOS, P. A C. Variáveis cardiorrespiratórias, índice biespectral e recuperação anestésica em cães anestesiados pelo isofluorano, tratados ou não com tramadol. **Arq. Bras. Med. Vet. Zoo.**, v. 60, n. 3, p 613–619, 2008.

BOTERO, A. G.; RODRIGEZ, L.; PÉREZ, F. A. S.; SAAVEDRA, A. V. Uso de dexmedetomidina em anestesia total intravenosa (TIVA): Revisión. **Rev. Colomb. Anestesiol.** v. 39, n. 4, p. 514-526, 2012.

BRAGA, S. M. **Novas utilizações da dexmedetomidina.** 2012. 28f. Seminário (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

BRAZ, L. G.; BRAZ, J. R.; CASTIGLIA, Y. M.; VIANNA, P. T.; VANE, L. A.; MODOLO, N. S.; DO NASCIMENTO, P. JR.; DA SILVA A. L.; KINSKY, M. P. Dexmedetomidine alters the cardiovascular response during infra-renal aortic cross-clamping in sevoflurane-anesthetized dogs. **J Invest Surg.**, v. 21, n. 6, p. 360-368, 2008.

BUFALARI, A.; SHORT, C., GIANNONI, C.; VAINIO, O. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha 2-adrenergic medications in a canine model. **Acta Vet. Scandin.**, v. 37, n. 2, p. 187-201, 1996.

CÂNDIDO, T. D.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; DINIZ, M. S.; ZANUZZO, F. S.; TEIXEIRA, L. R.; FANTONI, D. T. Effects of a dexmedetomidine constant rate infusion and atropine on changes in global perfusion variables induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 75, n. 11, 2014.

CASSU, R. N.; CROCIOLLI, G. C.; DINIZ, M. S.; GUILHEN, R. C.; YAMASAKI, L. Infusão contínua intravenosa de midazolam isolado ou associado ao fentanil para realização de endoscopia em suínos. **Ciên. Rural**, v. 42, n. 12, p. 2206-2212, 2012.

CHYCZEWSKI, M.; JALYNSKI, M.; BRZESKL, W.; NOWICKI, M.; ADAMIAK, Z.; DEPTA, A.; RYCHLIK, A. Combined anaesthesia with atropine, midazolam and propofol in arthroscopic procedures. **Med. Weter.**, v. 58, ed. 2, p. 120-123, 2002.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos.** 2 ed. São Paulo: Roca, 2010. cap. 13, p. 217-227.

CURTIS, F. G.; CASTIGLIA Y. M. M.; STOLF, A. A.; RONZELLA, E.; VANNI, S. M. D'A.; NASCIMENTO JR.,P. J. Dexmedetomidina e sufentanil como analgésicos per-operatórios. Estudo comparativo. **Rev. Bras. Anestesiol**.,v. 52, n. 5, p. 525-534, 2002.

DUKE, T. Review Article Compte rendu - Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **Canadian Vet. J.**, v. 54, p. 276-282, 2013.

DYSON, D. H. Perioperative pain management in veterinary patients. **Vet. Clin. N. Am.-Small.**, v. 38, n. 6, p. 1309-1327, 2008.

ERGUL, Y.; UNSAL, S.; OZYILMAZ, I.; OZTURK, E.; CARUS, H.; GUZELTAS, A. Electrocardiographic and Electrophysiologic Effects of Dexmedetomidine on Children. **PACE**, v. 38, p. 682-687, 2015.

ERKOLA, O.; KORTTILA, K.; AHO, M.; HAASIO, J.; AANTAA, R.; KALIO, A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for eletive abdominal hysterectomy. **Anesth. Analg.**, v. 79, p. 646-653, 1994.

ESCOBAR, A.; PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; STANLEY, S. D.; ILKIW, J. E. Effect of dexmedetomidina on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v. 35, p. 163-168, 2011.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Terapêutica do Sistema Nervoso-Traquilizantes e Sedativos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária.** 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 17, p. 466-469.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed., São Paulo: Roca, p. 620, 2009.

FILIPPI, L. H. **O eletrocardiograma na Medicina Veterinária.** São Paulo: Roca, p. 242, 2011.

FLECKNELL, P. Analgesia from a veterinary perspective. **Brit. J. Anaesth.**, v. 101, n. 1, p. 121-124, 2008.

FLÔRES, F. N.; MORAES, A. N.; OLESKOVICZ, N.; OLIVERIRA, F.; BORTOLUZZI, N.; MINSKY, V.; SOARES, A. Sulfato de atropina nos parâmetros hemodinânmicos e hemogasométricos de cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano. **Ciên. Rural**, v. 38, n. 4, p. 1024-1029, 2008.

FRAGATA, F.S.; FLÔR, P.B. Anestesia no Paciente em Estado Crítico. In: FRAGATA, F.S.; SANTOS, M.M. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em**

Pequenos Animais: bases para o atendimento hospitalar. 1. ed. São Paulo: Roca. 2008. cap. 40. p. 804-816.

FRÖLICH, M. A.; ARABSHAHI, A.; KATHOLI, C.; PRASAIN, J.; BARNES, S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. **J. Clin. Anesth.**, v. 23, n. 3, p. 218-223, 2011.

GANEM, E. M.; MÓDOLO, N. S. P.; VIANNA, P. T. G.; CASTIGLIA, Y. M. M. Influência da medicação pré-anestésica com midazolam e clonidina no nível de hipnose após indução anestésica com propofol e alfentanil em crianças. Monitorização pelo Índice Bispectral. **Res. Bras. Anestesiol.**, v.52, n. 1, p. 19-23, 2002.

GERTLER, R.; BROWN, H. C.; MITCHELL, D. H.; SILVIUS, E. N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **Bayl. Univ. Med. Cent.**, v. 14, n. 1, p. 13-21, 2001.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 3, p.39-65.

HANSEN, B. D. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **ILAR J.**, v. 44, n. 3, p. 197-205, 2003.

HARDIE, E.M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais: uma abordagem com orientação prática para um controle eficaz da dor em animais.** 1.ed. São Paulo: Manole, 2002. cap. 4, p.49-68.

HASKINS, S.C. Monitoração perioperatória. In: _____. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. Cap. 7, p. 143- 170.

HATSCHBACH, E. MASSONE, F.; BECHARA, J. N.; BALIEIRO, J. C. C.; BARREIRO, R. H. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. **Ars Veterinária**, v. 21, n. 1, p. 22-29, 2005.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; SANTOS, G. J. VON G.; BEIER, S. L. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. **Ciênc. Rural**, v. 36, n. 2, p. 536-543, 2006.

HELLYER, P.; RODAN, I.; BRUNT, J.; DOWNING, R.; HAGEDORN, J. E.; ROBERTSON, S. A. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **J. Feline Med. Surg.**, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

HUFFMAN, J. C.; STERN, T. A. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. **The J. Emerg. Med.**, v. 25, n. 4, p. 427-437, 2003.

ILKIW, J. E. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. **Clin. Tech. Small An. P.**, v. 14, n. 1, p. 27–37, 1999.

ITAMOTO, K.; HIKASA, Y.; SAKONJYU, I.; ITOH, H.; KAKUTA, T.; TAKASE, K. Anaesthetic and cardiopulmonary effects of balanced anaesthesia with medetomidine-midazolam and butorphanol in dogs. **J. Vet. Med. A.**, v. 47, n. 7, p. 411–420, 2000.

KAMIBAYASHI T.; MAZE M. Clinical Uses of Alfa 2 -Adrenergic Agonists. **Anestesiology**, v. 5, p. 1345–1349, 2000.

KLAMT, J. G. Efeitos hemodinâmicos da combinação de dexmedetomidina-fentanil *versus* midazolam-fentanil em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extra corpórea. **Res. Bras. Anestesiol.**, v. 60, n. 4, p. 350-362, 2010.

KO J. C. H.; FOX S. M.; MANDSAGER R. E. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 218, p 52-58, 2001.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; HIETANEN, H.; HUTTULA, J.; VAINIO, O. 24-hour Holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine. **Vet. J.**, v. 164, n. 3, p. 235–239, 2002.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C. E.; LEPPÄLUOTO, J.; HUTTUNEN, P.; STRÖM, S.; RAEKALLIO, M. A comparison of propofol infusion and

propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v. 26, n. 3, p. 199–204, 2003.

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária.** 4 ed. São Paulo: Roca, 2013. cap. 9, p. 230-69.

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. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 35, n. 2, p. 141–153, 2008.

MARANGONI, M. A.; CATIGLIA, M. M. Y.; MEDEIROS, T. P. Eficácia analgésica da dexmedetomidina comparada ao sulfentanil em cirurgias intraperitoneais. Estudo comparativo. **Rev. Bras. de Anestesiol.**, v. 55, n. 1, p. 19-27, 2005.

MARTIN, M. **ECG de pequenos animais.** 2 ed. Editora Revinter, Tijuca: Rio de Janeiro, 123 p., 2010.

MASSONE, F. Técnicas anestésicas em animais de laboratório. In: _____. **Anestesiologia veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008. p.104-114.

MONTEIRO, E. R. **Estudo da anestesia com remifentanil e isoflurano em cães: efeito redutor sobre a concentração alveolar mínima (CAM) e avaliação hemodinâmica**. 2007. 147f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu, SP.

MUIR III, W.W.; GADAWSKI, J.E. Cardiovascular effects of a higher dose of romifidine in propofol-anesthetized cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.63, p.1241-1246, 2002.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Effects of medetomidine-midazolam, midazolam-butorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask

induction of anesthesia with sevoflurane. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, ed. 7, p. 1022-1028, 2002.

NASCIMENTO, J. D. S.; MODOLO, N. S. P.; SILVA, R. C. R.; SANTOS, K. P.; CARVALHO, H. G. Sedative and cardiovascular effects of midazolam and diazepam alone or combined with clonidine in patients undergoing hemodynamic studies for suspected coronary artery disease. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 89, n. 6, p. 403–408, 2007.

NATALINI, C. C.; PIRES, J. D. S. Avaliação comparativa entre a anestesia geral com halotano e isoflurano sobre a pressão arterial em cães. **Ciên. Rural**, v. 30, n. 3, p. 425–430, p. 2000.

NETO, F. J. (2009). Dexmedetomidine: a new alpha-2 agonist for small animal practice. **34th World Small Animal Veterinary Congress**, São Paulo, Brasil, Wsava.

NORA, F. S.; GROBOCOPATEL, D. Métodos de aferição da pressão arterial média. **Rev. Bras. Anestesiol.**, v. 46, n. 4, p. 295-301, 1996.

NOCITE, J. R.; SERZEDO, P. S. M.; ZUCCOLOTTO, E. B.; SEBBEN, F.; GONZALES, R. F. Dexmedetomidina associada a propofol em sedação durante anestesia local para cirurgia plástica. **Rev. Bras. Anestesiol.**, v. 53, n. 2, p. 198-208, 2003.

NUNES, R. R.; CAVALCANTE, S. L. Influência da dexmedetomidina na concentração expirada do sevoflurano. Avaliação pelo índice bispectral, taxa de supressão e análise espectral da potência do eletroencefalograma **Rev. Bras. Anestesiol.**, v. 52, n. 2, p. 133-145, 2002.

OLIVA, V. L. S. Reanimação Cardiorrespiratória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos.** São Paulo: Roca, 2002. p. 362-368.

OLKKOLA, K. T.; AHONEN, J. Midazolam and other benzodiazepines. In:_____. **Modern Anesthetics**. Springer Berlin Heidelberg, 2008. p. 335-360.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 42, p. 360–368, 2015.

PIRES, O. C.; HYPÓLITO, O. H. M.; MIYAHIRA, S. A.; CALDEIRA, F. M. S. L. A.; GOMES, J. M. L. Oximetria de pulso e técnicas de monitorização da saturação periférica da hemoglobina por oxigênio. In: POTÉRIO, G. M. B.; PIRES, O. S.; CALLEGARI, D. C.; SLULLITEL. A. **Monitorização em Anestesia.** 1 ed. São Paulo: Manole, 2011. cap. 12, p. 142-51.

POHL, V.H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C.; GARLET, C.; MARQUES, J.S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pósoperatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciên. Rural**, v.41, n.1, p.154- 159, 2011.

QUIRÓS CARMONA, S.; NAVARRETE-CALVO, R.; GRANADOS, M. M.; DOMÍNGUEZ, J. M.; MORGAZ, J.; FERNÁNDEZ-SARMIENTO, J. A.; MUÑOZ-RASCÓN, P.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. **Res. Vet. Sci.**, v. 97, n. 1, p 132–139, 2014.

REDONDO, J. I.; RUBIO, M.; SOLER, G.; SERRA, I.; SOLER, C.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. **J. Vet. Med. A: Physiol. Pathol. Clin. Med.**, v. 54, n. 9, p. 470–477, 2007.

SALONEN, M. A.; KANTO, J. H.; MAZE, M. Clinical interactions with alpha-2-adrenergic agonists in anesthetic practice. **J. Clin. Anesth.**, v. 4, n. 2, p. 164–172, 1992.

SEDDIGHI, R.; EGGER, C. M.; ROHRBACH, B. W.; COX, S. K.; DOHERTY, T. J. The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. **Vet. Anaest. Analg.**, v. 38, n. 3, p. 195–202, 2011.

SELMI, A. L.; FIGUEIREDO, J. P.; MENDES, G. M.; LAVOR, L. M. S.; MACHADO, P. M. L. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 57, n. 3, p. 295-299, 2005.

SILVA, F. C.; HATSCHBACH, E.; CARVALHO, Y. K.; MINTO, B. W.; MASSONE, F.; NASCIMENTO JR. P. Hemodynamics and bispectral index (BIS) of dogs anesthetized with midazolam and ketamine associated with medetomidine or dexmedetomidine and submitted to ovariohysterectomy. **Acta. Cir. Bras.**, v. 25, n. 2, p. 181-189, 2010.

STEFFEY; E. P.; MAMA, K. R.; Anestésicos Inalatórios. In: TRANQUILLI, W. J. THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Analgesia e Anestesia Veterinária.** Iowa: Blackwell Publishing, 2013. Cap. 13, p. 385-427.

STEGMANN, G. F.; BESTER, L. Some clinical effects of midazolam premedication in propofol-induced and isoflurane-maintained anaesthesia in dogs during ovariohysterectomy. **J. S. Afr. Vet. Assoc.**, v. 72, ed. 4, p. 214-216, 2001.

TILLEY, L. P. Analysis of canine P-QRS-T deflections. In:_____. **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography – Interpretation and Treatment.** 3 ed. Philadelphia: London, Cap. 4, p. 59-99, 1992a.

TILLEY, L. P. Analysis of common canine cardiac arrhythmias. In: _____. **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography – Interpretation and Treatment.** 3 ed. Philadelphia: London, Cap. 6, p. 127-207, 1992b.

UILENREEF, J. J.; MURRELL, J. C.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 35, n. 1, p. 1–12, 2008.

VAINIO O. Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. **J. Vet. Anaest.**, v. 8. p. 35–37, 1991.

VALTOLINA, C.; ROBBEN, J. H.; UILENREEF, J.; MURRELL, J. C.; ASPEGRÉN, J.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 36, n. 4, p. 369–383, 2009.

VAN OOSTROM, H.; DOORNENBAL, A.; SCHOT, A.; STIENEN, P. J.; HELLEBREKERS, L. J. Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. **Vet. J.**, v. 190, n. 3, p. 338–344, 2011.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P. Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia. **Rev. Bras. de Anestesiol.**, v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P.; CARVALHO, L. R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. **Rev. Bras. de Anestesiol.**, v. 53, n. 6, p. 784-796, 2003.

ANEXO

1. Quadro especificando a idade e o peso das cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano. Salvador, Bahia, Brasil, 2015.

GDM			GD		
Animal	Idade	Peso	Animal	Idade	Peso
I	12	4,5	I	2	7,8
II	3	4,5	II	5	9,3
III	1	5	III	9	15,9
IV	1	14,6	IV	4	15
V	2	12,3	V	6	24
VI	2	5,9	VI	1	5,9
VII	5	37,2	VII	2	5,2
VIII	2	18	VIII	2	6
IX	4	5,3	IX	4	11
X	4	12	X	4	11