

Efeito da dexmedetomidina sobre o requerimento de propofol para a indução anestésica em cães

Felipe Comassetto¹, Gilberto Serighelli Júnior^{2*}, Maite Zanotto Stiehl³, Marina Perissinotto Dal Pont³, Ademir Cassiano da Rosa¹, Nilson Oleskovicz¹

¹Professor Dr., Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Lages, SC, 88.520-000, Brasil. ORCID: 0000-0002-7355-6064; ORCID: 0000-0003-0182-2666; ORCID: 0000-0002-7596-730X

²Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA) no Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), UDESC, Lages, SC, 88.520-000 Brasil. ORCID:0000-0002-0979-7939

³Médico Veterinário Autônomo, Lages, SC, 88.520-000, Brasil. ORCID: 0000-0002-6247-4135, ORCID: 0000-0001-6256-1100.

Submissão: 20/07/2022

Aceite: 27/06/2023

* Autor para correspondência: Gilberto Serighelli Junior: E-mail: gilbertojr97@hotmail.com

Resumo: Objetivou-se avaliar o efeito coindutor e cardiopulmonar da dexmedetomidina (DXD) sobre a dose de propofol para a indução anestésica em cães. Foram utilizados 24 cães machos, idade média de 2,5(±2) anos e peso médio de 10,9(±1) kg. Os animais foram pré-medicados, IM, com acepromazina e morfina, nas doses de 0,05 mg/kg e 0,5 mg/kg, respectivamente, alocados aleatoriamente em três tratamentos de indução da anestesia (n:8): GDI (DXD 5 µg/kg e propofol dose efeito); GDII (DXD 2,5 µg/kg e propofol dose efeito); ou GC (propofol dose efeito) e manutenção anestésica realizada com isoflurano. Os parâmetros cardiovasculares, foram avaliados imediatamente antes da administração do coindutor (M0), antes da administração do propofol (M1); imediatamente após a intubação (0 minutos) (M2), e aos 2 e 5 minutos após a intubação (M3 e M4), respectivamente. Utilizou-se ANOVA seguido de Dunnett para dados paramétricos, e Friedman, seguido de Kruskal-Wallis, para não paramétricos (p<0,05). A dose de propofol necessária para a indução anestésica foi de 2,64(±0,51) mg/kg para o grupo GC, enquanto para o GDI e GDII foi de 1,63(±0,37) mg/kg (p=0,0056) e 1,47(±0,52) mg/kg (p=0,0061), representando uma redução de 38,25% e 44,31% no requerimento de propofol, respectivamente. Os menores valores para a frequência cardíaca ocorreram em M1 em relação ao M0, com diminuição de 44,5% (p=0,0036) e 51,06% (p=0,0048) e 4,34% (p=0,76) para GDI, GDII e GC, respectivamente. Conclui-se que a DXD reduz significativamente o requerimento de propofol para a indução da anestesia em cães, podendo ser utilizada como adjuvante na indução da anestesia.

Palavras-chaves: Dexmedetomidina; adjuvantes; indução da anestesia; propofol; cães

1. Introdução

A administração de fármacos anestésicos no momento da indução da anestesia é responsável por promover inconsciência no paciente. Entretanto, nesta fase da anestesia, é possível ocorrer alterações fisiológicas que podem levar a complicações significativas, principalmente em animais debilitados. Esses eventos estão relacionados aos fármacos indutores e às doses utilizadas. A técnica de coindução baseia-se no uso de dois ou mais agentes com propriedades hipnóticas e depressoras do sistema nervoso central, correlacionando com o conceito de anestesia balanceada, na qual são usados diferentes grupos farmacológicos em doses menores, com o objetivo de potencializar seus efeitos e diminuir a ocorrência de efeitos adversos. Dependendo das características do coindutor, além da redução da dose do agente principal, este pode ainda fornecer analgesia, melhorando a estabilidade do paciente durante o procedimento anestésico (Covey-Crump & Murison, 2008).

Um dos principais agentes indutores é o propofol (2,6 diisopropilfenol). Classificado como um alquifenol, fármaco anestésico intravenoso de curta duração, introduzido na rotina clínica como agente de indução, que causa perda da consciência entre 20 e 40 segundos após o início da sua administração (Amengual et al., 2013). A indução anestésica com propofol é caracterizada por ser rápida, com baixa ocorrência de excitação e por apresentar recuperação anestésica suave. Recomenda-se sua administração de forma lenta para que se reduza o aparecimento de efeitos adversos, sendo os mais comuns: apneia, depressão respiratória, hipotensão e diminuição da contratilidade cardíaca (Minghella et al., 2016).

A dexmedetomidina é um isômero farmacologicamente ativo da medetomidina com elevada especificidade pelos receptores α_2 -adrenérgicos, com importante efeito sedativo, miorelaxante e analgésico (Afonso & Reis, 2012), com ação principalmente no locus coeruleus e medula espinhal, mediadas pela ativação de receptores alfa-2 pré-sinápticos, com supressão adrenérgica e modulação da dor, levando a sedação e analgesia (Li et al. 2016). Podendo ser utilizada na medicação pré-anestésica, em doses de até 10 µg/kg, em cães e gatos com o objetivo de promover sedação (Congdon et al., 2011). Em doses superiores, é relatado que apesar de diminuir o requerimento de isoflurano de forma dose-dependente, acentua-se as alterações cardiovasculares como aumento da resistência vascular sistêmica, pressão arterial e diminuição da frequência cardíaca (Muñoz et al., 2017). Pascoe et al. (2006) observaram que após administrar a dexmedetomidina em cães, na forma de infusão intravenosa contínua, nas taxas de 0,5; 1 e 3 µg/kg/h, houve diminuição no requerimento de isoflurano de 5-31%; 18% e 42-59% respectivamente. Ainda os efeitos da dexmedetomidina, proporcionam um despertar tranquilo, sem interferir no tempo de extubação, com a possibilidade de reversão dos efeitos farmacológicos, como apresentado em um estudo em felinos (Granhölm et al., 2006).

Desta forma, objetivou-se avaliar o efeito coindutor da dexmedetomidina sobre a dose de propofol necessária para promover adequada indução anestésica em cães. Além de avaliar as alterações cardiorrespiratórias promovidas pela dexmedetomidina em diferentes doses, associada ao propofol, em detrimento ao uso do indutor de forma isolada na fase de indução anestésica.

2. Material e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da instituição de origem (Protocolo 1549220817). Foram utilizados 24 cães, machos, sem raça definida (SRD), idade média $2,5 \pm 2$ anos e peso médio de $10,9 \pm 1$ kg, provenientes de tutores que se prontificaram a participar do estudo. Os animais foram classificados como ASA I após avaliação clínica e laboratorial (hemograma e perfil bioquímico com dosagens de alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e albumina).

Os animais passaram por um período de ambientação de 24 horas, sendo mantidos em ambiente hospitalar durante todo o período do ensaio em gaiolas individuais (canil), sob luz natural e temperatura ambiente. Os cães receberam ração duas vezes ao dia e água “ad libitum”. No dia anterior ao estudo, os animais foram submetidos a depilação da região do antebraço bilateralmente, além de abdômen, para posterior realização do procedimento anestésico e cirúrgico. Além da realização do jejum alimentar e hídrico de 12 e 6 horas, respectivamente.

No dia do experimento, os cães receberam como medicação pré-anestésica, a associação de acepromazina (Acepran/VETNIL) e morfina (Dimorf/CRISTÁLIA), nas doses de 0,05 mg/kg e 0,5 mg/kg, respectivamente, pela via intramuscular. Após 20 minutos foi avaliado o grau de sedação com o auxílio da Escala de avaliação do grau de sedação em cães adaptada de Young et al. (1990) e modificada por Girard et al. (2010) (Casoni et al., 2015). Imediatamente após a avaliação do grau de sedação dos animais foi realizado o acesso venoso na veia cefálica com cateter 20G, para administração da fluidoterapia de manutenção com Ringer Lactato, na taxa de 5 ml/kg/h, e para a administração do agente de indução.

A indução anestésica foi realizada por um avaliador que desconhecia os tratamentos, e sem acesso ao monitor multiparamétrico. Dessa forma alocou-se, aleatoriamente, 24 animais (n baseado em estudos similares Hopkins et al. 2014; Casoni et al., 2015), mediante sorteio (www.randomization.com), em três tratamentos: GDI (n:8) (bolus dexmedetomidina 5 µg/kg e propofol dose efeito), GDII (n:8) (bolus dexmedetomidina 2,5 µg/kg e propofol dose efeito) e GC (n:8) (solução salina 0,9% e propofol dose efeito) os quais receberam pela via intravenosa bolus de dexmedetomidina, nas doses de 5, 2,5 e 0 µg/kg, respectivamente, administrada em um período de 30 segundos e o volume final ajustado em 0,5 mL com solução salina 0,9%. Após 30 segundos do final da administração do coindutor ou da solução salina 0,9%, administrou-se propofol, na dose de 1 mg/kg a cada 30 segundos, até que se atingisse o plano adequado de anestesia para que a intubação pudesse ser realizada.

Após a administração dos agentes de indução, avaliou-se a resposta em relação ao tônus mandibular, reflexo palpebral e escore da qualidade de indução com o auxílio da Escala de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães (Casoni et al., 2015). Na sequência, procedeu-se à intubação endotraqueal e a qualidade da intubação também foi avaliada pela mesma escala citada anteriormente. Manteve-se a anestesia com isoflurano administrado por meio de vaporizador calibrado, diluído em oxigênio a 100%, em um fluxo de gás fresco de 60 ml/kg por meio de circuito semifechado, em ventilação espontânea. O ajuste da FiSO era realizado de acordo com os planos de Guedel, (2º Plano do estágio III), caracterizado por rotação do bulbo ocular, ausência de reflexos palpebral lateral e medial, além da diminuição do tônus mandibular, uma vez que se o animal apresentasse superficialização (Reflexos laterais e mediais presentes, com centralização do globo ocular e tônus mandibular aumentado), era realizado o ajuste da FiSO aumentando em 25% a CAM de isoflurano, logo, da mesma forma, quando apresentasse um plano de anestesia mais profundo (Reflexos laterais e mediais ausentes, com centralização do globo ocular e tônus mandibular diminuído), era realizado uma diminuição de 25%, afim de sempre manter no plano ideal de anestesia.

Avaliou-se ainda o requerimento de propofol para a indução anestésica, e os parâmetros fisiológicos referentes a saturação periférica de oxigênio (Pulso oxímetro B650,GE-Datex-Ohmeda), frequência cardíaca (Eletrocardiograma - ECG), frequência respiratória (Movimentação do gradil costal), pressão arterial sistólica (PAS) (com um manguito de largura correspondente a 40% da circunferência do membro anterior (Direito/Esquerdo) e uso do doppler ultrassônico, mediante média de 5 aferições de PAS) e fração inspirada de isoflurano (FiSO), pelo módulo analisador de gases acoplado ao monitor multiparamétrico (B650,GE-Datex-Ohmeda). Avaliou-se ainda o tempo entre o fim da intubação e o primeiro movimento respiratório espontâneo, caso observasse a ocorrência de apneia por tempo maior que 30 segundos, realizavam-se quatro movimentos respiratórios por minuto, de forma manual, até o retorno da respiração espontânea.

Os momentos de avaliação ocorreram imediatamente antes da administração do coindutor (M0); antes da administração do propofol (M1); imediatamente após a intubação (M2) e aos dois e cinco minutos após a intubação (M3 e M4). Após a coleta dos dados, os animais foram submetidos ao procedimento de orquiectomia eletiva. Como medicação de suporte, os cães receberam antibioticoterapia profilática com ampicilina, na dose de 20 mg/kg, pela via intravenosa. No período pós-operatório imediato foram administrados meloxicam e dipirona, nas doses de 0,2 e 25 mg/kg, também pela via intravenosa, respectivamente, para fornecer analgesia.

Os dados foram analisados pelo software SigmaPlot 12.0, sendo submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. Os dados com distribuição normal foram submetidos à One Way Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo teste de Dunnet, para comparação entre grupos. Para comparação entre tempos, dentro do mesmo grupo, utilizou-se a análise de variância de uma via com repetições múltiplas (One Way RM ANOVA), seguida pelo teste de Dunnet. Para os

dados com distribuição não-normal, utilizou-se o teste de Friedman seguido pelo teste de Tukey para comparação entre os tempos, dentro do mesmo grupo, e o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey, para comparação entre os grupos. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

3. Resultados

A escolha dos animais deu-se de forma criteriosa, não havendo diferença significativa em relação ao peso e a idade entre os grupos, perfazendo $10,9 \pm 1$ kg para peso e $2,5 \pm 2$ anos para idade. Da mesma forma o grau de sedação (Tabela 1) variou entre de 6 a 16 pontos, porém também não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Sobre o tônus mandibular (Tabela 1), escores maiores foram evidenciados para o GDI os quais apresentavam bom relaxamento da mandíbula, pois a boca podia ser aberta com uma leve resistência em relação ao GDII e GC, que apresentavam evidente resistência para abrir a boca. Já em relação ao reflexo palpebral (Tabela 1), para todos os grupos os animais apresentaram-se com reflexo reduzido, porém presente. No escore de indução, imediatamente antes da administração do propofol (M1) (Tabela 1), os animais dos grupos GDI e GDII demonstraram mediana 2, indicando boa indução, com suave ou leve excitação e movimentação da cabeça. Porém, ao comparar com o GC, evidenciou-se mediana de 3, e escores 4, na pontuação máxima, indicando que vários animais não permitiram a indução sem a administração do agente principal (M2). Após a administração do agente principal de indução detectou-se plano ideal de anestesia para todos os grupos, com indução, suave e livre de intercorrências (M2).

	GRUPOS	M0	M1	M2
ESCORE SEDAÇÃO	GDI	9 [6-14]	-	-
	GDII	11 [7-16]	-	-
	GC	10 [6-13]	-	-
TÔNUS MANDIBULAR	GDI	-	2 [1-2] a	3 [3-3]
	GDII	-	1 [1-2] ab	3 [0-3]
	GC	-	1 [0-1] b	3 [3-3]
REFLEXO PALPEBRAL	GDI	-	1 [1-1]	0 [2-2]A
	GDII	-	1 [1-2]	0 [0-3]A
	GC	-	1 [1-2]	0 [0-0]A
ESCORE INDUÇÃO	GDI	-	2 [1-3]	1 [1-1]A
	GDII	-	2 [1-3]	1 [1-1]A
	GC	-	3 [2-4]	1 [1-1]A
ESCORE INTUBAÇÃO	GDI	-	-	1 [1-1]
	GDII	-	-	1 [1-1]
	GC	-	-	1 [1-1]

Tabela 1 – Mediana, pontuação mínima e máxima dos escores de sedação, tônus mandibular, reflexo palpebral, escore de indução e escore de intubação em cães submetidos a indução da anestesia com GDI (dexmedetomidina 5 µg/kg e propofol dose efeito) ou GDII (dexmedetomidina 2,5 µg/kg e propofol dose efeito) ou GC (propofol dose efeito). Letra A na coluna indica valor diferente de M0, Friedman RM seguido pelo Teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Letras diferentes na linha indicam valores diferentes entre grupos, Kruskal-Wallis seguido pelo Teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

O requerimento de propofol, após a administração dos agentes coadjuvantes foi de $2,64 \pm 0,51$ mg/kg para o GC, enquanto para o GDI e GDII foi de $1,63 \pm 0,37$ mg/kg e $1,47 \pm 0,52$ mg/kg, apresentando uma redução significativa de 38,25% ($p = 0,0056$) e 44,31% ($p = 0,0061$) no requerimento de propofol, para uma adequada indução da anestesia em relação ao grupo que recebeu apenas propofol.

Em relação aos parâmetros cardiovasculares menores valores para a FC (Tabela 2) foram observados entre M1 e M4 para GDI e entre M1, M2 e M3 para GDII em relação ao momento basal, com os menores valores em M1, correspondendo a uma diminuição significativa de 44,5% ($p = 0,0036$) e 51,06% ($p = 0,0048$) para GDI e GDII, respectivamente. Já o GC manteve-se com a FC constante durante todos os momentos de avaliação. A PAS (Tabela 2) manteve-se discretamente aumentada, porém dentro dos limites de referência, no GDI e GDII entre M2 e M4 em relação ao M0 e em relação ao GC. Ao analisar o GC observou-se que houve discreta diminuição da PAS entre M1 e M4, porém permanecendo ainda entre os valores de referência.

	GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4
FC	GDI	92±23	51±29 Aa	62±43 Aa	63±33 Aa	66±30 Aa
	GDII	94±28	46±10 Aa	53±15 Aa	59±16 Aa	61±16 a
	GC	92±23	88±15 b	105±18 b	101±22 b	99±21 b
f	GDI	45±36	45±52	18±6	13±5 A	11±4A
	GDII	37±21	44±44	14±15	13±7	11±6
	GC	26±13	24±15	19±16	24±13	28±15
PAS	GDI	127±,29	131±48	132±47	126±41	120±38 ab
	GDII	125±17	126±16	143±20 A	138±18	133±12 a
	GC	142±33	135±26	118±24 A	112±21 A	110±20 Ab
SPO ₂	GDI	---	---	89±6	95±3 A	95,12±3 A
	GDII	---	---	86±8	89±6	92±6
	GC	---	---	90±7	95±3	94±5
TR	GDI	---	---	37,86±0,5	37,82±0,4	37,81±0,4
	GDII	---	---	37,28±0,4	37,46±0,4	37,65±0,3 A
	GC	---	---	37,23±0,6	37,43±0,4	37,45±0,3
FiISO	GDI	---	---	1,13±0,35	0,73±0,31	0,68±0,16
	GDII	---	---	0,79±0,38	0,72±0,35	0,74±0,29
	GC	---	---	0,80±0,18	0,75±0,26	0,96±0,28

Tabela 2 – Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), saturação periférica de oxigênio (SPO₂), temperatura corporal (TR) e fração inspirada de isoflurano (FiISO) em cães submetidos a indução da anestesia com GDI (DXD 5 µg/kg e propofol dose efeito) ou GDII (DXD 2,5 µg/kg e propofol dose efeito) ou GC (propofol dose efeito). Letra A na coluna indica valor diferente de M0 ou de M2, One Way RM ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet (p<0,05). Letras diferentes na linha indicam valores diferentes entre grupos, One Way ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet (p<0,05).

A *f* (Tabela 2), manteve-se constante imediatamente antes da administração do agente de coindução, igualando-se ao momento basal. Porém após a administração do propofol e nos momentos seguintes, observou-se uma diminuição para este parâmetro, porém somente significativa em GDII ($p = 0,0029$), no M3 e M4. Além da *f*, na avaliação ventilatória, foi avaliado o tempo de apneia após a indução da anestesia, que foi de $18,75 \pm 22,95$, $78,75 \pm 23,10$ e $7,5 \pm 21,21$ segundos para o GDI, GDII e GC, respectivamente ($p = 0,32$). Não apresentando diferença significativa entre os grupos para o tempo de apneia, porém para o GDI e GDII evidenciou-se um tempo relativamente maior para tal ocorrência, sugerindo a influência da dexmedetomidina para tal fenômeno.

A SPO₂ mostrou-se abaixo dos valores aceitáveis imediatamente após a indução da anestesia em todos os grupos, com maior evidência ao GDI e GDII. Após a intubação orotraqueal e fornecimento de oxigênio a uma fração inspirada de 100%, a SPO₂ reestabeleceu-se significativamente. Por fim a TR (Tabela 2) manteve-se constante e dentro dos limites de referência durante os momentos de avaliação para o GDI, GDII e GC. Provavelmente não houve a ocorrência de hipotermia pelo curto período de avaliação transanestésica.

4. Discussão

De acordo com o grau de sedação (Tabela 1), a escala de avaliação do grau de sedação mostrou-se sensível para tal objetivo, demonstrando que o protocolo de medicação pré-anestésica atuou de forma positiva, promovendo sedação significativa, porém de forma semelhante em todos os grupos, não interferindo na avaliação dos agentes coindutores e de indução posteriormente. Estudos demonstram que a administração prévia de drogas neurolépticas, promovem a abolição do medo e diminuição da ansiedade pré-operatórios, tornando fundamentais tanto pela remoção do desconforto que estes estados emocionais acarretam, quanto para reduzir o requerimento de anestésicos indutores (Hopkins et al. 2014).

De acordo com a tabela 1, evidenciou-se que imediatamente após a administração da dexmedetomidina ou solução salina 0,9% (M1), não promoveram relaxamento suficiente para a intubação, sendo possível somente após adição do agente principal (M2). Fato que pode ser explicado uma vez que a ação da dexmedetomidina reduz a liberação de noradrenalina no organismo, com ação principalmente sedativa, hipnótica, analgésica e com em menor intensidade relaxante muscular, não sendo suficiente para promover uma adequada intubação de maneira isolada (Li et al. 2016). Logo a combinação com propofol torna-se sinérgica, uma vez que ele age no receptor Gamma-AminoButyric Acid (GABA), produzindo um relaxamento muscular intenso, sem tosse (espasmo de laringe) ou excitação, além do rápido metabolismo extra-hepático promovido pela elevada depuração plasmática e o rápido início de ação, tornando o fármaco indicado para a indução anestésica (Correa et al., 2013).

Tendo em vista isso, a intubação endotraqueal só deve ser realizada após a detecção do plano de anestesia ideal, com um relaxamento muscular adequado, evitando assim possíveis intercorrências como delírio, vocalização, reflexos de deglutição e o laringoespasmos. Em cães após a medicação pré-anestésica, a dose ideal para produzir anestesia e proporcionar a intubação endotraqueal varia de 3 a 5 mg/kg, vindo de encontro a isso, alguns trabalhos na literatura, que falam dos efeitos indesejáveis

associados ao uso do propofol, e que estão intimamente relacionados com a dose e a velocidade de sua administração, podendo causar depressão cardiovascular e reduzir de 15 a 30% a pressão arterial, além de possíveis quadros de apneia (Fayyaz et al., 2009). Portanto o uso do coindutor com o objetivo de reduzir a dose de propofol é de grande importância.

O menor requerimento de propofol no presente estudo, justifica-se principalmente pelos efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema nervoso central e pela velocidade de administração dos agentes de indução da anestesia. A dexmedetomidina promove seus efeitos sedativos e ansiolíticos por meio da sua ação no Locus Coeruleus, atuando na modulação da ansiedade, sono e excitação. Este núcleo localiza-se no tronco cerebral, possui grande quantidade de receptores do tipo α -2 adrenérgicos e se destaca por ser o local mais importante de inervação noradrenérgica do sistema nervoso central (Elfenbein et al., 2009). Afonso & Reis (2012) citam que a dexmedetomidina proporciona sedação, hipnose, ansiólise, amnésia e analgesia, porém ressaltam que os efeitos hipnóticos dependem da dose administrada. Doses crescentes de dexmedetomidina estão associadas a profundas ações anestésicas, sugerindo sua utilização como anestésico total intravenoso (Muñoz et al. 2017). Desta forma a dexmedetomidina atuou de forma sinérgica ao propofol, potencializando seus efeitos hipnóticos. Ainda na literatura o estudo de Smith et al. (2017), também verificaram redução nas doses de indução anestésica com propofol em cães que receberam 1 e 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina em bolus que foi capaz de diminuir a dose de indução de $8,68 \pm 0,57$ para $6,13 \pm 0,67$ e $4,78 \pm 0,39$, respectivamente, porém uma limitação deste estudo, é que os animais não receberam medicação pré-anestésica (MPA), interferindo no requerimento de anestésicos na indução.

Outro importante fator que foi essencial para a menor necessidade de propofol está relacionado com a sua velocidade de administração, neste caso com a padronização de 1 mg/kg a cada 30 segundos, pois o propofol causa perda da consciência entre 20 e 40 segundos após o início da sua administração (Fayyaz et al., 2009). Quando se administra um fármaco indutor de forma lenta, permite-se que as suas concentrações plasmáticas aumentem gradativamente e assim os efeitos clínicos desejáveis se sobressaem aos efeitos adversos podendo causar menor depressão cardiovascular e respiratória, promovendo diminuição no requerimento destes agentes para que se atinja o quadro de inconsciência (Amengual et al., 2013). Esse efeito de apneia já é bem conhecido na indução com propofol, porém Musk et al. (2005), demonstraram na indução em cães, que a incidência de apneia foi reduzida para 30 - 45% quando propofol foi administrado lentamente, portanto, uma injeção mais lenta pode diminuir, mas não prevenir totalmente este efeito adverso e da mesma forma com o uso dos adjuvantes, reduzindo a incidência, mas não abolindo totalmente os efeitos adversos da indução com propofol.

Ainda existem poucos estudos acerca do uso da dexmedetomidina como agente coindutor em protocolos de indução, visando a redução da dose do propofol, chamando atenção ao fato de não ter ocorrido maior diminuição do requerimento de propofol com o gradual aumento da dose de dexmedetomidina no presente estudo. A literatura cita o estudo de Dião et al. (2016) que utilizaram a dexmedetomidina na dose de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ associada ao propofol na dose de 4 mg/kg ou ao isoflurano em emulsão lipídica na dose de 0,4 mL/kg para a indução da anestesia em cães, os quais observaram resultados semelhantes ao presente estudo em relação aos efeitos cardiorrespiratórios promovidos pela dexmedetomidina.

Apesar da administração de dexmedetomidina, ter resultado em um menor requerimento de propofol, também resultou em diminuição da frequência cardíaca (Tabela 2), essa diminuição de 44,5% e 51,06% para GDI e GDII, respectivamente, vem ao encontro ao estudo de Pascoe et al. (2006), que relataram uma queda na frequência cardíaca dose-dependente em cães com uma infusão de dexmedetomidina, porém os autores também relatam um aumento da pressão arterial, fato observado de forma discreta no presente estudo. Provavelmente a diminuição da FC esteja atrelada a diminuição da liberação da noradrenalina pelos receptores α 2 pré-sinápticos, diminuindo assim o sinal simpático, além de diminuir a sensibilidade barorreceptora e aumentar a atividade vagal, resultando desta forma na ocorrência de bradicardia (Afonso & Reis 2012).

O discreto aumento da PAS (Tabela 2) pode ser explicado pela ação da dexmedetomidina que atua promovendo aumento da pressão arterial por meio da sua atuação nos receptores α 2 pós-sinápticos, promovendo vasoconstrição (Afonso & Reis, 2012). Os resultados observados para PAS, não indicam um quadro de hipertensão pois provavelmente o propofol promoveu discreta vasodilatação e estabeleceu equilíbrio sobre a atuação de ambos os fármacos na musculatura lisa vascular (Fayyaz et al., 2009). Pascoe (2010) observou resultados semelhante para PAS em cães após bolus de dexmedetomidina na dose de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido da infusão contínua de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ já nos 10 primeiros minutos da administração. Porém o referido autor após administrar um bolus de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e seguir com a infusão de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ observou a ocorrência de hipertensão com um aumento de 50,9% em relação ao momento basal.

f (Tabela 2), demonstrou uma diminuição em todos os tratamentos após administração do propofol. Entretanto, de forma significativa apenas em GDII, nos momentos M3 e M4, em relação ao basal (M0), essa diminuição da f, após a indução da anestesia, é atribuída principalmente a potencialização gerada pela dexmedetomidina, na ação depressora do propofol sobre o centro respiratório (Li et al. 2016). Provavelmente não evidenciou-se essa diminuição do GDI, pela utilização de uma dose 50% menor de dexmedetomidina, sugerindo uma depressão dose dependente. Muñoz et al. (2017), verificaram o efeito dose dependente da dexmedetomidina, levando a uma depressão cardiorrespiratória de acordo com a dose utilizada. Ainda, a utilização do propofol como agente principal de indução pode promover depressão respiratória, diminuindo a frequência respiratória, resultando em hipoventilação e até mesmo apneia em situações mais graves (Cima et al., 2016; Minghella et al., 2016).

Para a SPO₂, acredita-se que os menores valores após a intubação, são decorrentes do tempo necessário para que a indução e a intubação da anestesia, uma vez que ocorre a transição da respiração espontânea sem suporte de oxigênio, com FiO₂ de 21%, para FiO₂ de 100%, ou seja com suplementação de gás fresco, além dessa transição existe a depressão respiratória promovida pelos fármacos anestésicos e ainda devido a ação da dexmedetomidina nos grupos GDI e GDII que atua promovendo

considerável vasoconstrição periférica, o que subestima a leitura pelo pulso oxímetro (Afonso & Reis, 2012; Dião et al., 2016). Embora não apresentando diferença estatística, essa diminuição com valores abaixo do fisiológico, se perdurar, pode refletir em uma diminuição da PaO₂, levando a um aumento da PaCO₂, podendo gerar uma acidose respiratória pelo acúmulo de CO₂, além de favorecer a hipoxemia (Ghercke et al. 2017). Porém no presente estudo (Tabela 2), rapidamente nos momentos M3 e M4 esses valores se reestabeleceram para a normalidade.

A TR (Tabela 2) manteve-se constante e dentro dos limites de referência durante os momentos de avaliação para o GDI, GDII e GC. Provavelmente não houve a ocorrência de hipotermia pelo curto período de avaliação transanestésica. Cabala et al. (2016) atribuíram aos fármacos com características anestésicas, por meio da atuação no centro termorregulador no hipotálamo a ocorrência de hipotermia e sua intensidade basicamente ao tempo de exposição aos agentes anestésicos. Avaliou-se ainda a FiI_{SO} (Tabela 2) com o auxílio de um analisador de gases acoplado ao sistema de anestesia, o qual manteve-se abaixo da concentração alveolar mínima necessária para a manutenção da anestesia em cães, justamente para justificar que as alterações quando presentes, nas variáveis cardiorrespiratórias ocorreram devido aos fármacos do estudo, e não especificamente ao isoflurano. Apesar de não terem apresentado diferença estatística na CAM do isoflurano no M2 do GDI, esse apresentou-se mais elevado que nos outros tratamentos, fato que pode ser explicado na análise do desvio padrão, perfazendo $1,13 \pm 0,35$ para GDI e $0,79 \pm 0,38$ para GDII, porém com desvios padrões se cruzando, sendo estatisticamente iguais, provavelmente atrelado a algum dado outlier, porém no momento subsequente (M3) esses valores mais elevados reduziram e se estabilizaram.

5. Conclusão

Conclui-se que a dexmedetomidina reduz significativamente a necessidade de propofol para a indução da anestesia em cães, demonstrando-se promissora para sua utilização neste período, não havendo diferença significativa na diminuição do requerimento de propofol para as diferentes doses de dexmedetomidina, recomendando-se assim a dose de 2,5 µg/kg. Ainda, em relação as variáveis cardiorrespiratórias a dexmedetomidina destaca-se por promover efeitos dose dependentes, como bradicardia, porém, sem alterar a frequência respiratória e a pressão arterial sistólica, sugerindo o adequado fornecimento de oxigênio aos tecidos.

6. Referências

- Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: Papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Revista Brasileira de Anes-tesiologia*, 62;(1); 118-133, 2012. (10.1590/S0034-70942012000100015)
- Amengual M, Flaherty D, Auckburally A. An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40; 115-123, 2013.(10.1111/j.1467-2995.2012.00747.x)
- Cabala RW, Silva EB, Oliveira RM. Avaliação cardiorrespiratória, qualidade de indução e intubação orotraqueal com uso de coadjuvantes na indução anestésica com propofol em cães. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38;(1); 39-44, 2016. (10.2430/000000000000000)
- Casoni D, Spadavecchia C, Adamia C. S-ketamine versus racemic ketamine in dogs: their relative potency as induction agents. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.42, p.250-259, 2015. (10.1111/vaa.12200)
- Cima DS, Sato K, Torrecilla JS, et al. Comparative study between propofol and propofol-ketamine for induction of anesthesia in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 53;(2); 146-152, 2016. (10.11606/issn.1678-4456)
- Congdon JM, Marquez M, Niyom S, et al. Avaliação dos efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de dexmedetomidina com e sem administração concomitante de atropina em cães. *Jornal da Associação Médica Veterinária Americana*, 239;(1); 81-89, 2011. (10.2460/javma.239.1.81)
- Congdon JM, Marquez M, Boscan PNS, et al. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40; 464-471, 2013. (10.1111/vaa.12036)
- Correa AL, Batista RT, Moraes NA, et al. Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. *Cienc. Rural*, Santa Maria, 43;(6); 1107-1113, 2013. (10.1590/S0103-84782013000600026)
- Covey-Crump G, Murison PJ. Fentanyl or mydazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia. Analgesia*, 35; 463-472, 2008. (10.1111/j.1467-2995.2008.00408.x)
- Dião HX, Jiang S, Gaoet YP, et al. Comparison of the effects of propofol and emulsified isoflurane alone or combined with dexmedetomidine on induction of anesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43; 145-152, 2016. (10.1111/vaa.12287)
- Elfenbein JR, Sanchez C, Robertson AS, et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36;(2); 162-172, 2009. (10.1111/j.1467-2995.2008.00441.x)
- Fayyaz SL, Kerr LC, Dyson DH, et al. The cardiopulmonary effects of anesthetic induction with isoflurane ketamine-diazepam or propofol-diazepam in the hypovolemic dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.36, p.110-123, 2009. (10.1111/j.1467-2995.2008.00437.x)
- Ghercke MI, Regalin D, Padilha VS, et al. Arterial mixed venous or central venous hemogasometry and end tidal CO₂ in dogs under different hemodynamic states. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45;(8), p. 1448. (10.22456/1679-9216.80007)
- Girard NM, Leece EA, Cardwell JM, et al. The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37; 1-6, 2010. (10.1111/j.1467-2995.2009.00502.x)
- Granholt M, Mckusick BC, Westerholm FC, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their

- reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33:(4); 214-223, 2006. (10.1111/j.1467-2995.2005.00259.x)
- Hopkins A, Giuffrida M, Larenza MP. Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41:(1); 64-72, 2014. (10.1111/vaa.12088)
- Li A, Yuen VMY, Goulay DS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42:(12); 1917-1927, 2016. (10.1080/03639045.2016.1232727)
- Minghella E, Auckburally A, Pawsonet P, et al. Clinical effects of midazolam or lidocaine co-induction with a propofol target-controlled infusion (TCI) in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43; 472-481, 2016. (10.1111/vaa.12336)
- Muñoz MR, Valverde A, Ibancovich JA, et al. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. *Canadian Veterinary Journal*, 58:(7); 729-734, 2017. (PMCID: PMC5479674)
- Musk GC, Pang DSJ, Beths T, et al. Target-controlled infusion of propofol in dogs – evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Veterinary Record*, 157:(24); 766-770, 2005. (10.1136/vr.157.24.766)
- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E, et al. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(2); 97-103, 2006. (10.1111/j.1467-2995.2005.00236.x)
- Smith CK, Seddighi R, Cox SK, et al. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44:(6); 1287-1295, 2017. (10.1016/j.vaa.2017.07.004)