



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL

GRACINEIDE DA COSTA FELIPE

Anestesia total intravenosa com midazolam ou detomidina associada à
cetamina e remifentanil, em cadelas.

Patos/PB
2022

GRACINEIDE DA COSTA FELIPE

Anestesia total intravenosa com midazolam ou detomidina associada à
cetamina e remifentanil, em cadelas

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Ciência e Saúde Animal, da Universidade
Federal de Campina Grande, como requisito
parcial para obtenção do grau de doutora em
Ciência e Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Patos-PB
2022

F315a Felipe, Gracineide da Costa.
Anestesia total intravenosa com midazolam ou detomidina associada à cetamina e remifentanil, em cadelas / Gracineide da Costa Felipe. – Patos, 2022.
79 f.

Tese (Doutorado em Ciência e Saúde Animal) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2022.
"Orientação: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto".
Referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Agonista α_2 Adrenérgico. 3. Anestesia Dissociativa. 4. Benzodiazepínico. 5. Canino. 6. Fármaco Indutor. 7. Infusão Contínua. 8. Opioide. I. Nóbrega Neto, Pedro Isidro da. II. Título.

CDU 636.09(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
POS-GRADUACAO EM CIENCIA E SAUDE ANIMAL
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

FOLHA DE ASSINATURA PARA TESES E DISSERTAÇÕES

GRACINEIDE DA COSTA FELIPE

**ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA COM MIDAZOLAM OU DETOMIDINA
ASSOCIADA À CETAMINA E REMIFENTANIL, EM CADELAS**

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação em Ciência e Saúde Animal como pré-requisito para obtenção do título de Doutora em Ciência e Saúde Animal.

Aprovada em: 02/09/2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto (Orientador - PPGCSA/UFCG)

Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz (Examinador Interno - PPGCSA/UFCG)

Prof. Dr. Marcelo Jorge Cavalcanti de Sá (Examinador Interno - PPGCSA/UFCG)

Profª. Dra. Ana Lucélia de Araújo (Examinadora Externa - IFPB)

Profª. Dra. Fernanda Vieira Henrique (Examinadora Externa - UFPI)



Documento assinado eletronicamente por **PEDRO ISIDRO DA NOBREGA NETO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 03/09/2022, às 07:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018.



Documento assinado eletronicamente por **MARCELO JORGE CAVALCANTI DE SA, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 03/09/2022, às 08:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018.



Documento assinado eletronicamente por **ANTONIO FERNANDO DE MELO VAZ, COORDENADOR(A)**, em 03/09/2022, às 08:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Vieira Henrique, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 08:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Lucélia de Araújo, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 19:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador 2632721 e o código CRC 8D609382.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nunca me desamparou e me permitiu chegar até aqui. Ele que me escuta em todos os momentos, me abençoa com o maior dom de todos, a vida. Obrigada meu Pai, por nunca me abandonar, mesmo quando eu não mereci, estivesse comigo. Te dedico tudo que sou e tudo que tenho. Toda honra e toda glória sejam dadas ao Pai.

Aos meus pais, Paulo e Gracinha, que são meu alicerce, meu maior bem. Um dia eu sonhei em estudar, em querer ser melhor e me superar cada dia mais e minha maior razão era vocês dois. Eu sempre pedi a Deus que me permitisse retribuir tudo que fizeram por mim, e hoje posso dizer que sou abençoada. Obrigada por serem as pessoas mais maravilhosas do mundo. Essa conquista não é minha, é de vocês. Os amo infinitamente.

Às minhas irmãs, Cleide e Leidinha, que são minhas parceiras. Dizem que irmão é um pedaço da gente, e vocês duas são. Hoje com a distância vejo como vocês duas são importantes em minha vida e peço sempre a Deus que eu possa estar aqui para vocês como sempre estiveram para mim. Amo muito vocês!

Ao meu noivo, Everson Hugo, meu parceiro, meu confidente, a pessoa que melhor me conhece, sabe dos meus sonhos, lutas diárias, dos desafios que enfrento e que sempre esteve do meu lado, me apoiando, me valorizando, mostrando que posso superar tudo. Obrigada meu amor, desculpa por todas às vezes eu estive ausente. Agradeço a Deus por ter entrado em minha vida e estar ao meu lado até hoje. Te amo!

À minha princesa Raissa, que hoje é um dos motivos que me impulsiona a querer lutar constantemente. Minha sobrinha que amo como se fosse minha filha. Se hoje quero ir além, também é por você, amor de tia.

A meu príncipe Mickael que entrou em minha vida para iluminar meus dias, para mostrar que podemos amar muito mais, que nosso coração pode sempre ser preenchido e hoje ele faz isso, ocupando um lugar de honra no coração de tia Neide. A maior de todas as vocações descobri quando fui tia e a você dedico todo meu amor.

À minha vizinha, *in memoriam*, jamais te esquecerei amor da minha vida. Sei que sempre estarás me abençoando aí do céu. Estrelinha do meu coração. Te amo para sempre!

Aos meus cunhados Katito e Almir, duas pessoas que hoje fazem parte da minha família, que me acolheram em suas casas quando precisei. Obrigada por serem essas pessoas prestativas, sempre dispostos a ajudar, seja com uma carona para ir à Universidade alimentar os animais do experimento e Katito nunca se negou, seja quando cheguei de viagem e Almir sempre esteve lá me buscando. Obrigada pela dedicação e amor às minhas irmãs.

À toda minha família, em especial Didia e meus meninos. Didia é minha segunda mãe, minha madrinha, a tia que sei em toda ocasião da minha vida, sempre que eu precisar ela vai estar lá e nunca me faltou. E meus meninos Thierry e Thiego, a quem tenho um carinho como se fossem meus irmãos. Amo vocês.

Ao meu orientador, professor Pedro Isidro, por toda paciência e disponibilidade. Um excelente professor, amante desse hospital, e como dizem os alunos: “o melhor da Universidade”, e essa opinião é unânime. Sempre me orientando, desde a graduação, quando me apaixonei pela anestesiologia e você foi o responsável por isso. Meu espelho de como deve ser um profissional. Serei eternamente grata por ter dividido comigo um pouquinho do seu conhecimento, que por sinal é vasto, por ter aberto sua casa para nós, seus orientados. Resumindo, obrigada por tudo professor, acredito que estamos mais próximos do fim.

Aos membros e professores da banca que gentilmente aceitaram meu convite e dispuseram-se a corrigir essa tese acrescentando sugestões que só virão a somar nos artigos.

Aos amigos que fiz na Universidade e que hoje formam minha segunda família:

Renato, filhinho do meu coração. A quem tenho um carinho tão grande, que o considero da minha família. Obrigada pela amizade, mesmo às vezes estando ausente e por ter me recebido em sua casa. Te amo.

Nanda, a pessoa que me inspira, além de uma excelente profissional, dedicada, inteligente, “a mais” um ser humano diferenciado. Te amo.

Edla, a minha parceirinha, alguém que decidi que jamais sairá da minha vida, pois eu não permito. Filha, obrigada por ter tornado meus dias tão melhores e por ser uma amiga de verdade. Não é todo mundo que consegue conviver e ainda criar laços tão fortes como os nossos. Te amo amiga!

Sóstenes, não sei nem expressar o quanto sou grata por toda ajuda nesse projeto, até pelos puxões de orelha, sempre necessários. Obrigada filho, sei que não consegui retribuir a ajuda no seu trabalho e sinto muito por isso, mas saiba que esse doutorado só foi possível por você.

Lylian, filha, obrigada por tudo, pela amizade, pela ajuda durante a residência, pelo carinho. Te desejo toda sorte do mundo.

Jardel, filho, um dos maiores anestesistas que conheço, um profissional exemplar, desde quando era estagiário, já mostrava onde ia chegar. Parabéns por tudo que se tornou e obrigada pela imensa ajuda nesse trabalho. Sem você também não teria sido possível.

Débora, Leiliane, Renata, Érika Queiroz, amigas que fiz na residência e por quem tenho carinho especial.

Ao professor Fernando Vaz e Eduardo “Dudu”, que foram excelentes e imprescindíveis para a realização da avaliação laboratorial, dedicando seu tempo com tanto empenho. Muito obrigada.

Aos meus amigos do sítio, que são parte de minha vida: Rejane minha irmãzinha, sem palavras para falar de sua importância; Rosa, minha parceira de aventuras, alguém que sei que posso contar sempre; Lindenalva, Cristiano, meus primos que fazem toda diferença em qualquer ocasião. A todos, muito obrigado pela amizade.

À UFCG, minha segunda casa, lugar onde fui mais feliz, em especial ao hospital veterinário, onde fiz grandes amigos, construí relações sólidas e cresci profissionalmente e como pessoa. Obrigada a todos os professores que passaram por minha trajetória, que dedicaram seu tempo concedendo um pouco do seu conhecimento. Agora fechando esse ciclo, espero ter feito diferença na vida das pessoas, assim como fizeram na minha.

Aos animais que fizeram parte dessa pesquisa, fornecendo dados importantes para que todo esse trabalho fosse realizado. Muito obrigada a todos e perdão por qualquer estresse causado.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais...

Minha razão de viver e minha maior inspiração diária. A força que me faz levantar e buscar crescer sempre mais. Tudo que eu sou eu devo a vocês. Obrigada por sempre acreditar em mim e demonstrarem tanto amor. Agradeço a Deus porque tenho os melhores pais do mundo.

A vocês dedico esse sonho!!!

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT	12
LISTAS DE TABELAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	17
1. INTRODUÇÃO GERAL	19
2. REFERÊNCIAS	23
3. CAPÍTULO I:	28
RESUMO.....	29
ABSTRACT	30
INTRODUÇÃO	30
MATERIAL E MÉTODOS	31
RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	37
4. CAPÍTULO II:.....	41
RESUMO.....	42
ABSTRACT	43
INTRODUÇÃO	43
MATERIAL E MÉTODOS	44
RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS	53
5. CAPÍTULO III:	58
RESUMO.....	59
ABSTRACT	60
INTRODUÇÃO	61
RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
CONCLUSÃO.....	70
6. CONCLUSÃO GERAL	79

RESUMO

Objetivou-se com esta tese comparar os efeitos das associações de detomidina ou midazolam ao remifentanil para indução anestésica, como também avaliar as associações desses mesmos fármacos à cetamina para administração total intravenosa em cadelas. No capítulo I foi avaliada a indução anestésica, a partir do *bolus* de detomidina ou midazolam associado a diferentes doses do remifentanil, em cadelas. No capítulo II avaliou-se a manutenção anestésica, associando detomidina ou midazolam ao remifentanil e à cetamina, sob forma de infusão intravenosa contínua, em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva. No capítulo III, durante a infusão contínua dos animais do capítulo II, avaliaram-se o perfil hemogasométrico, bioquímico e eletrolítico. No primeiro estudo, utilizou-se 24 cadelas pré-medicadas com acepromazina e submetidas a quatro protocolos intravenosos: G1 e G2 midazolam 0,3 mg/kg e remifentanil 4µg/kg (G1) ou 6µg/kg (G2); G3 e G4 – detomidina 0,005mg/kg e remifentanil 4µg/kg (G3) ou 6µg/kg (G4). Registraram-se frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxihemoglobina, temperatura corporal e eletrocardiografia, antes da administração da acepromazina (T-30) e 15 minutos após esta (T-15) e imediatamente após a indução anestésica (T1). Avaliaram-se também os reflexos protetores e os períodos de anestesia. Observaram-se bradicardia, bradipneia e hipotensão nos grupos G3 e G4, após a indução anestésica. Foram registrados onda T gigante em todos os grupos, bloqueio atrioventricular de 1º grau e bradiarritmia no G3 e G4. Com exceção do corneal, os demais reflexos estiveram ausentes ou diminuídos na maioria dos animais. Os períodos anestésicos foram semelhantes entre os grupos. A recuperação anestésica foi excelente ou boa em todos os animais. Concluiu-se que os protocolos utilizados permitem a intubação dos animais sendo recomendados apenas para indução anestésica. Nos capítulos II e III, 14 cadelas foram submetidas a dois protocolos de anestesia total intravenosa: sedação com detomidina (0,005mg/kg, GD) ou midazolam (0,3mg/kg, GM), indução com cetamina 4mg/kg (IV) e manutenção com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10µg/kg/h) associados à detomidina (0,005mg/kg/h, GD) ou ao midazolam (0,6mg/kg/h, GM). Os parâmetros foram avaliados nos seguintes momentos: antes e 15 minutos após a administração do sedativo (M0 e M1); dois minutos após a indução anestésica (M2); a cada 10 minutos até o final do procedimento cirúrgico (M3, M4, M5, M6, M7, M8); e 30 minutos após o final da infusão (M9). No capítulo II avaliaram-se, além dos parâmetros clínicos mensurados no capítulo I, o miorelaxamento, a qualidade e a duração da recuperação anestésica, o relaxamento dos pedículos ovarianos e a analgesia. No GD ocorreu bradicardia, hipotensão, bradipneia, bloqueio atrioventricular de 1º grau e bradiarritmia. No GM observaram-se poucas alterações clínicas, ocorrendo taquicardia apenas no M2. Demais variáveis estiveram quase sempre dentro dos limites de normalidade. O miorelaxamento, relaxamento dos pedículos e a qualidade da recuperação anestésica foi excelente ou boa em quase todos os animais de ambos os grupos. Concluiu-se a associação utilizada no GM é inadequada para uma boa manutenção anestésica devido a má contenção química dos pacientes, já os fármacos do GD permitem a manutenção anestésica apenas em pacientes hígidos, uma vez que causam importantes alterações cardiorrespiratórias e eletrocardiográficas, sendo recomendados oxigenioterapia e monitoração eletrocardiográfica constante. No capítulo III analisaram-se as variáveis hemogasométricas: pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻ e EB e o perfil eletrolítico: Na⁺, K⁺, Cl⁻, iCa⁺⁺ e AG. No GD o pH sanguíneo manteve-se normal, porém a PaCO₂ e o HCO₃⁻ aumentaram, sugerindo acidose respiratória, principalmente nos momentos M5 e M8. Pouquíssimas alterações hemogasométricas foram observadas no GM, não tendo relevância clínica. O perfil eletrolítico e bioquímico manteve-se normal em quase todas as variáveis, não revelando alterações no equilíbrio hidroeletrólítico e na função renal/hepática. Concluiu-se que a detomidina pode ser administrada em cães saudáveis, porém exige monitoramento constante e fornecimento de oxigenioterapia devido às alterações cardiorrespiratórias e

eletrocardiográficas, não sendo recomendada em pacientes não hígidos. Nesse sentido é possível concluir com essa tese que a utilização da detomidina em associação com os demais fármacos dessa pesquisa requer máxima cautela e só deve ser feita em pacientes hígidos, devido às alterações cardiorrespiratórias, eletrocardiográficas e hemogasométricas importantes observadas nesse estudo. Conclui-se ainda que o midazolam em protocolo de indução anestésica pode ser administrado, mas para manutenção anestésica, na dose utilizada não demonstrou bons resultados, sendo inconveniente, devido à necessidade de aumento nas doses dos demais fármacos.

Palavras chaves: agonista $\alpha 2$ -adrenérgico; anestesia dissociativa; benzodiazepínico; canino; fármaco indutor; infusão contínua; opioide.

ABSTRACT

The objective of this thesis was to compare the effects of the combinations of detomidine or midazolam to remifentanyl for anesthetic induction, as well as to evaluate the associations of these same drugs to ketamine for total intravenous administration in bitches. In the chapter I, anesthetic induction was evaluated using a bolus of detomidine or midazolam associated with different doses of remifentanyl in female dogs. In the chapter II, anesthetic maintenance was evaluated, associating detomidine or midazolam with remifentanyl and ketamine, in the form of continuous intravenous infusion, in female dogs submitted to elective ovariohysterectomy. In the chapter III, during the continuous infusion of the animals of chapter II, the hemogasometric, biochemical and electrolyte profile were evaluated. In the first study, 24 female dogs were premedicated with acepromazine and submitted to four intravenous protocols: G1 and G2 midazolam 0.3 mg/kg and remifentanyl 4 µg/kg (G1) or 6 µg/kg (G2); G3 and G4 – detomidine 0.005 mg/kg and remifentanyl 4 µg/kg (G3) or 6 µg/kg (G4). Heart and respiratory rate, arterial pressure, peripheral oxyhemoglobin saturation, body temperature and electrocardiography were recorded before the administration of acepromazine (T-30) and 15 minutes later (T-15) and immediately after anesthetic induction (T1). Protective reflexes and periods of anesthesia were also evaluated. Bradycardia, bradypnea and hypotension were observed in groups G3 and G4 after anesthetic induction. Giant T wave was recorded in all groups, 1st degree atrioventricular block and bradyarrhythmia in the G3 and G4. With the exception of the corneal reflex, the other reflexes were absent or reduced in most animals. Anesthetic periods were similar between groups. Anesthetic recovery was excellent or good in all animals. It was concluded that the protocols used allow the intubation of the animals, being recommended only for anesthetic induction. In chapters II and III, 14 bitches were submitted to two protocols of total intravenous anesthesia: sedation with detomidine (0.005mg/kg, GD) or midazolam (0.3mg/kg, GM), induction with ketamine 4mg/kg (IV) and maintenance with ketamine (5mg/kg/h) and remifentanyl (10µg/kg/h) associated with detomidine (0.005mg/kg/h, GD) or midazolam (0.6mg/kg/h, GM). The parameters were evaluated at the following times: before and 15 minutes after the administration of the sedative (M0 and M1); two minutes after anesthetic induction (M2); every 10 minutes until the end of the surgical procedure (M3, M4, M5, M6, M7, M8); and 30 minutes after the end of the infusion (M9). In Chapter II, in addition to the clinical parameters measured in Chapter I, myorelaxation, the quality and duration of anesthetic recovery, relaxation of the ovarian pedicles and analgesia were evaluated. In the DG, there was bradycardia, hypotension, bradypnea, 1st degree atrioventricular block and bradyarrhythmia. Few clinical alterations were observed in GM, with tachycardia occurring only in M2. Other variables were almost always within normal limits. Myorelaxation, pedicle relaxation and the quality of anesthetic recovery were excellent or good in almost all animals in both groups. It is concluded that the association used in GM is inadequate for good anesthetic maintenance due to poor chemical containment of patients, since DG drugs allow anesthetic maintenance only in healthy patients, since they cause important cardiorespiratory and electrocardiographic changes, and oxygen therapy is recommended and constant electrocardiographic monitoring. In chapter III, the blood gas variables were analyzed: pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻ and EB and the electrolyte profile: Na⁺, K⁺, Cl⁻, iCa⁺⁺ and AG. In DG, blood pH remained normal, but PaCO₂ and HCO₃⁻ increased, suggesting respiratory acidosis, especially at M5 and M8. Very few blood gas changes were observed in the GM, with no clinical relevance. The electrolyte and biochemical profile remained normal in almost all variables, revealing no changes in hydroelectrolyte balance and renal/hepatic function. It is concluded that detomidine can be administered to healthy dogs, but it requires constant monitoring and supply of oxygen therapy due to cardiorespiratory and electrocardiographic changes, and is not recommended in unhealthy patients. In this sense, it is possible to conclude that the use of detomidine in

association with the other drugs in this research requires extreme caution and should only be performed in healthy patients, due to the important cardiorespiratory, electrocardiographic and blood gas changes observed in this study. It is also concluded that midazolam in an anesthetic induction protocol can be administered, but for anesthetic maintenance, at the dose used, it did not show good results, being inconvenient, due to the need to increase the doses of the other drugs.

Keywords: α 2-adrenergic agonist; dissociative anesthesia; benzodiazepine; canine; inducing drug; continuous infusion; opioid.

LISTAS DE TABELAS

CAPÍTULO I

Página

- Tabela 1 - Média \pm desvio padrão dos períodos de latência, hábil e de recuperação anestésica em cadelas tranquilizadas com acepromazina (0,05mg/kg) e submetidas à indução anestésica com midazolam (0,3mg/kg) associado ao remifentanil (4 μ g/kg – G1; 6 μ g/kg – G2) ou com detomidina (0,005mg/kg) associada ao remifentanil (4 μ g/kg – G3; 6 μ g/kg – G4)..... 33
- Tabela 2 - Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória, saturação parcial de oxihemoglobina e temperatura corporal em cadelas tranquilizadas com acepromazina (0,05mg/kg) e submetidas à indução anestésica com midazolam (0,3mg/kg) associado ao remifentanil (4 μ g/kg – G1; 6 μ g/kg – G2) ou com detomidina (0,005mg/kg) associada ao remifentanil (4 μ g/kg – G3; 6 μ g/kg – G4)..... 34
- Tabela 3 - Média \pm desvio padrão das variáveis eletrocardiográficas de duração (ms) da onda P, do intervalo PQ, do complexo QRS e do intervalo QT e amplitude (mV) das ondas P e R, em cadelas tranquilizadas com acepromazina (0,05mg/kg) e submetidas à indução anestésica com midazolam (0,3mg/kg) associado ao remifentanil (4 μ g/kg – G1; 6 μ g/kg – G2) ou com detomidina (0,005mg/kg) associada ao remifentanil (4 μ g/kg – G3; 6 μ g/kg – G4)..... 36

CAPÍTULO II

Página

Tabela 1 -	Mediana \pm desvio interquartílico da pressão arterial média (PAM) e média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória, saturação parcial de oxihemoglobina e temperatura corporal de cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).....	48
Tabela 2 -	Mediana \pm desvio interquartílico da duração da onda P (ms), do complexo QRS (ms) e amplitude da onda R (mV), e média \pm desvio padrão da amplitude da P (mV), intervalo PR (ms), Intervalo QT (ms), de cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).....	50
Tabela 3 -	Média \pm desvio padrão do miorelaxamento de cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).....	52
Tabela 4 -	Mediana \pm desvio interquartílico da Glicose (mg/dL) em cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).....	52

CAPÍTULO III

Página

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão do pH, HCO_3^- (mmol/L), PaO_2 (mmHg), PaCO_2 (mmHg), tCO_2 (mmol/L) e EB, (mmol/L) de cadelas anestesiadas com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10 $\mu\text{g/kg/h}$) associados à detomidina (0,005 mg/kg) (GD) ou ao midazolam (0,6 mg/kg/h) (GM) e submetidas à ovariectomia eletiva.....	76
Tabela 2 - Média \pm desvio padrão de ALB (g/dL), ALT (g/dL) ALP (UI/L), Ureia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL) de cadelas anestesiadas com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10 $\mu\text{g/kg/h}$) associados à detomidina (0,005 mg/kg) (GD) ou ao midazolam (0,6 mg/kg/h) (GM) e submetidas à ovariectomia eletiva.....	77
Tabela 3 - Mediana \pm desvio interquartilico do Na^+ (mmol/L), iCa^{++} (mmol/L) e média \pm desvio padrão de K^+ (mmol/L), Cl^- (mmol/L) e AG (mmol/L) de cadelas anestesiadas com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10 $\mu\text{g/kg/h}$) associados à detomidina (0,005 mg/kg) (GD) ou ao midazolam (0,6 mg/kg/h) (GM) e submetidas à ovariectomia eletiva.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu\text{g/kg/h}$ - Micrograma por quilograma por hora

AG - Ânion gap

ALB - Albumina

ALP - Fosfatase Alcalina

ALT - Alanina Aminotransferase

ATI - anestesia total intravenosa

BAV - Bloqueio Atrioventricular

bpm - Batimentos por minuto

CAM - concentração alveolar mínima

Cl^- - Cloro

cm - Centímetro

CO_2 - Dióxido de carbono

CSTR - Centro de Saúde e Tecnologia Rural

EB - Excesso/déficit de base

ECG - Eletrocardiograma

f - Frequência respiratória

FC - Frequência cardíaca

g/dL - Grama por decilitro

G1 e G2 - Grupos midazolam/remifentanil

G3 e G4 - Grupos detomidina/remifentanil

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GD - Grupo detomidina

GGT - Gama Glutamiltransferase

GM - Grupo midazolam

HCO_3^- - Bicarbonato

iCa^{++} - Cálcio ionizado

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso(a)

K^+ - Potássio

kg - Quilograma

mg/dL - Miligrama por decilitro

mg/kg - Miligrama por quilograma

mg/kg/h – Miligrama por quilograma por hora
mL - Mililitro
mL/kg - Mililitro/quilograma
mmHg - Milímetros de mercúrio
mmol/L - Milimoles por litro
MPA- Medicação pré-anestésica
mpm - Movimentos por minuto
ms - Milissegundos
mV - Milivolts
Na⁺ - Sódio
NaCl - Cloreto de sódio
OH - Ovariohisterectomia
PaCO₂ - Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PAM - Pressão arterial média
PaO₂ - Pressão parcial arterial de oxigênio
PAS - Pressão arterial sistólica
pH - Potencial hidrogeniônico
Pms - Duração da onda P
PmV - Amplitude da onda P
PQms - Duração do intervalo PQ
PT - Proteína Total
QRSms - Duração do complexo QRS
QTms - Duração do intervalo QT
RmV - Amplitude da onda R
SNC - sistema nervoso central
SPO₂ - Saturação de oxihemoglobina
Tab. - Tabela
TC - Temperatura corporal
TCO₂ - Dióxido de carbono total
UFMG - Universidade Federal de Campina Grande
UI/L – Unidade internacional por litro

1. INTRODUÇÃO GERAL

Na anestesiologia veterinária a preocupação com a segurança e qualidade dos protocolos anestésicos é cada vez maior, a fim de garantir ao paciente seu bem-estar, aprimorando técnicas anestésicas ou associações de fármacos que promovam hipnose, analgesia e relaxamento muscular adequado para um procedimento cirúrgico, uma vez que não existe um fármaco que possua todas essas propriedades de forma satisfatória (AGUIAR, 2010).

Ao longo dos anos vários fármacos vêm sendo introduzidos na rotina dos anestesistas como indutores de anestesia geral, porém ainda há a necessidade de alternativas seguras que possam ser empregadas em pacientes de risco ou até mesmo em cirurgias eletivas, quando não for possível fazer uso dos fármacos tradicionalmente utilizados, seja por escassez ou dificuldade em adquiri-los, como na atual situação onde a pandemia do novo coronavírus (COVID-19) restringiu seriamente a venda de anestésicos para hospitais e clínicas veterinárias, sendo necessária muitas vezes utilizar associações não tão rotineiras para conseguir um plano anestésico adequado (LAVOR, 2003; MARQUES; PEREIRA; MARQUES, 2009; ISITEMIZ et al., 2014).

A anestesia total intravenosa (ATI), que consiste no uso de fármacos exclusivamente por via intravenosa, vem sendo foco de várias pesquisas na medicina veterinária, motivadas pela maior utilização dessa técnica pelos anestesistas, em decorrência dos valores mais assecíveis dos equipamentos, como as bombas de infusão, além do surgimento de novos fármacos de ação mais curta e recuperação rápida, tendo ainda como vantagens boa estabilidade hemodinâmica e ausência de poluição ambiental (OLIVEIRA; OLESKOVICZ; MORAES, 2007; PAULA et al., 2010).

Estudos recentes vêm demonstrando bons resultados da associação de cetamina, propofol, benzodiazepínicos e opioides (VIEIRA; LUNA; CASSU, 2013; BEIER et al., 2015; OTERO et al., 2016). Quimicamente a cetamina é conhecida como cloridrato de 2-(o-clorofenol)-2-(metilamino)-ciclo-hexano (BERRY, 2017). É um importante anestésico dissociativo derivado de ciclohexanona e bloqueador não competitivo dos canais de receptores NDMA (ZHANG et al., 2021). Promove elevação da frequência cardíaca em decorrência do aumento do tônus simpático, do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio (SILVA et al., 2007).

Sobre o sistema respiratório, a cetamina produz ventilação apnêustica, com pausa prolongada após a inspiração. Em alguns pacientes pode-se observar hipóxia e hipercapnia (LAREDO; CANTALAPIEDRA, 2001; VALADÃO, 2014), devido a seu agonismo parcial com os receptores mu opiáceos. Embora possua efeito analgésico, principalmente para a dor

somática, não é totalmente satisfatório para um procedimento cirúrgico (FANTONI; MARTINS, 2011). Além disso, ela não promove relaxamento muscular adequado. Desta forma, é indicada associação com fármacos que possuam essas características (COELHO, 2009) como, por exemplo, benzodiazepínicos e agonistas α 2-adrenérgicos.

Intelizano et al. (2008) observaram maior estabilidade hemodinâmica em cães sob infusão contínua de cetamina e propofol em relação aos animais que receberam apenas o propofol. Silva et al. (2007) ao associarem a cetamina a um benzodiazepínico e um agonista α 2-adrenérgicos observaram diminuição no uso dos fármacos, além de boa recuperação anestésica isenta de excitações.

Os benzodiazepínicos promovem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes e miorelaxantes, sendo amplamente utilizados na anestesia com o intuito, sobretudo, de potencializar os efeitos dos anestésicos gerais e dissociativos, reduzindo suas doses (OTERO et al., 2016).

O midazolam é um benzodiazepínico considerado eficiente quando associado à cetamina, pois ambos apresentam compatibilidade quanto à solubilidade, além do seu efeito agonista sobre os receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) (SILVA et al., 2007). Ao ser administrado em cães na dose de 0,5 mg/kg, por via intravenosa, possui meia-vida de eliminação de 77 minutos. Em pH inferior a 4,0 é altamente hidrossolúvel, além da meia-vida mais curta, possui maior potência hipnótica quando comparado ao diazepam (RANKIN, 2017).

Os opioides constituem uma das classes de medicamentos mais utilizada na medicina veterinária (PEREIRA et al., 2013). São compostos lipofílicos, por conseguinte, são capazes de sofrer difusão em todo o corpo, sendo seu principal local de efeito o sistema nervoso central (SNC), causando analgesia, efeitos antitussígenos e sedação (KUKANICH; WIESE, 2017). Geralmente não causam depressão na contratilidade do miocárdio, mas os fármacos do grupo fentanil, como o remifentanil, podem causar bradicardia intensa e depressão respiratória (CORTOPASSI, 2002), sendo esta diretamente relacionada com a diminuição da resposta do centro respiratório ao aumento de CO₂ no sangue arterial (NETO, 2008). Entretanto, mesmo com a bradipneia, ocorre aumento do volume corrente e, por conseguinte, controle da ventilação (OTERO, 2005).

O remifentanil possui alta afinidade pelos receptores μ e agonismo seletivo pelos receptores μ , após ser administrado por via intravenosa, tem início de ação em aproximadamente dois a cinco minutos em cães, pois o equilíbrio entre as concentrações do fármaco no plasma e nos seus receptores no SNC ocorre rapidamente (NETO, 2008). Seu efeito é muito curto, com meia-vida de eliminação de seis minutos, em consequência à extensa

metabolização extra-hepática, diferente dos demais opioides, que dependem da redistribuição tecidual para o término do efeito e do metabolismo hepático para sua excreção (NETO, 2008; KUKANICH; WIESE, 2017).

Akashi et al. (2020) ao avaliarem os efeitos do remifentanil e da dexmedetomidina, de forma isolada ou associada, observaram que houve redução na concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano em cães, demonstrando sinergismo entre os fármacos.

Outro grupo de fármacos que têm uso bastante difundido na medicina veterinária são os agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, pois além de promoverem boa sedação, possuem efeitos analgésicos e miorrelaxantes (COELHO, 2009). Essas características são importantes, uma vez que auxiliam na redução do consumo dos anestésicos durante o procedimento cirúrgico e da rigidez causada pelos opioides e anestésicos dissociativos (MAGALHÃES et al., 2004).

Seu mecanismo de ação ocorre basicamente pela estimulação dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos, impedindo a liberação de noradrenalina central e periférica pela inibição do influxo de íons cálcio na membrana neuronal e diminuindo, assim, a excitação do SNC (CAIRES; CLARK, 2014). Com isso temos seus efeitos benéficos, citados anteriormente. Todavia, a utilização desses fármacos pode desencadear bradicardia, bloqueios atrioventriculares e hipotensão arterial (RANKIN, 2017). No sistema respiratório, em doses baixas ou quando administrados isoladamente, não causam interferência na fisiologia respiratória, porém associados à outros fármacos, como anestésicos e opioides, pode ocorrer diminuição da frequência respiratória como também do volume minuto, desencadeando alterações no padrão respiratório, redução da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e aumento da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (BOFF et al., 2022).

Outros efeitos sistêmicos podem ocorrer de forma mais branda, porém não devem ser desconsiderados, tais como, diminuição da motilidade intestinal e refluxo gástrico, redução da secreção do hormônio antidiurético, com conseqüente aumento do débito urinário, salivação, hipoinsulinemia e hiperglicemia (MASSONE, 2011; CAIRES; CLARK, 2014; RANKIN, 2017).

A detomidina é um fármaco dessa classe com efeitos miorrelaxantes, analgésicos e sedativos semelhantes à xilazina. Contudo, ela possui uma potência 10 vezes maior, devido às características moleculares que potencializam seu período de ação, devendo, desta maneira, ser utilizada com cautela em pacientes não hígdidos (CAIRES; CLARK, 2014; MASCARENHAS, 2017). É fracamente lipofílica, com taxa de ligação $\alpha 2:\alpha 1$ na proporção de 260:1 (POHL et al., 2012). Não é comumente utilizada como analgésico adjuvante em cães e gatos (GAYNOR; MUIR, 2009), entretanto, sua administração por infusão contínua em equinos por cerca de 60

minutos, produziu analgesia e sedação, com manutenção da pressão arterial, temperatura retal e estabilidade nas variáveis hemogasométricas (SERPA, 2011). Nesse mesmo estudo foi relatado diminuição da secreção de insulina, com consequente hiperglicemia. Em cães, as consequências dessa diminuição no aporte de glicose aos tecidos não estão completamente esclarecidas.

Henrique et al. (2021) ao administrarem detomidina em cães, observaram hipertensão inicial mais intensa em relação aos outros agentes agonistas alfa-2 adrenérgicos, bradicardia e bradipneia em alguns momentos, além de ineficiência analgésica no protocolo que foi utilizado. Tendo uso pouco disseminado em pequenos animais, são necessários mais estudos que esclareçam os efeitos clínicos e analgésicos da associação de detomidina a outras classes farmacológicas.

Objetiva-se comparar os efeitos das associações de detomidina ou midazolam ao remifentanil para indução anestésica, como também avaliar as associações desses mesmos fármacos à cetamina para administração total intravenosa em cadelas. Este trabalho será dividido em três capítulos: No primeiro avaliou-se a indução anestésica a partir da administração de midazolam e detomidina associados ao remifentanil em cadelas, sobre os parâmetros clínicos, reflexos protetores, períodos de latência e hábil, a qualidade e tempo de recuperação anestésica. No capítulo II avaliaram-se os efeitos sobre os parâmetros clínicos, miorelaxamento, analgesia e qualidade e duração da recuperação anestésica decorrentes da anestesia total intravenosa com midazolam ou detomidina associados ao remifentanil e cetamina em cadelas, durante o procedimento cirúrgico de ovariectomia eletiva. Por último, no capítulo III avaliaram-se os parâmetros hemogasométricos, bioquímicos e eletrolíticos dos mesmos animais citados no capítulo II.

2. REFERÊNCIAS

- 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. 275-297.
- AKASHI, N. et al. Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanil and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 4, p. 490-498, 2020.
- BEIER, S. L. et al. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of a constant rate infusion of remifentanil undergoing mastectomy in dogs. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 5, p. 3139-3148, 2015.
- BERRY, S. H. Anestesia dissociativa. In: GRIM, K. A. et al. **“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 846-861.
- BOFF, G. A. et al. Alterações hemodinâmicas e respiratórias da infusão contínua de dexmedetomidina na anestesia geral em cães: revisão sistemática e meta-análise. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, e39611729980, 2022. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29980>>. Acesso em: 01/10/2022.
- CAIRES, L. P.; CLARK, R. M. O. Agonistas alfa-2 pela via epidural na analgesia de cães e gatos – revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**, v. 21, n. 3, p. 359-369, 2014.
- COELHO, C. M. M. **Total intravenous anesthesia using ketaminepropofol or ketamine-xylazine-egg in donkeys premedicated with xylazine**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.
- CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia pediátrica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 21, p. 215-221.
- FANTONI, D. T.; MARTINS, A. Analgesia para cirurgia geral. In: FANTONI, D. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 261-276.
- GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**. 2 ed. São Paulo: MedVet, 2009.

HENRIQUE, F. V. et al. Anestesia intravenosa contínua com cetamina racêmica ou dextrocetamina e detomidina em cadelas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 73, n. 1, p. 62-72, 2021. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/xhnPyvMYfPF8CtBKSr6K9Jc/abstract/?lang=pt>>. Acesso: 01/06/2021.

INTELIZANO, T. R. et al. Total intravenous anaesthesia with propofol-recamic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, p. 212-222, 2008..

ISITEMIZ, I. et al. Prevention of etomidate-induced myoclonus: Which is superior: Fentanyl, midazolam, or a combination? A Retrospective comparative study. **Med Sci Monit**, v. 20, p. 262-267, 2014.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. In: GRIM, K. A. et al. **“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 611-675.

LAREDO, F.; CANTALAPIEDRA, A. G. Técnicas de anestesia general inyectable – TIVA. **Consulta de difusão veterinária**, v. 9, n. 77, p. 51-61, 2001. Disponível em: <http://ciberconta.unizar.es/cirugiaveterinaria/Mas_Informacion/Temas_anestesia/TIVA.PDF>. Acesso em: 15/09/2017.

LAVOR, M. S. L. **Efeitos do propofol, etomidato, thiopental e anestesia epidural em neonatos e em cadelas, submetidas a cesariana eletiva**. 2003. Tese (Magister Scientiae) – Unversidade Federal de Viçosa, Viçosa, BH, 2003. Disponível em: <<http://locus.ufv.br/handle/123456789/5171>>. Acesso em: 20/03/2021.

MAGALHÃES, E. et al. Relação entre a Infusão Contínua de Dexmedetomidina e a Fração Expirada de Sevoflurano Monitorizada pelo Índice Bispectral. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 3, p. 303-310, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v54n3/v54n3a03.pdf>>. Acesso em: 05/10/2017.

MARQUES, J. A.; PEREIRA, D. A.; MARQUES, I. C. S. Associação entre midazolam e detomidina na medicação pré-anestésica para indução da anestesia geral com cetamina em potros. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.6, p.1290-1296,

2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352009000600006>>. Acesso em: 18/03/2021.

MASCARENHAS, C. L. C. F. **Comparação da anestesia epidural com detomidina e/ou meperidina em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia.** 2017. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, Cruz das Almas, BA, 2017. Disponível em: <<http://www.repositoriodigital.ufrb.edu.br/bitstream/123456789/1141/1/TCC%20Finalizado%20Vers%C3%A3o%20Final.pdf>>. Acesso em: 06/10/2017.

MASSONE, F. Medicação Pré-anestésica. In: _____. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e técnicas, texto e atlas.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 13-23.

NETO, J. M. L. S. **Avaliação do protocolo anestésico xilazina, quetamina e remifentanil em cadelas submetidas à ovário salpingohisterectomia através da eletrocardiografia.** 2008. Dissertação (Mestrado em ciência veterinária) – Universidade Federal Rural do Pernambuco, Recife, PE, 2008. Disponível em: <<http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede2/bitstream/tede2/5683/2/Jairo%20de%20Macedo.pdf>>. Acesso em: 16/10/2017.

OLIVEIRA, F. A.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A. N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 6, n. 2, p. 170-178, 2007. Disponível em: <http://rca.cav.udesc.br/rca_2007_2/oliveira.pdf> Acesso em: 25/09/2017.

OTERO, P. E. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais.** São Paulo: Interbook, 2005, p. 293.

OTERO, A. R. S. et al. Avaliação da infusão contínua de dexmedetomidina ou dexmedetomidina-midazolam sobre variáveis cardiorrespiratórias e qualidade da recuperação anestésica, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **Rev. Bras. Med. Vet.**, v. 38, n. 2, p. 168-174, 2016. Disponível em: <<https://rbmv.org/BJVM/article/view/209/844>>. Acesso em: 18/07/2021.

PAULA, D. P. et al. Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 2, p. 302-308, 2010. Disponível em:

<<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/28662/S0102-09352010000200009.pdf?sequence=1>> . Acesso em 05/10/2017.

PEREIRA, D. A. et al. Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 4, p. 967-974, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/109494>>. Acesso em: 16/10/2017.

POHL, V. H. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **Can J Vet Res**, v. 76, p. 215-20, 2012. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/cvma/cjvr/2012/00000076/00000003/art00009>>. Acesso em: 02/10/2017.

RANKIN, D. C. Sedativos e Tranquilizantes. In: GRIM, K. A. et al. **“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 585-598.

SERPA, P. B. S. **Avaliação de parâmetros hemogasométricos e bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação**. 2011. Dissertação (Mestrado em Medicina Animal: Equinos) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2011. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/39290/000824329.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 07/10/2017.

SILVA, F. C. et al. Continuous infusion in adult females dogs submitted to ovariohysterectomy with midazolam-xylozine and/or medetomidine pre-treated with methotrimeprazine and buprenorphine. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 22, n. 4, p. 271-278, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502007000400008&script=sci_arttext>. Acesso em: 10/10/2017.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T. CORTOPASSI, S. R. **G. Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 14, p. 237-245.

VIEIRA, F. A. F.; LUNA, S. P. L.; CASSU, R. N. Propofol ou propofol/cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa em cães. **Rev. Bras. Med. Vet.**, v. 35, n. 2, p. 197-204, 2013. Disponível em: <<https://rbmv.org/BJVM/article/view/603>>. Acesso em: 18/07/2021.

ZHANG, Y. et al. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. **Nature**, v. 596, p. 301–305, 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03769-9>>. Acesso em: 01/10/2022.

3. CAPÍTULO I:

Indução anestésica em cadelas empregando as associações midazolam-remifentanil ou detomidina-remifentanil

Autores

Gracineide da Costa Felipe

Fernanda Vieira Henrique

Edla Iris Sousa Costa

Deborah Castro

Hênio Dorgival Lima Alves

Jardel de Azevedo Silva

Nathalia Ferreira Lisboa

Lucas Teixeira de Araújo Dantas

Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Manuscrito será submetido à Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia / ISSN: 1678-4162.

Indução anestésica em cadelas empregando as associações midazolam-remifentanil ou detomidina-remifentanil

Anesthetic induction in female dogs using midazolam-remifentanil or detomidine-remifentanil

G.C. Felipe^{1*}, F.V. Henrique², E.I.S. Costa³, D. Castro³, H.D.L. Alves³, J. A. Silva³, N.F. Lisboa³, L.T.A. Dantas³, P.I. Nóbrega Neto⁴.

^{1*}Aluno(a) do programa de pós-graduação em saúde e ciência animal - Universidade Federal de Campina Grande - Patos, PB.

E-mail: neyde19@gmail.com

²Médica veterinária anesthesiologista, Universidade Federal do Piauí – Bom Jesus, PI.

³Médico(a) veterinário(a) autônomo(a)

⁴Professor titular – Universidade Federal de Campina Grande – Patos, PB.

G.C. Felipe. <https://orcid.org/0000-0002-6996-4495>
 F.V. Henrique. <https://orcid.org/0000-0002-8956-8983>
 E.I.S. Costa. <https://orcid.org/0000-0003-1989-086X>
 D. Castro. <https://orcid.org/0000-0001-8917-5787>
 H.D.L. Alves. <https://orcid.org/0000-0001-5876-7296>
 J. A. Silva. <https://orcid.org/0000-0003-1438-1660>
 N.F. Lisboa. <https://orcid.org/0000-0002-2876-2686>
 L.T.A. Dantas. <https://orcid.org/0000-0001-7522-9254>
 P.I. Nóbrega Neto. <https://orcid.org/0000-0002-7307-3214>

RESUMO

Objetivou-se com esse estudo comparar as associações de detomidina ou midazolam ao remifentanil, para indução anestésica intravenosa, em 24 cadelas pré-medicadas com acepromazina e submetidas a quatro protocolos intravenosos: midazolam 0,3 mg/kg e remifentanil 4 µg/kg (G1) ou 6 µg/kg (G2); detomidina 0,005 mg/kg e remifentanil 4 µg/kg (G3) ou 6 µg/kg (G4). Registaram-se frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxihemoglobina, temperatura corporal e eletrocardiografia, antes da administração da acepromazina (T-30) e 15 minutos após esta (T-15), imediatamente após a indução anestésica (T1). Avaliaram-se também os reflexos protetores e os períodos de anestesia. Observou-se bradicardia e bradipneia nos grupos G3 e G4, após a indução anestésica. Verificou-se hipotensão no T1 do G3 e G4. Foram registrados onda T gigante em todos os grupos, bloqueio atrioventricular de 1º grau e bradiaritmia no G3 e G4. Com exceção do corneal, os demais reflexos estiveram ausentes ou diminuídos na maioria dos animais. Os períodos anestésicos foram semelhantes entre os grupos. A recuperação anestésica foi excelente ou boa em todos os animais. Conclui-se que os protocolos utilizados permitem a intubação, porém são indicados apenas como indutores de anestesia geral e com fornecimento de oxigênio e monitoramento eletrocardiográfico constante.

Palavras chaves: agonista α 2-adrenérgico, benzodiazepínico, canino, indutor anestésico, opioide.

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the combinations of detomidine or midazolam with remifentanyl, for intravenous anesthetic induction, in the 24 female dogs premedicated with acepromazine and submitted to four intravenous protocols: midazolam 0.3 mg/kg and remifentanyl 4 µg/kg (G1) or 6 µg/kg (G2); detomidine 0.005 mg/kg and remifentanyl 4 µg/kg (G3) or 6 µg/kg (G4). Heart and respiratory rate, arterial pressure, peripheral oxyhemoglobin saturation, body temperature and electrocardiography were recorded before acepromazine administration (T-30) and 15 minutes later (T-15) and immediately after anesthetic induction (T1). Protective reflexes and periods of anesthesia were also evaluated. Bradycardia and bradypnea were observed in the groups G3 and G4 after anesthetic induction. There was hypotension on T1 of G3 and G4. Giant T wave was recorded in all groups, 1st degree atrioventricular block and bradyarrhythmia in the G3 and G4. With the exception of the corneal reflex, the other reflexes were absent or reduced in most animals. Anesthetic periods were similar between groups. Anesthetic recovery was excellent or good in all animals. It is concluded that the protocols used allow intubation, but are indicated only as inductors of general anesthesia and with oxygen supply and constant electrocardiographic monitoring.

Keywords: α 2-adrenergic agonist, benzodiazepine, canine, anesthetic inducer, opioid.

INTRODUÇÃO

A pandemia do novo coronavírus (COVID-19) provocou uma gigantesca escassez de medicamentos, insumos e anestésicos que rotineiramente eram utilizados na medicina veterinária, trazendo o alerta para a necessidade de protocolos que pudessem ser alternativas para indução e manutenção anestésica (Oliveira *et al.*, 2021).

Rotineiramente os benzodiazepínicos são associados a outros fármacos, dentre eles os sedativos e opioides, no intuito de promover uma maior sedação e miorelaxamento (Marques *et al.*, 2009).

O midazolam é um benzodiazepínico que apresenta um anel imidazol (Rankin, 2017), seu uso em cães demonstrou reduzir significativamente a dose de propofol (Hopkins *et al.*, 2014), porém há controvérsia em relação a tal efeito, uma vez que há relatos na literatura em que não houve essa diminuição e ainda evidenciou-se excitação nos animais (Covey-Crump e Murison, 2008).

O remifentanyl é o opioide que apresenta mais curto período de ação quando comparado aos demais fármacos da classe (Pereira, 2008). Ele difere também dos demais opioides por possuir uma ligação éster que permite que seja quebrada por colinesterases plasmáticas, resultando em razoavelmente farmacocinética previsível, com meia vida mais curta (Zannin, 2019). Depois da administração intravenosa seu pico de efeito é alcançado rapidamente e a rápida eliminação resulta na recuperação completa de sua efeitos sistêmicos dentro de 5-10 minutos (Beier *et al.*, 2015).

De acordo com Gaddini *et al.* (2018), os agonistas α 2 adrenérgicos promovem boa analgesia, sedação e efeito miorelaxante. A detomidina pertence ao grupo dos agonistas α 2-adrenérgicos e é administrada frequentemente em equinos e ruminantes, espécies nas quais já existem algumas pesquisas que comprovam sua eficácia em infusão intravenosa contínua, porém, devido aos seus efeitos depressores no sistema cardiovascular, seu uso em pequenos animais ainda é pouco difundido (Serpa, 2011; Monteiro *et al.*, 2014).

Henrique *et al.*, (2019) ao administrar esse fármaco em associação com dextrocetamina e morfina ou midazolam não obteve bons resultados com relação a analgesia, sendo esse protocolo incapaz de abolir a dor num procedimento cirúrgico.

Tendo em vista que não serão realizados estímulos nociceptivos nesse estudo, o interesse em se utilizar a detomidina na indução anestésica em cães, surge pelo fato de

este fármaco ser bastante utilizado em grandes animais por via intravenosa e demonstrar bons resultados, podendo vir a ser útil também em pequenos animais. Desta forma objetivou-se com este estudo comparar os efeitos clínicos e anestésicos decorrentes do emprego da administração intravenosa das associações detomidina-remifentanil e midazolam-remifentanil como indutores anestésicos, em cadelas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (protocolo nº 08/2021). Foram utilizadas 24 cadelas hípidas, sem raça definida, com idade média $2,2 \pm 0,9$ anos, pesando em média $16,6 \pm 4$ kg. A avaliação da híidez foi determinada com base no exame clínic, exames laboratoriais (hemograma e alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) e eletrocardiograma (ECG).

Foram formados quatro grupos experimentais, de forma aleatória e equitativa, nos quais os animais, 15 minutos após serem medicados com acepromazina (acepran® 0,2%, Vetnil Ind. e Com. de Produtos Veterinários Ltda, Louveira, SP) (0,05 mg/kg, via intravenosa), foram submetidos à indução anestésica com os seguintes fármacos, associados na mesma seringa e administrados em *bolus* intravenoso: Grupo 1 (G1): midazolam (Dormire® 0,5%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP) 0,3 mg/kg e remifentanil (Remifas® 2mg, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP) 4 µg/kg; Grupo 2 (G2): midazolam 0,3 mg/kg e remifentanil 6 µg/kg; Grupo 3 (G3): detomidina (Dormiun V® 1%, União Química, São Paulo, SP) 0,005 mg/kg e remifentanil 4 µg/kg; e Grupo 4 (G4): detomidina 0,005mg/kg e remifentanil 6 µg/kg.

Os animais foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 12 horas e quatro horas, respectivamente.

Um minuto após a administração dos fármacos indutores os animais foram colocados em decúbito ventral para a intubação orotraqueal com sonda endotraqueal condizente com seu porte. A intubação era feita quando o reflexo laringotraqueal estivesse diminuído ou ausente. O tempo decorrido entre a administração dos fármacos indutores e a intubação orotraqueal foi considerado como o período de latência. Considerou-se como período hábil o tempo decorrido entre o final da intubação orotraqueal e o retorno total do reflexo laringotraqueal, sem estímulos externos. A recuperação anestésica foi considerada como o tempo decorrido entre o término do período hábil até a deambulação em posição quadrupedal. A qualidade da recuperação anestésica foi adaptada de Henrique *et al.* (2021), seguindo os escores: 2 – excelente (repouso tranquilo); 1 – boa (moderada excitação); ou 0 - ruim (agitação, tremores, mioclonias e/ou convulsões).

Para a avaliação da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), utilizou-se um eletrocardiógrafo computadorizado (Eletrocardiógrafo computadorizado TEB®, São Lourenço, MG), na derivação II, velocidade de 50 mm/s e calibração de voltagem 1 cm: 1 mV, com os eletrodos cutâneos fixados próximos às articulações umeroradioulnar e femorotibiopatelar.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida por método não invasivo com auxílio de doppler ultrassônico (Doppler Vascular®, Brasmed Veterinária, Paulínia, SP) e em cada momento experimental foram realizadas três mensurações obtendo-se a média dos valores para aquele momento. A unidade considerada foi milímetros de mercúrio (mmHg).

A frequência respiratória (*f*) foi monitorada através da observação dos movimentos respiratórios torácicos e abdominais durante um minuto (mpm).

A saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂) foi avaliada, em percentual (%) através do oxímetro de pulso (Monitor multiparamétrico In Max Color®, Instramed

Hospitalar Ltda., São Paulo, SP), cujo sensor foi posicionado na orelha ou na língua do animal.

A temperatura corporal (TC) foi aferida com o auxílio de termômetro clínico digital (Termômetro digital com ponta rígida THGT150B®, G-Tech e Accumed, São Paulo, SP) introduzido no reto do animal, em graus Celsius (°C). Foi usado colchão térmico durante o procedimento anestésico e os animais permaneceram em ambiente climatizado a uma temperatura de 22°C.

Foram registrados os seguintes achados eletrocardiográficos, com o auxílio do eletrocardiógrafo computadorizado: duração (Pms) e amplitude da onda P (PmV), duração do intervalo entre as ondas P e Q (PQms) e do complexo QRS (QRSms), amplitude da onda R (RmV) e duração do intervalo QT (QTms). A presença de qualquer achado eletrocardiográfico anormal foi registrada.

Após a administração dos fármacos foram avaliados os reflexos laringotraqueal, palpebral, interdigital e corneal, quanto à sua presença, diminuição ou ausência, até o retorno total dos mesmos, seguindo metodologia adaptada de Lavor (2003). O reflexo laringotraqueal foi avaliado com base na reação à introdução da sonda orotraqueal em: presente – quando não era permitido intubação; diminuído – quando era permitido a introdução da sonda até a entrada da traqueia, porém com reflexo de tosse; ausente – quando a sonda era introduzida facilmente. Após a intubação a sonda foi mantida imóvel. Os reflexos palpebral e corneal foram pesquisados a partir da reação ao toque digital no canto medial e interno do olho, respectivamente. O reflexo interdigital foi avaliado com o auxílio de uma pinça hemostática de Kelly 14 cm sem dente, fechada até a primeira trava da cremalheira, aplicada nas membranas interdigitais. A ocorrência de quaisquer reações adversas durante os períodos de indução, manutenção e recuperação anestésica também foram registrados.

Os parâmetros de FC, PAS, f , SpO₂, TC e eletrocardiografia foram registrados imediatamente antes da administração da acepromazina (T-30) e 15 minutos após esta (T-15) e imediatamente após a administração dos fármacos indutores (T1).

Nenhum dos avaliadores sabia qual protocolo de indução havia sido utilizado em cada animal (estudo cego).

A análise estatística foi realizada empregando o programa Bioestat 5.0, ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para a comparação dos momentos dentro de cada grupo utilizou-se a análise de variância de duas vias com múltiplas comparações e o teste de Tukey ou teste de Friedman. A comparação dos parâmetros clínicos, da latência, período hábil e recuperação anestésica entre os grupos, em cada momento experimental, foi realizada empregando o teste de análise de variância de uma via, e o teste de Tukey ou Kruskal-Wallis. Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação ao período de latência (Tab. 1) não ocorreu diferença entre os grupos, e todos apresentaram um tempo de indução anestésica consideravelmente rápido, levando em consideração o período de latência do propofol, que ainda é o fármaco mais utilizado com esse fim em pequenos animais (Cabala *et al.*, 2016). Esses resultados corroboram a literatura que cita o remifentanil como um fármaco de rápido período de ação e curta latência (Luz, 2015). Quanto ao período hábil, esse também não variou entre os grupos (Tab. 1), mostrando que todos os protocolos promoveram uma duração média menor que os anestésicos gerais que já fazem parte da rotina anestésica (Massone e Cortopassi, 2009). Embora utilizando uma dose maior do remifentanil nos grupos G2 e G4, esses não se sobressaíram em relação aos grupos G1 e G3. Apesar de se ter observado um maior período hábil nos grupos G3 e G4, estatisticamente não ocorreu diferença.

Tabela 1. Média \pm desvio padrão dos períodos de latência, hábil e de recuperação anestésica em cadelas tranquilizadas com acepromazina (0,05mg/kg) e submetidas à indução anestésica com midazolam (0,3mg/kg) associado ao remifentanil (4 μ g/kg – G1; 6 μ g/kg – G2) ou com detomidina (0,005mg/kg) associada ao remifentanil (4 μ g/kg – G3; 6 μ g/kg – G4)

Variáveis	Grupos			
	G1	G2	G3	G4
Latência	1,0 \pm 0,20	1,0 \pm 0,04	1,6 \pm 0,81	1,5 \pm 0,54
Período hábil	5,6 \pm 2,57	5,5 \pm 1,49	7,2 \pm 3,83	7,1 \pm 4,49
Recuperação anestésica	6,4 \pm 2,69	6,6 \pm 0,51	10,6 \pm 5,75	15,6 \pm 12,56

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

O tempo de recuperação anestésica foi semelhante entre os grupos (Tab. 1), mostrando que as associações de midazolam/remifentanil e detomidina/remifentanil agiram de forma similar sobre este parâmetro. O remifentanil é usualmente administrado sob forma de infusão contínua devido o rápido *clearance* dos locais de ação, fazendo com que seus efeitos desapareçam logo após a interrupção da administração (Luz, 2015). Resultado semelhante foi observado no presente estudo, após sua administração em *bolus* mesmo em maiores doses nos grupos G2 e G4, sugerindo que com relação a esse critério de avaliação o protocolo é seguro, pois houve recuperação anestésica rápida.

A qualidade da recuperação anestésica foi classificada como excelente em todos os animais dos grupos G3 e G4. Resultados semelhantes foram evidenciados por Henrique *et al.* (2021), quando empregaram a detomidina em associação a um fármaco dissociativo. Nos grupos G1 e G2, três animais apresentaram boa recuperação anestésica, e os demais apresentaram recuperação ruim, onde os principais efeitos observados foram a excitação intensa e vocalização que se faziam presentes desde o início do retorno da consciência e durou em média três minutos. A excitação após aplicação do midazolam é bem relatada pelos anestesistas e, segundo Cortopassi e Fantoni (2009), esse efeito se dá devido à excitação paradoxal do fármaco. Nesse estudo foi possível observar tal complicação, contradizendo Cassu *et al.* (2012) e Otero (2015) em suas pesquisas com uso do midazolam. Sabendo que a administração de opioides por via intravenosa também pode causar efeito excitatório (Lerche e Muir, 2012), não podemos descartar a potencialização desse estímulo, em virtude do uso do remifentanil, uma vez que a excitação causada por esse fármaco geralmente é rápida, assim como foi nesse estudo (Kukanich e Wiese, 2017).

Após a indução anestésica (T1) a FC foi significativamente menor nos grupos G3 e G4, quando comparados ao G1 (Tab. 2). Esse fato pode estar relacionado ao uso da detomidina nesses grupos G3 e G4. A bradicardia é uma alteração comumente observada após a administração de qualquer agonista α_2 -adrenérgico e resulta de uma resposta dos barorreceptores ao aumento da resistência periférica transitória (Massone, 2011), sendo a detomidina um fármaco dessa classe, os efeitos depressores sobre a FC eram esperados. Na comparação entre momentos dentro de cada grupo, foi possível observar uma diminuição desse parâmetro no T1 em relação aos valores basais, em todos os grupos. Isso se deu em decorrência da administração do remifentanil que foi o fármaco em comum em todos os grupos (Cortopassi e Fantoni, 2009; Lerche e Muir, 2012). Nos grupos G3 e

G4 essas médias estiveram abaixo dos valores de referência para a espécie, que variam de 70 a 160 bpm segundo Goodwin (2002), e nesse caso a detomidina é apontada como a provável responsável por essa queda. No G4, grupo que recebeu a maior dose de remifentanil associada à detomidina, a FC caiu significativamente no T1 em relação também ao T-15, corroborando Lerche e Muir (2012) e Henrique *et al.* (2021) que correlacionam a bradicardia ao uso do remifentanil e detomidina, respectivamente, havendo um sinergismo quanto a essa complicação ao se utilizar tal associação em doses maiores.

Tabela 2. Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória, saturação parcial de oxihemoglobina e temperatura corporal em cadelas tranquilizadas com acepromazina (0,05 mg/kg) e submetidas à indução anestésica com midazolam (0,3 mg/kg) associado ao remifentanil (4 μ g/kg – G1; 6 μ g/kg – G2) ou com detomidina (0,005 mg/kg) associada ao remifentanil (4 μ g/kg – G3; 6 μ g/kg – G4).

Grupos	Momentos	FC	PAS	<i>f</i>	SpO2	TC
G1	T-30	112 \pm 21 ^A	142 \pm 24 ^A	58 \pm 35 ^A	96 \pm 1 ^A	38,8 \pm 0,4 ^A
	T-15	102 \pm 15 ^{AB}	113 \pm 25 ^{AB}	21 \pm 06 ^B	95 \pm 1 ^{AB}	38,4 \pm 0,4 ^{AB}
	T1	87 \pm 12 ^{aB}	105 \pm 20 ^B	23 \pm 06 ^{AB}	89 \pm 5 ^B	37,8 \pm 0,3 ^B
G2	T-30	126 \pm 34 ^A	138 \pm 24 ^A	42 \pm 14	96 \pm 1 ^A	38,7 \pm 0,6 ^A
	T-15	100 \pm 11 ^{AB}	102 \pm 9 ^{AB}	36 \pm 28	95 \pm 2 ^{AB}	38,5 \pm 0,7 ^{AB}
	T1	71 \pm 18 ^B	107 \pm ^B	26 \pm 46	83 \pm 11 ^B	38,1 \pm 0,8 ^B
G3	T-30	112 \pm 19 ^A	132 \pm 11 ^A	51 \pm 15 ^A	96 \pm 1 ^A	39,0 \pm 0,1 ^A
	T-15	99 \pm 17 ^{AB}	102 \pm 11 ^B	19 \pm 07 ^B	95 \pm 0 ^{AB}	38,8 \pm 0,3 ^{AB}
	T1	53 \pm 11 ^{bb}	87 \pm 22 ^B	15 \pm 07 ^B	92 \pm 2 ^B	38,4 \pm 0,4 ^B
G4	T-30	128 \pm 31 ^A	136 \pm 18 ^A	62 \pm 30 ^A	97 \pm 0 ^A	39,1 \pm 0,6 ^A
	T-15	104 \pm 21 ^A	119 \pm 18 ^B	28 \pm 09 ^B	95 \pm 1 ^{AB}	38,6 \pm 0,4 ^{AB}
	T1	54 \pm 10 ^{bb}	98 \pm 19 ^B	17 \pm 07 ^B	89 \pm 6 ^B	38,5 \pm 0,5 ^B

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

A PAS diminuiu significativamente a partir do T-15 em relação ao basal nos grupos G2, G3 e G4, já no grupo G1 notou-se essa redução apenas no T1 em relação ao T-30 (Tab. 2). Na comparação entre grupos não houve diferença estatística. Essa redução observada na maioria dos grupos a partir da administração da acepromazina decorre de sua ação hipotensora, uma vez que seu impacto hemodinâmico é altamente variável, podendo ser significativo em alguns animais, assim como relatado por Reis *et al.* (2017). No momento T1 dos grupos G3 e G4 a PAS chegou a ficar a baixo dos valores de referência para cães, que variam entre 100 e 150mmHg, segundo Matthews (2012). Tal achado está diretamente relacionado aos efeitos da detomidina sobre a resistência vascular periférica, ocorrendo inicialmente vasoconstrição, seguida por uma vasodilatação e diminuição do débito cardíaco (Rankin, 2017). Com base nos valores de referência não se observou hipo ou hipertensão, nos demais grupos.

Na comparação entre grupos a *f* não variou, porém entre momentos ocorreu uma diminuição em T-15 e T1 em relação ao T-30 nos grupos G3 e G4, e em T-15 em relação ao T-30 no grupo G1 (Tab. 2). Conforme Feitosa (2014) a frequência respiratória normal varia entre 18 e 36 (mpm), desta forma podemos notar que inicialmente os valores basais estavam elevados em todos os grupos, fato esse que deve estar relacionado ao estresse

pela contenção. A redução observada após a administração da acepromazina não pode ser considerada uma bradipneia, uma vez que os valores estiveram dentro do limite de normalidade. Supõe que a tranquilização que esse fármaco estabelece no paciente, principalmente por via intravenosa, possa ter contribuído para diminuição da ansiedade e assim uma frequência respiratória mais próxima do normal, uma vez que dificilmente esse fármaco causa depressão no centro respiratório na dose em que foi utilizada nesse estudo (Carrol, 2012). A bradipneia observada no G3 e G4 no momento T1, é justificada pela ação depressora da detomidina no sistema respiratório, podendo ocorrer alteração no impulso ventilatório principalmente quando esse fármaco é associado a opioides (Rankin, 2017), como é o caso do nosso estudo. Resultados semelhantes foram observados por Henrique *et al.* (2021) ao administrar a detomidina em cães.

A SpO₂ reduziu significativamente após a indução anestésica em relação ao T-30, em todos os grupos (Tab. 2), o que nos leva a crer que o remifentanil pode ter afetado diretamente na fração de oxihemoglobina, causando cianose em 16,6% dos animais do G1 e G2, 33,3% do G3 e 50% do G4. A hipoxemia pode ocorrer em consequência à diminuição da frequência respiratória aliada ao aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) que segundo Kukanich e Wiese (2017) é mediada pelos receptores opioides μ supraespinais. Isso justifica a diminuição significativa da SpO₂ observada no T1 em todos os grupos, que com base nos valores de referência Pereira (2008) esteve abaixo de 90%, sendo considerado hipóxia. Nesse estudo não foi fornecido oxigênio a 100%, uma vez que a intenção era avaliar o efeito dos fármacos sobre esse aspecto. Entre os grupos não houve diferença significativa, demonstrando que o remifentanil nas doses utilizadas nesse estudo causou efeito similar diminuindo a ventilação alveolar por minuto e a liberação de oxigênio para os alvéolos.

A redução significativa da TC em todos os grupos no T1 em relação ao T-30 (Tab. 2) pode estar relacionada a à ação termorreguladora da acepromazina no sistema nervoso central (SNC), havendo depleção das reservas de dopamina no hipotálamo (Cortopassi e Fantoni, 2009) em conjunto com os efeitos do remifentanil, uma vez que os opióides podem causar redução desse parâmetro nessa espécie (Kukanich e Wiese, 2017). Entre grupos não notou-se diferença, mostrando que tanto o midazolam quanto a detomidina, nas doses utilizadas, associados ao remifentanil não foram capazes de causar hipotermia em nenhum animal, de acordo com os valores de referência de Feitosa (2014) que considera como normal uma temperatura entre 37,8 e 39,2 °C. Não podemos deixar de salientar o uso do colchão térmico durante o experimento, contribuindo para a manutenção da temperatura normal nesses animais.

Sobre a avaliação da condução elétrica atrial, caracterizada pela duração (ms) e amplitude (mV) da onda P, não houve variação entre grupos ou momentos (Tab. 3), mantendo-se as médias dentro dos limites de normalidade, que segundo Santilli *et al.* (2018) são de até <40ms e <0,4mV respectivamente, demonstrando assim, ausência de alterações na condução ou intensidade do impulso elétrico atrial em cães tratados com os dois protocolos estudados, assim como observado por Henrique *et al.* (2021) ao associar a detomidina e dextrocetamina em cadelas.

O intervalo PQ (Tab. 3) aumentou significativamente no T1 em relação ao T-30 no G3 e G4, embora os valores médios tenham permanecido dentro do padrão de referência para a espécie, que variam entre 60 e 130ms (Santilli *et al.*, 2018). Segundo Goodwin (2002), o intervalo PQ é uma variável eletrocardiográfica que varia de maneira inversamente proporcional à FC e representa o tempo necessário para que o impulso elétrico gerado no nó sinusal viaje através dos sistemas de condução atrioventricular e intraventricular iniciando a despolarização dos ventrículos. A associação de detomidina/remifentanil pode justificar o aumento desses valores no T1, em decorrência

da diminuição da FC que ocorreu no G3 e no G4 nesse momento. Na comparação entre os grupos, também foi observada diferença significativa entre o G2 e o G4 no T1, em decorrência dos efeitos depressores dos fármacos do G4 sobre a condução do impulso elétrico, porém clinicamente esse resultado não tem relevância, uma vez que todas as médias estiveram dentro dos limites de normalidade, comprovando que nenhum dos tratamentos interferiu no tempo de despolarização elétrica atrioventricular.

Tabela 3. Média \pm desvio padrão das variáveis eletrocardiográficas duração (ms) da onda P, do intervalo PQ, do complexo QRS e do intervalo QT e amplitude (mV) das ondas P e R, em cadelas tranquilizadas com acepromazina (0,05 mg/kg) e submetidas à indução anestésica com midazolam (0,3 mg/kg) associado ao remifentanil (4 μ g/kg – G1; 6 μ g/kg – G2) ou com detomidina (0,005 mg/kg) associada ao remifentanil (4 μ g/kg – G3; 6 μ g/kg – G4).

Grupos	Momentos	Duração da onda P	Amplitude da onda P	Intervalo PQ	Complexo QRS	Amplitude da onda R	Intervalo QT
G1	T-30	42 \pm 9	0,19 \pm 0,04	110 \pm 10	58 \pm 7	1,28 \pm 0,28	206 \pm 13 ^A
	T-15	39 \pm 1	0,17 \pm 0,05	111 \pm 19	54 \pm 13	1,29 \pm 0,27	223 \pm 18 ^{AB}
	T1	39 \pm 4	0,15 \pm 0,01	104 \pm 9	54 \pm 9	1,27 \pm 0,26	239 \pm 21 ^B
G2	T-30	42 \pm 2	0,18 \pm 0,03	96 \pm 19	54 \pm 2	1,33 \pm 0,12	197 \pm 12 ^A
	T-15	40 \pm 5	0,13 \pm 0,05	103 \pm 9	53 \pm 3	1,34 \pm 0,30	210 \pm 7 ^{AB}
	T1	41 \pm 1	0,13 \pm 0,04	102 \pm 8 ^a	56 \pm 3	1,34 \pm 0,28	227 \pm 5 ^B
G3	T-30	40 \pm 2	0,21 \pm 0,07	97 \pm 14 ^A	54 \pm 8	1,15 \pm 0,36	191 \pm 23 ^A
	T-15	38 \pm 3	0,16 \pm 0,04	105 \pm 9 ^{AB}	50 \pm 6	1,18 \pm 0,24	209 \pm 6 ^{AB}
	T1	39 \pm 4	0,15 \pm 0,06	114 \pm 9 ^B	52 \pm 6	1,23 \pm 0,36	226 \pm 9 ^B
G4	T-30	38 \pm 4	0,19 \pm 0,06	100 \pm 16 ^A	50 \pm 5	1,56 \pm 0,16	198 \pm 12 ^A
	T-15	40 \pm 4	0,18 \pm 0,04	104 \pm 23 ^{AB}	52 \pm 3	1,43 \pm 0,19	222 \pm 10 ^{AB}
	T1	37 \pm 4	0,15 \pm 0,03	122 \pm 18 ^{Bb}	51 \pm 6	1,52 \pm 0,17	235 \pm 27 ^B

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento (p<0,05).

A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo (p<0,05).

A duração do complexo QRS não sofreu variação significativa nessa pesquisa (Tab. 3), tanto entre grupos quanto entre momentos, descartando-se, assim, interferência dos protocolos avaliados no tempo da condução elétrica e despolarização ventricular, visto que os valores encontrados nesse estudo estiveram dentro dos limites de referência para a espécie que é <70ms (Santilli *et al.*, 2018). Quanto à amplitude da onda R (mV), que está intimamente ligada à intensidade do impulso elétrico exigido para a despolarização ventricular (Goodwin, 2002), essa também não variou significativamente entre momentos ou grupos (Tab. 3), permanecendo os valores dentro dos limites de referência (<3mV), de acordo com Santilli *et al.* (2018). Esses dados demonstram que não houve influência das associações de detomidina/remifentanil ou midazolam/remifentanil sobre a força de contração ventricular que pudesse interferir na intensidade de despolarização ventricular, assim como observado por Henrique *et al.* (2021), que mesmo registrando diferença estatística, os valores estiveram dentro do padrão de normalidade, corroborando nossos dados.

Houve aumento no intervalo QT em todos os grupos, no momento T1 em relação ao T-30 (Tab. 5), porém as médias permaneceram dentro dos valores de referência que variam entre 150 e 240ms (Santilli *et al.*, 2018). O intervalo QT é uma variável inversamente proporcional à FC e está relacionada à sístole ventricular e à atividade do sistema nervoso autônomo sobre o cronotropismo cardíaco. Nota-se que em todos os grupos a frequência cardíaca reduziu, porém somente esteve abaixo dos limites de

normalidade nos grupos G3 e G4, supondo-se que o aumento considerável do QT nesses dois grupos tenha ocorrido na tentativa de compensar essa depressão da FC, assim como observado por Henrique *et al.* (2021) ao testarem o mesmo agonista α 2-adrenérgico em cadelas. Na comparação entre grupos, não foram observadas diferenças significativas, mostrando a semelhança entre os protocolos, com relação a este parâmetro.

Dois animais do G1, dois do G2, um do G3 e três do G4 apresentaram onda T gigante, com amplitude que excediam 0,05 a 1mV (Santilli *et al.*, 2018), tendo um animal do G1 e um do G2 manifestado essa alteração em todos os momentos experimentais, enquanto os demais após a indução anestésica. Uma das causas mais comuns dessa alteração é a hipercalemia ou hipóxia do miocárdio. Como foi observado sinais de hipóxia em alguns animais desse estudo, presumisse essa seja a principal causa do aparecimento da onda T gigante, associada a diminuição da FC, assim como observado por Henrique *et al.* (2021).

Quanto ao bloqueio atrioventricular de 1º grau, apenas um animal do G4 apresentou tal achado, e sua ocorrência pode estar associada ao uso da detomidina (Ringer *et al.*, 2013; Henrique *et al.*, 2021), uma vez que pode haver inibição do simpático em decorrência da redução na liberação de noradrenalina. Foram observadas bradiarritmias após a administração dos protocolos em 16,6% do G3 e 50% do G4. A disfunção do nodo sinusal refere-se a qualquer alteração de sua função normal, podendo ser causada pela bradicardia e/ou paradas sinusais graves (Martin, 2010), nesse estudo a causa mais provável para esses achados foi a bradicardia observada no T1 em ambos os grupos.

Após a administração dos fármacos indutores o reflexo laringotraqueal foi deprimido em todos os grupos, porém não abolido totalmente, ainda assim foi possível executar a intubação em todos os animais. Nenhum animal expulsou a sonda antes de um minuto. Os reflexos palpebral e laringotraqueal foram deprimidos em todos os animais. Quanto ao reflexo interdigital, os resultados foram os mesmos para os grupos G1, G2 e G4, onde 50% dos animais apresentaram reflexo ausente e nos demais este foi diminuído. No G3 um animal manteve o reflexo interdigital normal, em três animais este foi abolido e em dois foi diminuído. O reflexo corneal esteve presente em todos os animais. Ocorreu rotação do globo ocular em todos animais após a indução anestésica. Os resultados verificados no presente estudo são similares aos relatados por Hatschbach *et al.* (2005), acerca da manutenção dos reflexos protetores em um trabalho semelhante, porém utilizando a dexmedetomidina em associação com a cetamina em cães. Desta forma, com base na avaliação dos reflexos protetores, é possível utilizar ambos os protocolos como indutores de anestesia.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os protocolos utilizados nesse estudo permitem a intubação de pacientes caninos hípidos, porém devido ao curto período hábil, só são recomendados para indução anestésica seguida por manutenção com anestesia geral. A suplementação de oxigênio antes e depois da indução com tais associações é de extrema importância para diminuir o risco de hipoxemia

REFERÊNCIAS

BEIER, S. L.; CASSIANO, R.A; SCABELO, M.C.R. et al. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of a constant rate infusion of remifentanil undergoing mastectomy in dogs. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 36, n. 5, p. 3139-3148, 2015.

CABALA, R.W.; SILVA, E.B.; CLARK, R.M.O. Avaliação cardiorrespiratória, qualidade de indução e intubação oro-traqueal com o uso de coadjuvantes na indução anestésica com propofol em cães. *Rev. Bras. Med. Vet.*, v.38, n.1, p. 39-44, 2016.

CARROL, G. L. Pré-medicações. In:_____. *Anestesia e analgesia de pequenos animais*. Barueri: Manole, 2012. p. 78-92.

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

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, 2009. p.217-227.

COVEY-CRUMP, G. L.; MURISON, P. J. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 35, p. 463–472, 2008.

FEITOSA, F.L.F. Exame físico geral ou de rotina. In:_____. *Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico*. 6 ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 51-68.

GADDINI, L.V.; TAFFAREL, M.O.; FERRANTE, M. Simulação do efeito sedativo de doses altas de detomidina em equinos. *PUBVET*, v.12. n.11, p.1-5, 2018.

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

HATSCHBACH, E; MASSONE, F; BECHARA, J.N. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. *Ars Veterinaria*, v. 21, n. 1, p. 022-029, 2005.

HENRIQUE, F. V. *Emprego da detomidina na contenção farmacológica e na anestesia intravenosa contínua com cetamina ou dextrocetamina em cadelas*. 2018. 107f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Campina Grande, Patos, PB.

HENRIQUE, F. V.; PEREIRA, S.A.RS.; MEDEIROS, L.KG. et al. Anestesia intravenosa contínua com dextrocetamina e detomidina em cadelas submetidas à ovariectomia e pré-medicadas com midazolam e morfina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 47, n. 1650, 2019.

HENRIQUE, F. V.; PEREIRA, S.A.RS.; BATISTA, L.F. et al. Anestesia intravenosa contínua com cetamina racêmica ou dextrocetamina e detomidina em cadelas. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 73, n. 1, p. 62-72, 2021.

HOPKINS, A.; GIUFFRIDA, M.; LARENZA, M. P. Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 41, p. 64–72, 2014.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. In: GRIM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. et al. *Lumb & Jones' anestesia e analgesia veterinária*. 5 ed. – Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 611-675.

LAVOR, M. S. L. *Efeitos do propofol, etomidato, thiopental e anestesia epidural em neonatos e em cadelas, submetidas à cesariana eletiva*. 2003. 78f. Tese (Magister Scientiae) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, BH.

LERCHE, P.; MUIR, W. Analgesia. In: CARROL, G.L. *Anestesia e analgesia de pequenos animais*. Barueri, SP: Manole, 2012. p.143-165.

LUZ, L.C. *Anestesia intravenosa total em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral*. 2015. 82f. Dissertação (Mestre em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Curitiba, PR.

MARQUES, J. A.; PEREIRA, D. A.; MARQUES, I. C. S. Associação entre midazolam e detomidina na medicação pré-anestésica para indução da anestesia geral com cetamina em potros. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.61, n.6, p.1290-1296, 2009.

MARTIN, M. *ECG de pequenos animais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter LTDA, 2010. p. 48-57.

MASSONE, F. CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009. p.228-236.

MASSONE, F. Medicação Pré-anestésica. In: _____. *Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e técnicas, texto e atlas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.13-23.

MATTHEWS, N. S. Monitoramento. In: CARROL G. L. *Anestesia e analgesia de pequenos animais*. Barueri: Manole, 2012. p. 28-42.

MONTEIRO, N.M.O.; SILVA, R.F.; QUEIROZ, E.M.C. et al. Efeitos clínicos da infusão intravenosa contínua de xilazina ou detomidina em caprinos. *Ars Veterinária*, v. 30, n. 3, 2014.

OTERO, A.R.S. *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*. 2015. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2015.

OLIVEIRA, J.V.; ROSA, V.B.B.; SANTOS, I.F.C.; JUNIOR, A.Z. Alfaxalona como alternativa para indução anestésica de cães e gatos durante a pandemia de Covid-19: revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Development*, v.7, n.11, p. 105123-105133, 2021.

PEREIRA, T. *Infusão de remifentanil em cadelas pré-medicadas com levomepromazina e anestesiadas com tiletamina-zolazepam*. 2008. Dissertação (Magister Scientiae) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, BH, 2008.

RANKIN, D. C. Sedativos e tranquilizantes. In: GRIM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. et al. *Lumb & Jones' anestesia e analgesia veterinária*. 5 ed. – Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 578-610.

REIS, A.C.; APTEKMANN, K.P; EGERT, L.; ANDRADE-JÚNIOR, P.S.C. Parâmetros ecocardiográficos em cães saudáveis tratados com acepromazina, meperidina e sua associação. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.69, n.6, p.1437-1442, 2017.

RINGER, S.K.; SCHWARZWALD, C.C.; PORTIER, K.G. *et al.* Effects on cardiopulmonary function and oxygen delivery of doses of romifidine and xylazine followed by constant rate infusions in standing horses. *Vet. J.*, v.195, p.228-234, 2013.

SANTILLI, R.; MOÏSE N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. Formation and interpretation of the electrocardiographic waves. In: SANTILLI, R.; MOÏSE N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. *Eletrocardiography of the dog and cat*. 2 ed. Toscana: Edra, 2018. p. 52-89.

SERPA, P.B.S. *Avaliação de parâmetros hemogasométricos e bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação*. 2011. 69f. Dissertação (Mestrado em Medicina Animal: Equinos) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2011.

ZANNIN, D. *Anestesia intravenosa total em cadelas: avaliação de variáveis cardiovasculares e do requerimento anestésico de propofol na associação de remifentanil e dexmedetomidina*. 2019. 59f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

4. CAPÍTULO II:

Anestesia total intravenosa com remifentanil e cetamina associados ao midazolam ou à detomidina em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva

AUTORES:

Gracineide da Costa Felipe

Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira

Jardel de Azevedo Silva

Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Manuscrito será submetido à Revista Arquivo Brasileiro de
Medicina Veterinária e Zootecnia / ISSN: 1678-4162

Anestesia total intravenosa com remifentanil e cetamina associados ao midazolam ou à detomidina em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva

Intravenous total anesthesia with remifentanyl and ketamine associated with midazolam or detomidine in female dogs undergoing elective ovariohysterectomy

G.C, *Felipe*^{1*}, S.A.R.S. *Pereira*¹, J. A. *Silva*, P.I. *Nóbrega Neto*¹.

^{1*} Aluno(a) do programa de pós-graduação em saúde e ciência animal - Universidade Federal de Campina Grande - Patos, PB.

E-mail: neyde19@gmail.com

⁴ Professor titular – Universidade Federal de Campina Grande – Patos, PB.

G.C. *Felipe*. <https://orcid.org/0000-0002-6996-4495>

S.A.R.S. *Pereira*. <https://orcid.org/0000-0002-6568-8684>

J. A. *Silva*. <https://orcid.org/0000-0003-1438-1660>

P.I. *Nóbrega Neto*. <https://orcid.org/0000-0002-7307-3214>

RESUMO

Compararam-se as associações de detomidina ou midazolam ao remifentanil e à cetamina, em 14 cadelas submetidas a dois protocolos de anestesia total intravenosa: sedação com detomidina (0,005mg/kg, GD) ou midazolam (0,3mg/kg, GM), indução com cetamina (4mg/kg, IV) e manutenção com cetamina (5 mg/kg/h) e remifentanil (10 µg/kg/h) associados à detomidina (0,005mg/kg/h, GD) ou ao midazolam (0,6mg/kg/h, GM). Monitoraram-se as frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxihemoglobina, temperatura corporal e eletrocardiografia, antes e 15 minutos após a pré-medicação (M0 e M1); 2 minutos após a indução anestésica (M2); a cada 10 minutos até o final do procedimento cirúrgico (M3, M4, M5, M6, M7, M8); e 30 minutos após o término da infusão (M9). Avaliaram-se ainda analgesia, miorelaxamento, relaxamento dos pedículos ovarianos e qualidade e duração da recuperação anestésica. No GD ocorreu bradicardia, hipotensão, bradipneia, bloqueio atrioventricular de 1º grau e bradiaritmia. No GM poucas alterações foram observadas. O miorelaxamento, o relaxamento dos pedículos e a qualidade da recuperação anestésica foi excelente ou boa em quase todos os animais de ambos os grupos. A recuperação anestésica durou em média de $59,3 \pm 20$ minutos no GD e de $29,3 \pm 13$ minutos no GM, variando significativamente entre os grupos. Conclui-se que a associação com a detomidina permite a manutenção anestésica sendo recomendada apenas em paciente hígidos e com oxigenioterapia e monitoração eletrocardiográfica constante. O protocolo com midazolam foi incapaz de manter um bom plano anestésico, sendo necessário ajuste da dose utilizada.

Palavras-chave: agonista α_2 adrenérgico, benzodiazepínico, cirurgia, canino, infusão contínua, opioide.

ABSTRACT

The combinations of detomidine or midazolam with remifentanyl and ketamine were compared in 14 bitches submitted to two protocols of total intravenous anesthesia: sedation with detomidine (0.005mg/kg, GD) or midazolam (0.3mg/kg, GM), induction with ketamine (4mg/kg, IV) and maintenance with ketamine (5 mg/kg/h) and remifentanyl (10 µg/kg/h) associated with detomidine (0.005mg/kg/h, GD) or midazolam (0.6mg/kg/h, GM). Heart and respiratory rates, blood pressure, peripheral oxyhemoglobin saturation, body temperature and electrocardiography were monitored before and 15 minutes after premedication (M0 and M1); 2 minutes after anesthetic induction (M2); every 10 minutes until the end of the surgical procedure (M3, M4, M5, M6, M7, M8); and 30 minutes after the end of the infusion (M9). Analgesia, myorelaxation, relaxation of the ovarian pedicles and quality and duration of anesthetic recovery were also evaluated. In the DG, there was bradycardia, hypotension, bradypnea, 1st degree atrioventricular block and bradyarrhythmia. In the GM few changes were observed. Myorelaxation, pedicle relaxation and the quality of anesthetic recovery were excellent or good in almost all animals in both groups. Anesthetic recovery lasted an average of 59.3 ± 20 minutes in the DG and 29.3 ± 13 minutes in the GM, varying significantly between groups. It is concluded that the association with detomidine allows anesthetic maintenance and is recommended only in healthy patients with oxygen therapy and constant electrocardiographic monitoring. The midazolam protocol was unable to maintain a good anesthetic plan, requiring dose adjustment.

Keywords: α_2 adrenergic agonist, benzodiazepine, surgery, canine, continuous infusion, opioid.

INTRODUÇÃO

A associação de fármacos com intuito de promover uma anestesia mais balanceada é uma técnica cada vez mais utilizada, como por exemplo o uso de agonista α_2 adrenérgico juntamente com cetamina para minimizar os efeitos indesejados um do outro, como hipertonia muscular da cetamina e alterações cardiovasculares dos agonistas α_2 adrenérgicos (Luna *et al.*, 2003).

A ativação dos receptores α_2 adrenérgicos provoca uma série de alterações fisiológicas e pode ocorrer de duas formas: nos receptores pré-sinápticos, inibindo a liberação da noradrenalina, causando bradicardia, bloqueio atrioventricular, diminuição do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica; ou nos receptores pós-sinápticos, promovendo aumento da resistência vascular sistêmica (Serpa, 2011).

Henrique *et al.* (2021) ao associarem a detomidina com a cetamina ou com a dextrocetamina, em cadelas, observaram que os protocolos utilizados não foram capazes de abolir a dor num procedimento cirúrgico de ovariohisterectomia (OH). Esse resultado demonstra a necessidade de agregar algum analgésico a tal protocolo ou até mesmo bloqueio anestésico local, a fim de minimizar os estímulos nociceptivos.

Dentre os analgésicos disponíveis na anestesiologia, os opioides comumente são utilizados, devido à sua eficácia e segurança no tratamento da dor em diversas circunstâncias (Santos *et al.*, 2007).

O remifentanil é um opioide amplamente empregado em infusão contínua, tanto pela sua potência analgésica, que é semelhante à do fentanil, ou seja, 100 vezes maior que a da morfina, quanto por suas curtas latência e meia-vida de eliminação (Kukanich e Wiese, 2017). Cavalcante (2016) ao administrar o remifentanil em associação com a cetamina, concluiu que em protocolo de infusão contínua, os fármacos melhoraram de forma significativa o controle da dor pós-operatória em cadelas.

A cetamina em pequenos animais pode desencadear diversos efeitos indesejáveis, como excitação, aumento do tônus muscular e estimulação simpática, e por sua vez recomenda-se seu uso em associação com outros fármacos, como agonistas α_2 adrenérgicos e benzodiazepínicos (Lacerda *et al.*, 2010).

O midazolam é um benzodiazepínico que tem efeito ansiolítico, miorrelaxante, hipnótico e provoca amnésia e alterações psicomotoras (Hatschbach *et al.*, 2006). Em virtude disso, é considerado uma boa opção para a associação com a cetamina, havendo compatibilidade quanto à solubilidade (Gomes, 2015).

Supõe-se que a associação de fármacos com efeitos dissociativo, miorrelaxante e analgésico possa promover uma boa anestesia, capaz de permitir procedimentos cirúrgicos. Desta forma, objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos clínicos e eletrocardiográficos, a analgesia, o miorrelaxamento, o relaxamento dos pedículos ovarianos e a qualidade e duração da recuperação anestésica obtidos com as associações detomidina-remifentanil-cetamina ou midazolam-remifentanil-cetamina, administrados pela via intravenosa contínua, em cadelas submetidas à OH.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do CSTR/UFCG (protocolo n° 25/2022). Foram utilizadas 14 cadelas hípidas, sem raça definida, com idade $2\pm 1,3$ anos, pesando $14,2\pm 3,2$ quilos. A determinação da hípidade foi feita com base na avaliação clínica, nos exames laboratoriais (hemograma, glicemia de jejum, dosagens de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) e no eletrocardiograma. Somente participaram desse estudo animais hípidos e classificados como ASA I, segundo a *American Society of Anesthesiologists*.

Os animais ficaram alojados em canis individuais, recebendo alimentação à base de ração comercial e água *ad libitum*, desde sete dias antes da data do experimento até a sua conclusão. Na véspera do experimento realizou-se jejum alimentar e hídrico de 12 e quatro horas, respectivamente.

Foram compostos, aleatoriamente e equitativamente, dois grupos experimentais: nos animais do grupo detomidina (GD) administrou-se detomidina (Dormiun V® 1%, União Química, São Paulo, Brasil), na dose de 0,005 mg/kg, por via intravenosa (IV), 15 minutos após induziu-se a anestesia com cetamina (Cetamin® 10%, Syntec, São Paulo, Brasil), na dose de 4 mg/kg, IV, e cinco minutos após a indução anestésica iniciou-se a infusão IV de detomidina (0,005mg/kg/h), cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (Remifas® 2mg, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP) (10 μ g/kg/h), por um período de uma hora. Para os animais do grupo midazolam (GM) o protocolo foi o mesmo citado para o GD, substituindo-se a detomidina pelo midazolam (Dormire® 0,5%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP), nas doses de 0,3mg/kg, IV, como medicação pré-anestésica (MPA), e de 0,6mg/kg/h como infusão IV contínua. Em todos os animais realizou-se anestesia epidural lombossacra com

lidocaína (Lidovet® 2%, Bravet, Rio de Janeiro, Brasil), no volume de 0,25mL/kg, cinco minutos após a indução anestésica.

As doses utilizadas nesse estudo foram previamente testadas em um estudo piloto, empregando quatro animais, permitindo ajustar um protocolo de manutenção anestésica em que fosse possível realizar o procedimento de ovariectomia eletiva.

Antes da administração de detomidina ou midazolam, após tricotomia e antisepsia com clorexidina alcoólica 0,5%, implantou-se um cateter 22 G na veia cefálica direita para administração da fluidoterapia com NaCl 0,9% (Cloreto de Sódio 0,9%, Suframed, João Pessoa, PB) na dose de 3 mL/kg/h; e outro na veia cefálica esquerda para a administração dos fármacos através de uma torneira de três vias com auxílio de bombas de infusão de seringa (Bomba de Seringa Veterinária - RS700 Vet, RZ Equipamentos Veterinários Ltda, São Paulo, Brasil) para cada fármaco. Nesse momento também foi feita a cateterização da artéria auricular média direita para avaliação da pressão arterial. Devido à dificuldade para efetuar esse acesso com o animal não sedado, empregou-se lidocaína 5% tópica (Lidocaína pomada dermatológica® 50mg/g, EMS, São Paulo) na face externa da orelha, 30 minutos antes da punção. Também se realizou a tricotomia da região abdominal ventral, para realização da OH.

Após a indução anestésica, os animais foram colocados em decúbito esternoabdominal sobre uma mesa, para realização da punção epidural. Caso o animal não permitisse esta punção ou manifestasse resistência à contenção física ou manipulação, readministraram-se a cetamina, na dose de 2mg/kg, IV.

Cinco minutos após o término da realização da anestesia epidural e início das infusões contínuas, os animais foram colocados em decúbito dorsal e imobilizados sobre uma calha cirúrgica coberta com colchão térmico, realizou-se a antisepsia do campo operatório, a colocação dos panos de campo e iniciou-se a OH, seguindo metodologia adaptada de Macphail (2013). Todas as cirurgias foram cronometradas e realizadas pela mesma equipe cirúrgica, seguindo à mesma técnica.

Avaliaram-se a frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto, através de um eletrocardiograma computadorizado (Eletrocardiograma computadorizado TEB®, São Lourenço, MG), calculando-se a duração entre dois intervalos R-R, em milissegundos; a frequência respiratória (f), pela monitoração dos movimentos respiratórios torácicos em um minuto (mpm); a pressão arterial média (PAM), em mmHg, através de um esfigmomanômetro aneróide conectado ao cateter previamente inserido na artéria auricular média por um sistema tubular preenchido com solução de heparina (Hemofol®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, Itapira, SP) diluída em NaCl 0,9% para a concentração de 10 UI/ml, mantendo-se a interface líquido-ar do sistema à altura da articulação escapuloumeral; a temperatura corporal (TC), em graus Celsius (°C), com o uso de um termômetro clínico digital (Termômetro digital com ponta rígida THGT150B®, G-Tech e Accumed, São Paulo, SP) inserido no reto do animal; e a saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂), em (%), com auxílio de oxímetro de pulso (Monitor multiparamétrico In Max Color®, Instramed Hospitalar Ltda., São Paulo, SP), posicionado na língua ou orelha do animal.

Com emprego de eletrocardiograma computadorizado na derivação DII, também avaliaram-se: duração e amplitude da onda P, duração do complexo QRS, amplitude da onda R, duração dos intervalos Q-T e P-R e amplitude da onda T. Também foi observada a presença ou não de traçados eletrocardiográficos anormais e de arritmias cardíacas; os eletrodos cutâneos foram posicionados bilateralmente, nas regiões das articulações umeroradioulnar e femorotibiopatelar.

Os parâmetros foram avaliados: imediatamente antes e 15 minutos após a administração da detomidina ou do midazolam (M0 e M1); dois minutos após a indução anestésica (M2); a cada 10 minutos a partir do início da infusão contínua até o final do procedimento cirúrgico (M3, M4, M5, M6, M7, M8); e 30 minutos após o término da infusão (M9).

A analgesia foi avaliada indiretamente, a partir da variação da pressão arterial média. Em qualquer momento experimental, caso houvesse um aumento desta pressão superior a 20% em relação ao valor obtido no momento anterior considerou-se como ausência de analgesia e elevou-se a taxa de infusão do remifentanil para 12 µg/kg/h e da cetamina para 6 mg/kg/h.

Para mensuração da glicose plasmática, em mg/dL, coletou-se 1 ml de sangue da veia jugular direita, que foi acondicionado em tubo de ensaio com fluoreto e em seguida centrifugado e armazenado para posterior análise pelo método da glicose oxidase por espectrofotometria. Este parâmetro foi avaliado apenas nos momentos M0, M1, M2, M4 (cinco minutos após a dermatomia), M5 (cinco minutos após o pinçamento dos pedículos ovarianos) e M8 (cinco minutos após o término da dermorráfia).

O miiorrelaxamento foi avaliado em todos os momentos experimentais através do grau de rigidez e resistência dos membros torácicos em relação à manipulação, seguindo os escores: excelente (escore 2) - total flacidez muscular; bom (escore 1) - moderada manutenção do tono muscular com tremores; e ruim (escore 0) - tremores e rigidez, catalepsia ou movimentação intensa (Cardoso *et al.*, 2008).

O relaxamento dos pedículos ovarianos foi avaliado pela tração dos mesmos, antes do seu pinçamento, de acordo com os seguintes escores: excelente (escore 2) – pedículos totalmente relaxados; bom (escore 1) - pedículos moderadamente relaxados; e ruim (escore 0) - ausência de relaxamento dos pedículos (Cardoso *et al.*, 2008).

A duração da recuperação foi considerada como o tempo, em minutos, decorrido entre o final da infusão até o momento em que os animais deambularam em posição quadrupedal. Já a qualidade da recuperação foi classificada como: excelente (escore 2) - repouso tranquilo; boa (escore 1) - moderada excitação; ou ruim (escore 0) - agitação, tremores, mioclonias e/ou convulsões (Cardoso *et al.*, 2008).

Após o término da recuperação anestésica, os animais foram devolvidos aos seus tutores, com a prescrição pós-operatória de antibiótico, anti-inflamatório, anagésico e cuidados locais com a ferida operatória.

A análise estatística foi realizada empregando-se o programa BioEstat 5.0 ao nível de 5% de significância. Inicialmente, os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade. Em seguida, para comparar os momentos dentro de cada grupo utilizou-se a análise de variância de duas vias e o teste de Tukey ou o teste de Friedman. Para a avaliação entre os grupos foi utilizado o teste t de Student ou U-Mann-Whitney. Os dados apresentados em escores foram analisados pelo teste de Friedman e U-Mann-Whitney. Os dados paramétricos são apresentados como média ± desvio-padrão, e os não paramétricos como mediana ± desvio interquartilico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as cirurgias transcorreram sem intercorrências e sua duração média foi de $48,6 \pm 2,1$ minutos, sem diferença estatística entre os grupos ($47,2 \pm 3,4$ minutos no GD e $49 \pm 2,6$ no GM).

Não houve necessidade de resgate analgésico em nenhum dos animais. Tal resultado demonstra que o remifentanil na dose utilizada e associada ao bloqueio anestésico local foi suficiente para abolir a dor no trans-operatório, não sendo necessário resgate em nenhum grupo. Readministraram-se a cetamina (2 mg/kg) na indução anestésica de três animais do GM, dois dos quais necessitaram de duas readministrações, a primeira para a punção epidural e a segunda 10 minutos após, para a imobilização em decúbito ventral. Sugere-se que a necessidade de repiques não ocorreu no grupo da detomidina devido seus efeitos sedativos e miorrelaxantes mais intensos que o midazolam.

A FC reduziu significativamente no GD no M1 e do M3 até o M8 em relação à avaliação basal (M0), havendo bradicardia em alguns momentos (Tab. 1). Essa diminuição que ocorre após a administração da detomidina se dá pelo aumento do tônus vagal decorrente da resposta reflexa dos barorreceptores à vasoconstrição periférica transitória causada por este fármaco (Ringer *et al.*, 2013). O aumento verificado no M2, ficando dentro dos níveis de normalidade para a espécie (70 a 160bpm) (Goodwin, 2002), deve-se provavelmente à estimulação simpática causada pela cetamina, aumentando a frequência cardíaca (Ferreira *et al.*, 2010), que em seguida volta a reduzir devido à depressão cardiovascular da detomidina (Henrique *et al.*, 2021), talvez ainda potencializada pelos efeitos depressores do remifentanil (Maciel *et al.*, 2012) havendo, inclusive, variação significativa desse momento em relação ao M1, M7 e M8. Passados 30 minutos do término da infusão (M9), a FC aumentou, em decorrência da recuperação anestésica dos animais, voltando a ficar entre os limites de referência para a espécie, e estatisticamente maior que o valor médio obtido no M1, M7 e M8. No GM também ocorreu um aumento expressivo da FC após a administração da cetamina, variando significativamente em relação ao M0, corroborando os efeitos observados no GD, em decorrência de sua ação simpatomimética. Neste grupo a FC foi maior que a do GD em todos momentos experimentais, à exceção do M0. O midazolam, assim como os demais fármacos da classe dos benzodiazepínicos, causa poucas alterações cardiovasculares, sendo essa a justificativa pela qual não houve redução da frequência cardíaca nesse grupo, ainda que tenha sido associado ao remifentanil (Lima *et al.*, 2022).

No M0, em ambos os grupos, ocorreu discreta taquipneia (Feitosa, 2014), possivelmente devido ao estresse na contenção física para avaliação basal dos animais (Tab. 1). No GD ocorreu redução significativa da *f* a partir do M3 até M8 em relação ao M0, observando inclusive bradipneia em alguns momentos, provavelmente em decorrência dos efeitos depressores dos fármacos empregados nesse grupo, que associados podem potencializar essa redução, uma vez que tanto a detomidina, como o remifentanil e a cetamina podem promover depressão respiratória por interação no sistema nervoso central, nos centros respiratórios superiores e receptores opioides μ supraespinais (Oklu 2003; Ringer *et al.* 2013; Kukanich e Wiese, 2017). No GM também houve diferença significativa entre os momentos M7 e M8 em relação a M0 e M1, porém essa redução não chegou a caracterizar bradipneia (Feitosa, 2014). Nesse grupo foi utilizado o midazolam, cujo efeito tranquilizante é muito discreto (Santos, 2005), justificando o fato de os animais terem permanecido agitados e com a *f* elevada mesmo após sua administração como MPA. A *f* no GD foi significativamente menor que a do GM no M1 e do M3 até o M8. Novamente percebe-se que no grupo que recebeu a detomidina os efeitos sedativos e depressores sobre os centros respiratórios superiores foram decisivos em tal variação, corroborando os resultados encontrados por Henrique *et al.* (2021), ao fazer uso de detomidina em cadelas.

Não houve diferença significativa entre grupos ou momentos em relação à PAM (Tab. 1), embora esse não fosse o resultado esperado devido às características farmacológicas da detomidina e do midazolam, empregados nesse estudo. Após a aplicação da detomidina (M2) no GD, registrou-se hipotensão (80 a 100 mmHg) (Haskins, 2017), justificada pela ativação dos receptores α_2 no sistema nervoso central (SNC) diminuindo o fluxo simpático e consequentemente as catecolaminas circulantes, induzindo, assim, a ação depressora sobre a pressão arterial (Carroll, 2012). No momento seguinte essa pressão arterial normalizou e manteve-se assim até o final das avaliações, provavelmente em decorrência da ação simpatomimética da cetamina sobre esse parâmetro, como relatado por Henrique *et al.* (2021).

Tabela 1. Mediana \pm desvio interquartilico da pressão arterial média (PAM) e média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória, saturação parcial de oxihemoglobina e temperatura corporal de cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).

Parâmetro Grupo		Momentos									
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
FC	GD	127	65	100	82	84	77	71	64	61	110
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		17 ^A	16 ^{Ba}	29 ^{ACa}	18 ^{BCa}	15 ^{BCa}	19 ^{BCa}	21 ^{BCa}	17 ^{Ba}	12 ^{Ba}	12 ^{ACa}
	GM	120	127	187	151	147	143	122	126	139	137
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		19 ^A	35 ^{ABb}	41 ^{Bb}	42 ^{ABb}	50 ^{AB}	57 ^{ABb}	33 ^{ABb}	39 ^{ABb}	57 ^{ABb}	28 ^{ABb}
f	GD	41	22	20	16	13	15	15	15	15	21
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		22 ^A	7 ^{Aba}	10 ^{AB}	2 ^{Ba}	3 ^{Ba}	4 ^{Ba}	4 ^{Ba}	3 ^{Ba}	2 ^{Ba}	6 ^{AB}
	GM	38	39	26	25	26	22	21	19	19	22
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		17 ^A	15 ^{Ab}	4 ^{AB}	8 ^{ABb}	10 ^{ABb}	5 ^{ABb}	4 ^{ABb}	2 ^{Bb}	3 ^{Bb}	3 ^{AB}
PAM	GD	96	79	98	100	99	93	98	92	93	94
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		16	26	18	24	19	24	14	18	14	18
	GM	91	93	97	94	93	97	99	98	97	99
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		7	12	14	14	15	18	15	14	22	18
TC	GD	39,1	38,8	38,5	38,2	38,2	38,0	37,8	37,6	37,6	37,6
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,7 ^A	0,8 ^A	0,7 ^{AB}	0,7 ^{AB}	0,9 ^{AB}	0,8 ^{AB}	0,8 ^B	0,9 ^B	1,0 ^B	0,9 ^B
	GM	38,8	38,7	38,6	38,2	37,6	37,4	37,3	37,1	37,1	37,3
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		0,4 ^A	0,4 ^A	0,5 ^A	0,6 ^{AC}	0,5 ^{CB}	0,8 ^B	0,7 ^B	0,6 ^B	0,9 ^B	0,6 ^B
SpO ₂	GD	97	94	94	86	85	88	86	87	91	92
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		2 ^A	2 ^{AB}	1 ^{AB}	8 ^B	8 ^{Ba}	6 ^{AB}	11 ^{AB}	8 ^{AB}	5 ^{AB}	5 ^{AB}
	GM	95	94	93	94	94	93	93	92	93	93
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		2	2	1	1	2 ^b	1	2	2	2	5

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento (p<0,05). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo (p<0,05).

Houve redução significativa na TC no GD, variando a partir do M6 em relação ao M0 e ao M1, registrando hipotermia nos momentos M7, M8 e M9 (Tab. 1) (Feitosa, 2014). No GM houve redução da TC a partir do M4 até o final do experimento, com valores abaixo do limite de normalidade para a espécie (Feitosa, 2014). Estatisticamente houve diferença entre M0, M1 e M2 em relação aos momentos de M4 até M9. Houve também diminuição significativa do M5 ao M9 em relação ao M3 no grupo midazolam. Entre grupos não houve diferença, levando a crer que ambos os protocolos interferem de forma semelhante sobre tal parâmetro. A temperatura corporal é regulada pelo centro termorregulador e sua manutenção depende de vários fatores, como ambiente, tipo e duração da cirurgia e fármacos utilizados na anestesia. A hipotermia ocorrida nesse estudo provavelmente se deu pela ação depressora da cetamina no centro termorregulador (Paddleford, 2001), assim como relatado por outros autores que fizeram uso desse anestésico dissociativo (Sessler, 2000; Santos *et al.*, 2006) e do remifentanil, que interage diretamente com neurônios no hipotálamo anterior, alterando o ponto de ajuste termorregulador e suas respostas compensatórias (Kukanich e Wiese, 2017), além disso não deve-se esquecer da vasoconstrição periférica e redistribuição central do sangue que ocorre após uso de agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos (Sinclair, 2003), potencializando essa redução da temperatura no grupo GD. Alguns animais do GM necessitaram de readministração da dose de cetamina na indução anestésica, sendo provavelmente essa uma das causas da hipotermia observada nesse grupo.

A SpO₂ diminuiu significativamente no M3 e M4 em relação aos valores basais no grupo GD (Tab. 1), sendo observado hipóxia grave em alguns momentos, com valores abaixo de 90% (Haskins, 2017). Já no GM não houve diferença entre momentos e as médias encontradas estiveram dentro do limite de normalidade (92 a 100%) (Lopes *et al.*, 2008). Entre grupos ocorreu diferença estatística no M4, provavelmente devido ao uso da detomidina que assim como os demais agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, causa vasoconstrição periférica e, por conseguinte, estagnação do fluxo sanguíneo periférico, originando o que chamamos de cianose ou coloração azulada das mucosas (Haskins, 2017). Essa alteração foi observada em 85% dos animais do GD, em variados momentos do experimento. Por outro lado, no GM nenhum animal apresentou sinais de cianose, corroborando Caramalac *et al.* (2022), ao citar que os benzodiazepínicos interferem muito pouco sobre parâmetro. Vale salientar que não foi fornecido oxigênio 100% aos animais desse estudo, uma vez que um dos objetivos era avaliar os efeitos dos fármacos sobre a SpO₂.

Segundo Santilli *et al.* (2018) a onda P com duração acima de 40 ms e amplitude superior a 0,4 mV está relacionada a má condução e baixa intensidade do impulso elétrico atrial. Neste estudo, a duração da onda P não variou significativamente entre momentos ou grupos, porém algumas médias estiveram acima dos valores de normalidade para a espécie, após M3 em ambos os grupos (Tab. 2). Apesar de não ter importância clínica, tal resultado pode estar relacionado a algum retardo na condução do impulso elétrico atrial, pelo aumento da pré ou pós-carga, causado pelo uso dos fármacos administrados, por exemplo a cetamina, assim como relatado por Souza *et al.* (2002). Sobre a amplitude da onda P, esta variou entre momentos apenas no GM, aumentando significativamente do M4 ao M6 em relação ao M1. Vale ressaltar que nesse grupo foram realizadas readministrações de cetamina na indução anestésica, sugerindo que esse fármaco possa ter contribuído para tal diferença. Entre grupos ocorreu diferença do M5 ao M9, porém tais valores não têm relevância clínica, pois as médias obtidas em ambos os grupos estão dentro do limite de normalidade para espécie, permitindo afirmar que nenhum dos fármacos utilizados nesse estudo foi capaz de causar instabilidade na intensidade do

impulso elétrico atrial, assim como citado na literatura (Souza *et al.*, 2002; Belmonte *et al.*, 2013; Henrique *et al.*, 2021).

O intervalo PQ representa o tempo de despolarização atrioventricular (Belmonte *et al.* 2013) e neste estudo houve variação entre momentos apenas no GD, com aumento significativo no M1 e a partir do M3 até M8, em relação ao M0 e M2 (Tab. 2). Entre grupos também houve variação nos momentos M1 e do M3 ao M8. Essa variável pode mudar de acordo com a frequência cardíaca, aumentando conforme uma condução ventricular mais lenta, assim como observado por Henrique *et al.* (2021) ao fazer uso de detomidina em cadelas. Outras situações que podem causar tal alteração é a presença de ritmos com dissociação atrioventricular ou distúrbios na condução dos átrios e ventrículos (Santilli *et al.*, 2018). No presente estudo tal resultado pode estar associado ao uso da detomidina no grupo GD, uma vez que coincidiu com os momentos em o animal esteve sob efeito desse fármaco, notando inclusive que os valores estiveram em alguns momentos acima do limite de normalidade para a espécie que é de 60 a 130 ms (Santilli *et al.*, 2018).

Tabela 2. Mediana \pm desvio interquartilico da duração da onda P (ms), do complexo QRS (ms) e amplitude da onda R (mV), e média \pm desvio padrão da amplitude da P (mV), intervalo PQ (ms), Intervalo QT (ms), de cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).

Grupos	Momentos	Duração onda P	Amplitude onda P	Intervalo PR	Complexo QRS	Amplitude onda R	Intervalo QT
GD	M0	40 \pm 1	0,26 \pm 0,08	110 \pm 14 ^A	43 \pm 3	1,27 \pm 0,24 ^A	184 \pm 16 ^A
	M1	40 \pm 0	0,23 \pm 0,04	134 \pm 10 ^{Ba}	44 \pm 2	1,52 \pm 0,06 ^A	232 \pm 26 ^{Ba}
	M2	42 \pm 4	0,22 \pm 0,10	112 \pm 13 ^A	44 \pm 4	1,19 \pm 0,16 ^{AB}	228 \pm 26 ^{Ba}
	M3	44 \pm 4	0,22 \pm 0,05	128 \pm 18 ^{Ba}	45 \pm 5	1,34 \pm 0,24 ^A	240 \pm 25 ^{Ba}
	M4	40 \pm 4	0,23 \pm 0,07	136 \pm 14 ^{Ba}	46 \pm 3	1,17 \pm 0,47 ^{AB}	244 \pm 15 ^{Ba}
	M5	42 \pm 4	0,19 \pm 0,10 ^a	132 \pm 19 ^{Ba}	45 \pm 2	0,99 \pm 0,36 ^{AB}	242 \pm 16 ^{Ba}
	M6	40 \pm 0	0,22 \pm 0,06 ^a	136 \pm 11 ^{Ba}	44 \pm 4	0,92 \pm 0,24 ^B	245 \pm 16 ^{Ba}
	M7	40 \pm 2	0,21 \pm 0,08 ^a	138 \pm 14 ^{Ba}	45 \pm 3	0,95 \pm 0,30 ^B	249 \pm 17 ^{Ba}
	M8	40 \pm 4	0,19 \pm 0,02 ^a	136 \pm 21 ^{Ba}	45 \pm 4	0,92 \pm 0,18 ^B	250 \pm 16 ^{Ba}
	M9	40 \pm 2	0,21 \pm 0,03 ^a	122 \pm 16 ^{AB}	43 \pm 3	0,93 \pm 0,12 ^B	248 \pm 15 ^{Ba}
GM	M0	40 \pm 2	0,24 \pm 0,07 ^{AB}	114 \pm 16	42 \pm 2	0,95 \pm 0,32	193 \pm 19 ^{AB}
	M1	40 \pm 2	0,2 \pm 0,08 ^A	121 \pm 9 ^b	43 \pm 3	1,13 \pm 0,64	204 \pm 9 ^{ABb}
	M2	40 \pm 3	0,25 \pm 0,09 ^{AB}	101 \pm 21	42 \pm 3	1,09 \pm 0,56	172 \pm 18 ^{AB}
	M3	40 \pm 1	0,29 \pm 0,07 ^{AB}	106 \pm 19 ^b	43 \pm 4	1,19 \pm 0,30	188 \pm 4 ^{ABb}
	M4	42 \pm 2	0,33 \pm 0,07 ^B	111 \pm 14 ^b	43 \pm 4	1,15 \pm 0,33	206 \pm 3 ^{ABb}
	M5	42 \pm 3	0,32 \pm 0,05 ^{Bb}	118 \pm 10 ^b	43 \pm 2	1,03 \pm 0,30	209 \pm 37 ^{Bb}
	M6	40 \pm 2	0,32 \pm 0,09 ^{Bb}	109 \pm 19 ^b	44 \pm 2	1,21 \pm 0,49	218 \pm 24 ^{Bb}
	M7	40 \pm 1	0,3 \pm 0,05 ^{ABb}	117 \pm 18 ^b	42 \pm 2	1,21 \pm 0,22	217 \pm 9 ^{Bb}
	M8	38 \pm 4	0,28 \pm 0,08 ^{ABb}	104 \pm 24 ^b	42 \pm 2	1,05 \pm 0,35	209 \pm 35 ^{Bb}
	M9	40 \pm 4	0,28 \pm 0,06 ^{ABb}	111 \pm 23	42 \pm 3	1,15 \pm 0,23	212 \pm 33 ^{Bb}

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

Em relação ao complexo QRS, não houve diferença estatística entre os grupos ou momentos (Tab. 2), permitindo afirmar que nenhum dos protocolos interferiu no tempo de condução elétrica ventricular (Belmonte *et al.*, 2013). As médias obtidas nos dois grupos, permaneceram abaixo de 60 ms, valor considerado normal para a espécie (Santilli *et al.*, 2018), sendo possível observar estabilidade nessa variável.

A amplitude da onda R representa a intensidade do impulso elétrico para despolarização ventricular e neste estudo as médias mantiveram-se abaixo de 3 mV, limite superior do intervalo normal de variação deste parâmetro (Santilli *et al.*, 2018). Na comparação entre momentos dentro de cada grupo, no GD observou-se uma redução significativa em M6, M7, M8 e M9 em relação a M0, M1 e M3 (Tab. 2), provavelmente devido ao efeito sinérgico dos fármacos empregados sobre a força contrátil ventricular, refletindo na intensidade de despolarização dos ventrículos, embora esses valores não tenham significado alteração clínica, uma vez que estiveram dentro dos limites de normalidade. Resultados semelhantes foram observados por Santos (2007) ao administrar um agonista α_2 adrenérgico em cadelas, o que leva a crer que essa alteração nesse experimento possa ter sido potencializada pela detomidina, uma vez que valores semelhantes não foram observados no GM.

O intervalo QT variou significativamente entre momentos tanto no GD, a partir do M1 até o M9 em relação ao M0, como no GM, do M5 até o M9, em relação ao M2 (Tab. 2). Entre grupos, com exceção momento basal, os demais variaram entre si. Os valores obtidos no GD foram significativamente maiores que os do GM desde a administração da detomidina na MPA até o final do experimento, inclusive em alguns momentos as médias do GD estiveram acima do limite de normalidade para espécie, que é de até 240 ms (Santilli *et al.*, 2018). O intervalo QT corresponde à duração do potencial de ação monofásico ventricular, compreende as fases de despolarização e repolarização do miocárdio ventricular e seu valor muda conforme a FC, estando mais elevado com uma FC menor (Belmonte *et al.*, 2013; Santilli *et al.*, 2018). Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que a administração da detomidina influenciou diretamente na diminuição da FC e conseqüentemente na elevação do intervalo QT, uma vez que os demais fármacos também foram administrados no GM e não causaram tal efeito quando associados ao midazolam, corroborando ainda o estudo de Henrique *et al.* (2021), ao utilizarem a detomidina em cadelas.

No GD dois animais apresentaram bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau a partir da administração da detomidina na MPA, sendo que um normalizou no momento seguinte e o outro só após M3. Nesse mesmo grupo também se observou BAV de 2º grau em outros dois animais, um deles no M1 e no M7 e o outro a partir do M4 até o final da infusão contínua. No GM não foram observadas arritmias ou bloqueios atrioventriculares. Os distúrbios de condução elétrica observadas no GD corroboram estudos semelhantes com uso de agonistas α_2 adrenérgicos (Santos, 2007; Henrique *et al.*, 2021) e são justificados pela influência desses fármacos sobre o tônus vagal, inibindo a liberação de noradrenalina, causando também bradicardia e hipotensão (Santos, 2007; Ringer *et al.*, 2013).

Segundo Santilli *et al.*, (2018) a amplitude da onda T considerada normal para cães varia entre 0,05 a 1mV, sendo assim quatro animais do GD apresentaram onda T gigante a partir do M1 até o final da infusão contínua, já no GM tal alteração não foi observada. Coincidentemente os animais do GD que apresentaram onda T gigante foram os mesmos que apresentaram os BAV de 1º e 2º grau o que leva a crer que a bradicardia ocasionada nesse grupo possa estar intimamente ligada ao retardo na repolarização ventricular e a presença da onda T gigante também pode ter ocorrido em devido à hipóxia presente nesses animais durante o experimento (Martin, 2010).

Houve diferença estatística no grau de miorelaxamento entre grupos no M2 (Tab. 3), momento posterior à administração da cetamina, que causa hipertonicidade e enrijecimento dos membros (Lacerda *et al.*, 2010). Isso justifica a falta de relaxamento

muscular nesse momento, principalmente no GM, onde 85,7% dos animais apresentaram escore 0, enquanto no GD esse percentual foi bem menor (14,3%). Embora se saiba que os benzodiazepínicos também sejam coadjuvantes no miorelaxamento, no presente estudo a detomidina se mostrou mais eficaz quanto ao relaxamento muscular quando comparada ao midazolam (Berry, 2017). Entre momentos apenas no GD ocorreu aumento significativo, do M3 até o M8 em relação ao basal, onde todos os animais tiveram miorelaxamento excelente nesses momentos, provavelmente devido à ação da detomidina, assim como observado por Henrique *et al.*, (2021).

Tabela 3. Média \pm desvio padrão do miorelaxamento de cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).

Grupos	Momentos									
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
GD	0,0	0,9	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,3
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	0,0 ^A	0,4 ^{AB}	0,8 ^{ABa}	0,0 ^B	0,0 ^{AB}					
GM	0,0	0,7	0,6	1,0	1,3	1,4	1,7	1,7	1,4	0,0
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	0,0	0,5	0,8 ^b	1,0	1,0	1,0	0,8	0,8	1,0	0,0

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$).

A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

Quanto à glicemia não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nem entre os momentos (Tab. 4). Conforme Pica *et al.* (2003) uma das formas de avaliar a nocicepção é mensurando a glicose sanguínea. Embora essa variável sofra influência de outros fatores, como o estresse metabólico (Lamont e Tranquilli, 2000), quando analisada em conjunto com os parâmetros clínicos e alterações comportamentais é bastante útil para tal avaliação (Horta e Fukushima, 2014).

Tabela 4. Mediana \pm desvio interquartilico da Glicose (mg/dL) em cadelas submetidas ao protocolo de infusão contínua de remifentanil (10 μ g/kg/h) e cetamina (5 mg/kg/h) associados com midazolam (0,6 mg/kg/h) ou detomidina (0,005 mg/kg/h).

Avaliações	Grupos	Momentos					
		M0	M1	M2	M4	M5	M8
Glicose	GD	96	103	106	110	119	117
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	GM	21	9	13	26	17	26
		93	105	105	108	109	111
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		39	13	13	13	11	16

a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$).

A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

No presente estudo houve um discreto aumento da glicemia no GD com valores acima do limite de normalidade para a espécie (65 a 110 mg/dL) (Faria e Araujo *et al.*, 2005) no M5 e no M8, porém estatisticamente não ocorreu variação. Um importante

efeito da detomidina sobre as ilhotas de Langerhans justificaria esse aumento em relação ao valor basal e a hiperglicemia que ocorreu nesse grupo (Carrol, 2012), uma vez que não tal efeito só foi observado nesse grupo. O estresse ou a dor também pode estimular a produção de cortisol (Yamamoto *et al.*, 2012) e conseqüentemente a glicose plasmática, porém em todos os animais foi realizada anestesia epidural e o remifentanil como analgésico, justificando o porque desse aumento no GD não ter influência desses fatores.

O relaxamento dos pedículos ovarianos foi considerado excelente em cinco animais do GM e em seis do GD. Os demais animais apresentaram relaxamento bom, em ambos os grupos. Esse resultado era esperado, uma vez que todos os animais receberam lidocaína por via epidural lombossacra. Vale ressaltar que as associações de detomidina/remifentanil e midazolam/remifentanil podem ter potencializado tal relaxamento, devido a sua ação miorelaxante do midazolam e da detomidina e analgésica do remifentanil (Henrique *et al.*, 2021).

A recuperação anestésica teve duração média de $59,3 \pm 20$ minutos no GD e de $29,3 \pm 13$ minutos no GM, variando significativamente entre os grupos, sugerindo que a detomidina aumentou o tempo de recuperação anestésica, em decorrência do seu efeito sedativo e miorelaxante, assim como observado por Henrique *et al.* (2021).

A qualidade da recuperação anestésica foi excelente em todos os animais do GD, sem ocorrência de excitação, salivação, vocalização, tremores e aumento do tônus muscular. Já no GM dois animais apresentaram score 1, com presença de excitação, salivação e aumento do tônus muscular, durando em média $9 \pm 1,8$ minutos e cinco animais apresentaram recuperação excelente. Segundo Berry (2017) durante a recuperação anestésica da anestesia com cetamina pode ocorrer comportamento anormal, como delírio, ataxia, aumento da atividade motora e excitação, porém esses sinais desaparecem rapidamente, assim como aconteceu no presente estudo, além disso sabe-se que tanto o midazolam quanto o remifentanil podem desencadear efeito excitatório (Cassu *et al.*, 2012; Otero, 2015; Kukanich e Wiese, 2017), justificando assim a excitação observada apenas no grupo midazolam, em decorrência do sinergismo desses fármacos administrados.

CONCLUSÃO

As associações detomidina-cetamina-remifentanil e midazolam-cetamina-remifentanil causam hipóxia tecidual e só devem ser utilizadas para manutenção anestésica associadas à oxigenioterapia.

Ao protocolo midazolam-cetamina-remifentanil é necessário associar algum tranquilizante ou sedativo na MPA, para diminuir a dose de cetamina necessária na indução e os efeitos excitatórios na recuperação anestésica.

A associação detomidina-remifentanil-cetamina causa alterações cardiorrespiratórias e eletrocardiográficas, necessitando de monitoração constante destas variáveis.

REFERÊNCIAS

BELMONTE, E. A; NUNES, N.; THIESEN, R. et al. Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isoflurano. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 65, n. 4, p.1075-1083, 2013.

BERRY, S. H. Anestésicos injetáveis. In: GRIM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. et al. “Lumb & Jones” *Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 829-877.

CARAMALAC, S. M.; SOUZA, A.F.; CARAMALAC, S.M. et al. Comparative study between ketamine-S-dexmedetomidine and ketamine-S-midazolammethadone in the anesthesia of capuchin monkeys (*Sapajus apella*). *Ciência Rural*, v. 52, n. 4, p. 1-9, 2022.

CARDOSO, F.T.S.; FEITOSA JÚNIOR, F.S.; DINIZ, B.L.M. et al. Neuroleptoanalgesia associada à anestesia epidural com lidocaína e xilazina em cutias (*Dasyprocta aguti*). *Acta Sci. Vet.*, v.36, p.149-154, 2008.

CARROL, G. L. Pré-medicações. In:_____. *Anestesia e analgesia de pequenos animais*. Barueri: Manole, 2012. p. 78-92.

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

CAVALCANTE, P.S. *Avaliação da dor pós-operatória empregando remifentanil associado ou não à cetamina no trans-operatório de cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia e mastectomia unilateral*. 2016. 54f. Dissertação (Mestrado em Clínica e Reprodução Animal) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ.

FARIA, P. F. F.; ARAUJO, D. F.; SOTO-BLANCO, B. Glicemia em cães obesos e senis. *Revista Actae Scientiae Veterinariae*, v. 33, n. 1, p. 47-50, 2005.

FEITOSA, F.L.F. Exame físico geral ou de rotina. In:_____. *Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico*. 6 ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 51-68.

FERREIRA, F.S.; OLIVEIRA, F.L.; BARRETTO, F. L. et al. Efeitos eletrocardiográficos do tartarato de metoprolol sobre a taquicardia sinusal induzida pela Cetamina em cães (*Canis familiaris*). *Revista portuguesa ciências veterinárias*, v. 105, n. 573-576, p. 31-38, 2010.

GOMES, A.T. *Efeitos sobre os parâmetros cardiorespiratórios e hemogasométricos da anestesia dissociativa com cetamina/midazolam/xilazina ou peridural com ropivacaína em ovário-histerectomia de cadelas: estudo comparativo*. 2015. 47f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Em Medicina Veterinária, Universidade de Uberaba.

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

HASKINS, S. C. Monitoramento de pacientes anestesiados. In: GRIM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. et al. “Lumb & Jones” *Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 270-352.

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

HENRIQUE, F. V.; PEREIRA, S.A.RS.; BATISTA, L.F. et al. Anestesia intravenosa contínua com cetamina racêmica ou dextrocetamina e detomidina em cadelas. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 73, n. 1, p. 62-72, 2021.

HORTA, R.S.; FUKUSHIMA, F.B. Avaliação da nocicepção em cães e gatos. *Enciclopédia biosfera*, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.18, p. 487, 2014.

KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioides. In: GRIM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. et al. *“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 611-657.

LACERDA, M.S.; SAMPAIO, R.L.; NUNES, T. C. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestesiadas com cetamina-s/xilazina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovariectomia. *Bioscience Journal.*, v. 26, n. 6, p. 913-918, 2010.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. Physiology of Pain. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.

LIMA, A.F.; BATALHA, L.X.P.; CASTILLO, J.A.L. Avaliação eletrocardiográfica e grau de sedação em cães submetidos à pré-anestesia com dexmedetomidina-metadona ou dexmedetomidina-midazolam. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, v.5, n.1, p. 728-744, 2022.

LOPES, P. C. F. et al. Variáveis fisiológicas e eletrocardiográficas de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães anestesiados com propofol. *Revista Portuguesa de Ciência Veterinária*, v. 103, n. 565-566, p. 65-72, 2008.

LUNA, S. P.L; CRUZ, M.L.; CARREGARO, A.B. et al. Estudo da romifidina ou xilazina associadas à cetamina em cães pré-tratados com atropina, submetidos ou não à ovariectomia. *R. bras. Ci. Vet.*, v. 10, n. 1, p. 34-38, 2003.

MACIEL, N.S.; MONTEIRO, E.R; CAMPAGNOL, D. et al. Fentanil ou remifentanil em cães? Prós e contras, qual escolher e como usar – Revisão de Literatura. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v. 10, n. 32, p. 114-118, 2012.

MACPHAIL C.M. Surgery of the reproductive and genital systems. In: FOSSUM T.W.; DEWEY C.W.; HORN C.V. et al. (Eds), *Small Animal Surgery*. 4º ed. Elsevier, St. Louis. 2013, p.780-853.

MARTIN, M. *ECG de pequenos animais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter LTDA, 2010. p. 48-57.

OKLU E., BULUTCU F.S., YALCIN, Y. et al. Which anesthetic agent alters the hemodynamic status during pediatric catheterization? Comparison of propofol versus ketamine. *J. cardiothoracic vasc. anest.*, v. 17, n. 6, p. 686-690, 2003.

OTERO, A.R.S. *Associada ou não ao midazolam, sobre variáveis cardiorrespiratórias e qualidade da recuperação anestésica, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, anestesiadas com isofluorano*. 2015. 65f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

PADDLEFORD, R.R. Drogas anestésicas. In: Paddleford R.R. *Manual de anestesia em pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2001. p. 644-8.

PICA, C. Q.; MENEZES, J. R.; ALBERTAZZI, J. A.; CAMIÑA, R. M. Avaliação comparativa de glicosímetros portáteis através de curva glicêmica induzida. In: *Congresso Brasileiro de Metrologia*, 3, Recife, PE. Anais, Recife: Sociedade Brasileira de Metrologia, p. 1-7, 2003.

RINGER, S.K.; SCHWARZWALD, C.C.; PORTIER, K.G. et al. Effects on cardiopulmonary function and oxygen delivery of doses of romifidine and xylazine followed by constant rate infusions in standing horses. *The Veterinary Journal*, v. 195, n. 2, p. 228- 234, 2013.

SANTILLI, R.; MOÏSE N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. Formation and interpretation of the electrocardiographic waves. In: _____. *Eletrocardiography of the dog and cat*. 2 ed. Toscana: Edra, 2018. p. 52-89.

SANTOS, G.J.V.G.; HATSCHBACH, E.; MATTOS JUNIOR, E. et al. Parametric evaluation of methotrimeprazine-midazolam-ketamina and methotrimeprazine-midazolam-ketamina-xilazine combination in dogs. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 21, n. 5, 2006.

SANTOS, J. C. *Aminofilina and Doxapram effects on neonates from elective caesarian in bitches undergoing an anesthesia with midazolam, propofol and isophluorane*. 2005. 35 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia, diagnóstico e controle de doenças; Epidemiologia e controle de qualidade de prod. de) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2005.

SANTOS, J. P. *Infusão de xilazina ou dexmedetomidina em cadelas pré-tratadas ou não com atropina: alterações eletrocardiográficas*. 2007. 65f. Dissertação (mestrado em ciência veterinária) – Universidade Federal Rural do Pernambuco, Recife.

SANTOS, P.S.P; NUNES, N.; SOUZA, A. Hemogasometria e variáveis cardiopulmonares após administração do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano sob ventilação espontânea. *Ciência Rural*, v.37, n.2, p.425-431, 2007.

SERPA, P.B.S. *Avaliação de parâmetros hemogasométricos e bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação*. 2011. 69f. Dissertação (Mestrado

em Medicina Animal: Equinos) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2011.

SESSLER, D.I. Temperature monitoring. In: MILLER, R.D. *Anesthesia*. 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1367-89.

SINCLAIR, M.D. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinarian Journal*. v. 44, n. 11, p. 887-97. 2003.

SOUZA, A. P.; CARARETO, R. NUNES, N. Eletrocardiografia em cães anestesiados com cetamina-s ou cetamina. *Ciência Rural*, v.32, n.5, p.787-791, 2002. v.21, n.5, p.304-9. 2006.

YAMAMOTO, K.C.M.; SILVA, E.Y.T.; COSTA, K.N. et al. Avaliação fisiológica e comportamental de cães utilizados em terapia assistida por animais (TAA). *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.64, n.3, p.568-576, 2012.

5. CAPÍTULO III:

Avaliação hemogasométrica e eletrolítica em cadelas submetidas à infusão intravenosa contínua de remifentanil e cetamina com midazolam ou detomidina, durante a cirurgia de ovariectomia eletiva.

AUTORES:

Gracineide da Costa Felipe

Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira

Jardel de Azevedo Silva

Márcio Eduardo de Melo Benvenutti

Antônio Fernando de Vaz Melo

Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Manuscrito será submetido à Ciência Rural/

ISSN: 1678-4596

Avaliação hemogasométrica, bioquímica e eletrolítica em cadelas submetidas à infusão intravenosa contínua de remifentanil e cetamina com midazolam ou detomidina, durante a cirurgia de ovariohisterectomia eletiva.

Blood gas, biochemical and electrolyte evaluation in bitches submitted to continuous intravenous infusion of remifentanil and ketamine with midazolam or detomidine during elective ovariohysterectomy surgery.

Gracineide da Costa Felipe*, Jardel de Azevedo Silva¹, Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira¹, Márcio Eduardo de Melo Benvenuti², Antônio Fernando de Vaz Melo³, Pedro Isidro da Nóbrega Neto³.

RESUMO

Objetivou-se com esse estudo avaliar os efeitos das associações de detomidina/remifentanil/cetamina ou midazolam/remifentanil/cetamina sobre o perfil hemogasométrico, bioquímico e eletrolítico, em 14 cadelas divididas em dois grupos, submetidas aos seguintes protocolos: GD: medicação pré-anestésica (MPA) com detomidina na dose 0,005 mg/kg por via intravenosa (IV), seguido pelo *bolus* de cetamina (4mg/kg), e infusão de detomidina (0,005mg/kg/h) cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10µg/kg/h); GM: substituiu a detomidina pelo midazolam na dose 0,3mg/kg IV na MPA, e na infusão fez-se o midazolam (0,6mg/kg/h), os demais fármacos e doses permaneceram iguais. Mensuraram-se as variáveis hemogasométricas: pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻ e EB; bioquímicas: alanina aminotransferase (ALT), albumina, fosfatase alcalina (ALP), creatinina e ureia plasmática. O perfil eletrolítico também foi avaliado: Na⁺, K⁺, Cl⁻, iCa⁺⁺ e AG. O pH sanguíneo esteve normal, porém a PaCO₂ e HCO₃⁻ estiveram elevadas, com valores acima da normalidade, sugerindo acidose respiratória no GD, devido à hipoventilação, principalmente nos momentos M5 e M8. Pouquíssimas alterações hemogasométricas foram observadas no GM, não tendo relevância clínica. As

¹Aluno(a) do programa de pós-graduação em saúde e ciência animal - Universidade Federal de Campina Grande - Patos, PB. E-mail: neyde19@gmail.com

²Técnico em Patologia clínica, Universidade Federal de Campina Grande – Patos, PB.

³Professor titular – Universidade Federal de Campina Grande – Patos, PB.

bioquímicas hepáticas e renais permaneceram dentro da normalidade durante todo estudo, havendo apenas diminuição de albumina 24 horas após infusão em ambos os grupos e aumento da ALT no GD no segundo momento em razão ao basal. O perfil eletrolítico manteve-se normal em quase todas as variáveis, não relevando alterações clínicas no equilíbrio hidroeletrolítico. Conclui-se que a associação de detomidina/remifentanil/cetamina requer atenção quanto a possível acidose respiratória e suporte ventilatório. Em pacientes que tenham alguma doença respiratória, não é recomendado o uso dessa associação.

Palavras-chave: hipoventilação, acidose respiratória, agonista α_2 adrenérgico, anestesia

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effects of the combinations of detomidine/remifentanil/ketamine or midazolam/remifentanil/ketamine on the blood gas and electrolyte profile in 14 bitches divided into two groups, submitted to the following protocols: DG: pre-anesthetic medication (MPA) with detomidine at a dose of 0.005 mg/kg intravenously (IV), followed by bolus of ketamine (4mg/kg), and infusion of detomidine (0.005mg/kg/h), ketamine (5mg/kg/h) and remifentanil (10 μ g/kg/h); GM: substituted detomidine for midazolam at a dose of 0.3mg/kg IV in MPA, and midazolam was infused (0.6mg/kg/h), the other drugs and doses remained the same. The blood gas variables were measured: pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻ and EB; biochemical: alanine aminotransferase (ALT), albumin, alkaline phosphatase (ALP), creatinine and plasma urea. The electrolytic profile was also evaluated: Na⁺, K⁺, Cl⁻, iCa⁺⁺ and AG. Blood pH was normal, but PaCO₂ and HCO₃⁻ were high, with values above normal, suggesting respiratory acidosis in the DG, due to hypoventilation, especially at M5 and M8. Very few blood gas changes were observed in the GM, with no clinical relevance. Hepatic and renal biochemistry remained within normal limits throughout the study, with only a decrease in albumin 24 hours after infusion in both groups and an increase in ALT in the DG at the second moment in the basal diet. The electrolyte profile remained normal in almost all

variables, with no clinical changes in hydroelectrolyte balance. It is concluded that the association of detomidine/remifentanyl/ketamine requires attention regarding possible respiratory acidosis and ventilatory support. In patients who have a respiratory disease, the use of this association is not recommended.

Keywords: hypoventilation, respiratory acidosis, α_2 adrenergic agonist, anesthesia

INTRODUÇÃO

Grande parte dos anestésicos atualmente utilizados na medicina veterinária causam algum tipo de alteração sistêmica ou nos órgãos, variando de acordo com a dose e via administrada, e nesse contexto podemos citar os agonistas α_2 adrenérgicos, os anestésicos dissociativos e os opioides, entre outros fármacos (SILVA, 2010; GOMES, 2015; KUKANICH e WIESE, 2017; RANKIN, 2017).

O uso de um agonista α_2 adrenérgico como sedativo e analgésico em associação com outros fármacos vem se tornando cada vez mais rotineiro na medicina veterinária. A detomidina já é bastante estudada e utilizada em equinos como medicação pré-anestésica e até mesmo em protocolos de infusão contínua, porém seus efeitos em cães são pouco conhecidos (SERPA, 2011).

A maioria desses fármacos são biotransformados no fígado e excretados pelos rins. Quando associados, podem causar interações medicamentosas, sobrecarregando tais órgãos, reduzindo a eliminação dos metabólitos, influenciando diretamente nas variáveis clínicas e no período de recuperação anestésica (MUIR, 2007).

Durante uma anestesia geral, seja ela inalatória ou intravenosa, muitos fatores estão relacionados à monitorização do paciente, como por exemplo as avaliações bioquímicas, hemogasométricas e hidroeletrólíticas, que representam um critério importante na clínica do paciente, visto que mudanças nesses perfis podem implicar no aparecimento de complicações

na metabolização e eliminação dos fármacos, como também na condução elétrica cardíaca e no padrão respiratório (PICIOLI et al., 2013; FLORIANO e CHAGAS, 2018).

A hemogasometria sanguínea permite monitorar a ventilação adequada do paciente, sendo imprescindível para diagnosticar qualquer alteração e prevenir complicações como acidose ou alcalose respiratória, através do ajuste do ventilador (MOSLEY, 2017).

Tanto o procedimento cirúrgico como o anestésico produzem perdas relevantes de líquidos corporais, culminando em importante desequilíbrio na distribuição e concentração dos íons presentes nos meios intra e extracelular (LIMA, 2015). As alterações eletrolíticas mais comuns que se conhecem estão relacionadas aos desequilíbrios nos níveis de sódio, potássio, cálcio e cloro, conhecidas respectivamente, como: hiponatremia/hipernatremia, hipocalemia/hipercalemia, hipocalcemia/hipercalcemia e hipocloremia/hipercloremia (ÉVORA, 1999; FLORIANO e CHAGAS, 2018).

Por ter uso pouco difundido na medicina veterinária de pequenos animais, é interessante avaliar os efeitos da detomidina sobre o perfil bioquímico, hemogasométrico e eletrolítico de cães, considerando seus bons resultados em outras espécies, como também seu baixo custo quando comparada à dexmedetomidina, que atualmente é o agonista α_2 adrenérgico mais utilizado em pequenos animais. Desta forma objetiva-se com este estudo avaliar alterações na bioquímica renal e hepática sérica, hemogasometria e eletrólitos em cadelas submetidas à ovariectomia sob anestesia com as associações detomidina-remifentanil-cetamina ou midazolam-remifentanil-cetamina, administradas pela via intravenosa contínua.

MATERIAL E MÉTODOS

Essa pesquisa foi desenvolvida após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do CSTR/UFCG (protocolo nº 25/2022). Utilizaram-se 14 cadelas híginas, sem raça definida, com idade média $2,3 \pm 0,9$ anos (média \pm desvio padrão), pesando $16,1 \pm 1,2$ kg. A determinação da hígidez foi feita com base na avaliação clínica, exames laboratoriais

(hemograma, glicemia de jejum, dosagens de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) e no eletrocardiograma. Apenas animais hígidos e classificados como ASA I, segundo a *American Society of Anesthesiologists* foram incluídos no experimento.

Os animais ficaram alojados em canis individuais, recebendo alimentação à base de ração comercial e água *ad libitum*, desde sete dias antes da data do experimento até a sua conclusão. Na véspera do experimento realizou-se jejum alimentar e hídrico de 12 e quatro horas, respectivamente.

Foram compostos, equitativa e aleatoriamente, dois grupos experimentais:

GD – administrou-se detomidina (Dormiun V® 1%, União Química, São Paulo, Brasil) na dose de 0,005 mg/kg por via intravenosa (IV), 15 minutos depois induziu-se a anestésias com cetamina (Cetamin® 10%, Syntec, São Paulo, Brasil), na dose de 4mg/kg IV, e cinco minutos depois da indução anestésica, iniciou-se a infusão IV de detomidina (0,005mg/kg/h), cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (Remifas® 2mg, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP) (10mcg/kg/h), durante uma hora;

GM – realizou-se o mesmo protocolo citado para o GD, substituindo-se a detomidina pelo midazolam (Dormire® 0,5%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP), nas doses de 0,3 mg/kg, IV, como medicação pré-anestésica (MPA), e de 0,6 mg/kg/h como infusão IV contínua.

Em todos os animais realizou-se anestesia epidural lombossacra com lidocaína (Lidovet® 2%, Bravet, Rio de Janeiro, Brasil), no volume de 0,25 mL/kg, cinco minutos após a indução anestésica.

No dia do experimento os animais foram encaminhados à sala de medicação pré-anestésica onde, após tricotomia e antissepsia, implantou-se um cateter 22 G na veia jugular, para coleta de sangue para dosagens bioquímicas e eletrolíticas; outro na veia cefálica direita para fluidoterapia com NaCl 0,9% (Cloreto de Sódio 0,9%, Suframed, João Pessoa, PB), na

dose de 3 mL/kg/hora; outro na veia cefálica esquerda para a administração dos fármacos através de uma torneira de três vias com auxílio de bombas de infusão de seringa (Bomba de Seringa Veterinária - RS700 Vet, RZ Equipamentos Veterinários Ltda, São Paulo, Brasil) para cada fármaco; e outro na artéria auricular média direita, após dessensibilização cutânea com lidocaína 5% tópica (Lidocaína pomada dermatológica® 50mg/g, EMS, São Paulo), para coleta de sangue para avaliação hemogasométrica. Também se realizou a tricotomia da região abdominal ventral, para realização da ovariectomia (OH).

Todos os procedimentos de OH foram realizados pela mesma equipe cirúrgica, seguindo metodologia adaptada de MACPHAIL (2013). Durante a cirurgia não foi fornecido oxigênio a 100%, na tentativa de evitar interferência sobre as avaliações gasométricas.

Para as análises hemogasométricas coletaram-se 0,5 mL de sangue arterial de forma anaeróbica, utilizando seringas de 1 mL heparinizadas, sempre descartando o sangue que ficava retido no cateter antes das coletas. As amostras de sangue foram processadas imediatamente após as coletas, através de um analisador automático de gases sanguíneos (Analisador de pH e gases sanguíneos AGS 22 digital®, Brasil). A análise foi corrigida para a temperatura corporal no momento da coleta da amostra. Mensuram-se o pH, a pressão parcial de oxigênio (PaO_2 , em mmHg), a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2 , em mmHg), a concentração de bicarbonato (HCO_3^- em mmol/L), o dióxido de carbono total (tCO_2 , em mmol/L) e o excesso/déficit de base (EB, em mmol/L).

Para avaliação da bioquímica e eletrólitos foram coletados 2 mL de sangue, os quais foram depositados num tubo de ensaio sem anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®) e encaminhado imediatamente ao laboratório. A análise bioquímica foi realizada por meio de aparelho bioquímico automatizado Cobas C111 (Roche®, Alemanha) através de espectrofotometria em ensaios cinéticos enzimáticos ou colorimétricos ao utilizar kits bioquímicos comerciais do fabricante para mensurar Albumina (ALB, g/dL), Alanina

Aminotranferase (ALT, U/L), Fosfatase Alcalina (ALP, U/L), Ureia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL). A análise eletrolítica foi realizada em analisador automatizado para eletrólitos (Max Íon – Med® max/China) pelo método de seletividade direta de íons de Sódio (Na^+ , em mmol/L), Potássio (K^+ , mmol/L), Cloro (Cl^- , em mmol/L), Cálcio ionizado (iCa^{++} , mmol/L), anion gap (AG, mmol/L).

As coletas para as análises hemogasométricas e eletrolítica foram realizadas imediatamente antes e 15 minutos após a administração da detomidina ou midazolam (M0 e M1); dois minutos após indução anestésica (M2); 30 minutos após o início da infusão contínua (M3); imediatamente após o término da infusão (M4); e 30 minutos após o término da infusão (M5). Para a análise bioquímica as coletas foram realizadas apenas no M0 e 24 horas após o término da infusão contínua (M6).

A análise estatística foi realizada empregando-se o programa BioEstat 5.0 ao nível de 5% de significância. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk. Em seguida utilizou-se a análise de variância de duas vias e o teste de Tukey ou o teste de Friedman, para comparar os momentos dentro de cada grupo. A comparação entre os grupos foi feita pelo teste t de Student ou U-Mann-Withney. Os dados paramétricos são apresentados como média \pm desvio-padrão, e os não paramétricos como mediana \pm desvio interquartilício.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de referência foram baseados em LUNA (2009) e CARROL (2012): pH: 7,35 a 7,45; PaO_2 : 80 a 100 mmHg; PaCO_2 : 35 a 45 mmHg; HCO_3^- : 22 a 27 mmol/L; tCO_2 : 1,2 mmol/L a mais que o HCO_3^- e EB: -4 a +4.

O pH sanguíneo reduziu significativamente no M4, em relação ao M1, no GD (tabela 1). Já no GM não ocorreu diferença entre os momentos. Entre grupos houve diminuição importante no M4 do GD em relação ao GM. Tais resultados levam a crer que no grupo GD alguns animais apresentaram diminuição do pH no M4, inclusive com valores abaixo do que é

esperado para a espécie, fazendo com que a média estivesse próxima do limite inferior. O pH sérico representa a concentração do íon hidrogênio (H^+) existente em uma solução (CRUZ, 2016), e essa variável é utilizada para avaliar o estado de acidez ou alcalinização (CARROL, 2012). A $PaCO_2$ e o HCO_3^- são variáveis relacionadas à função respiratória e metabólica e que devem ser avaliadas juntamente (tabela 1) (CRUZ, 2016) e apesar da ausência de significância estatística entre grupos ou momentos, no GD ocorreu uma elevação importante no HCO_3^- , a partir do M1, e na $PaCO_2$, entre M1 e M4, com médias acima dos limites de normalidade para a espécie. O grupo GD apresentou depressão respiratória em alguns momentos, causando redução da saturação de O_2 demonstrada pela diminuição significativa da PaO_2 (tabela 1), no M3 e M4, com ocorrência de hipoxemia durante a infusão. Por sua vez essa depressão respiratória também causou maior retenção de CO_2 devido sua menor liberação, culminando no aumento da $PaCO_2$, e de forma compensatória ocorre elevação do HCO_3^- e excesso de bases, tendenciando a acidose respiratória. A acidose respiratória é um distúrbio em que há aumento da $PaCO_2$ e o HCO_3^- , ainda que o pH permaneça normal, e pode acontecer em diversas situações, inclusive a partir do uso de anestésicos que causem depressão respiratória (LUNA, 2009). Nesse trabalho tais efeitos ocorreram em decorrência do efeito de detomidina, potencializado pelo remifentanil, uma vez que eles causam depressão respiratória (LUNA et al., 2003).

Comparando os achados dessa pesquisa com HENRIQUE et al. (2021), ao associarem a detomidina com cetamina em cadelas, também perceberam diminuição na PaO_2 , contudo não tão intensa ao ponto de causar hipoxemia, sugerindo então que o remifentanil possa ter potencializado mais ainda essa depressão nesse estudo, visto que a detomidina isoladamente não exerce tanta influência clínica sobre a PaO_2 (RANKIN, 2017).

A tCO_2 não variou intra ou inter grupos, porém esteve acima dos valores de referência para a espécie em todos os momentos experimentais do GD e no M2 do GM (tabela 1). Segundo

LUNA (2009) essa variável é considerada a soma da concentração de bicarbonato com o ácido carbônico e em pacientes normais é 1,2 mmol/L superior ao bicarbonato. Nesse estudo o aumento da TCO₂ registrado principalmente no GD ocorreu em decorrência da elevação do HCO₃⁻, comprovando mais uma vez que as alterações hemogasométricas observadas nesse grupo foram em decorrência principalmente dos efeitos depressores da detomidina e do remifentanil sobre o padrão respiratório, exigindo suplementação de oxigênio.

O EB variou entre momentos apenas no GD entre o M0 e M4, e entre grupos no M4 (tabela 1). O aumento observado no M4 do GD coincidiu com o momento em que o pH esteve bem próximo do limite inferior e o PaCO₂ elevado. Sabendo que o excesso ou déficit de base é o equivalente necessário por litro de sangue que deve ser adicionado para normalizar o pH a 7,4 sob condição padrão de 40 mmHg de PaCO₂ (CARROL, 2012), essa elevação observada tanto em relação ao valor basal desse grupo quanto à média do GM, confirma mais uma vez a tentativa de compensar a acidose respiratória que ocorreu em alguns animais. LUNA (2009) cita que embora o pH sanguíneo esteja normal, em diversas situações pode ocorrer desequilíbrio ácido-básico, e comparada à PaO₂ e à PaCO₂, o EB demora muito mais tempo para sofrer variação, não podendo descartar que já houvesse a acidose respiratória nesse momento, porém o pH ainda permanecia normal.

Ainda sobre as variáveis hemogasométricas, foram observadas pouquíssimas alterações no GM, corroborando RANKIN (2017) que cita que o midazolam, assim como os demais fármacos da classe, interfere de forma insignificante sobre esses parâmetros. Embora o remifentanil também cause depressão respiratória (KUKANICH e WIESE, 2017), nesse estudo, associado ao midazolam e cetamina, não foi o suficiente para causar alterações hemogasométricas significativas, diferentemente de quando associado à detomidina, quando potencializou os efeitos depressores que comumente são observados com uso de agonistas α_2 adrenérgicos.

Os valores de referência para a bioquímica sérica basearam-se em KANEKO et al. (1997): ALB: 2,6 - 3,3 g/dL; ALT: 21-102 g/dL; ALP: 20 - 150 UI/L; Ureia: 21,4 - 112 mg/dL e Creatinina: 0,5 - 1,5 mg/dL.

Houve redução significativa da albumina 24 horas após o término da infusão em ambos os grupos, comparando ao momento basal (tabela 2). Entre grupos não houve diferença estatística. Embora os valores tenham reduzido no pós-operatório, as médias permaneceram dentro dos limites de normalidade, levando a crer que tal resultado não tem relevância clínica, visto que os animais estavam sadios. A albumina é a proteína mais encontrada no organismo, representando cerca de 50 a 65% do total das proteínas séricas (CATOLÉ, 2017). É sintetizada pelo fígado e é um bom indicador da função do órgão, muito importante para um procedimento cirúrgico e anestésico, uma vez que muitos fármacos se ligam às proteínas plasmáticas e um evento como hipoproteinemia poderia desencadear atraso na recuperação anestésica e até hepatotoxicidade (WHITTEM et al., 2017). A diminuição de ALB nas primeiras 24 horas após a cirurgia pode estar ligada à baixa ingestão alimentar, uma vez que sua concentração está intimamente ligada ao aporte de proteínas da dieta e os animais, além do jejum pré-operatório, normalmente apresentam dificuldade em se alimentar nas primeiras horas após um procedimento cirúrgico. Outro fator muito relacionado a esse acontecimento em outros estudos é o deslocamento de fluido para o compartimento intravascular, sugerindo a expansão do volume plasmático e hemodiluição, assim como descrito por TIBURCIO et al. (2014) ao avaliar os efeitos na bioquímica sérica a partir do uso da detomidina em equinos.

A ALT e a ALP mantiveram-se dentro dos limites de normalidade para a espécie, e apenas a ALT aumentou significativamente 24 horas após a infusão, no grupo GD (Tabela 2). Entre grupos não ocorreram diferenças estatística. As dosagens enzimáticas já foram objeto de várias pesquisas e mostraram boa relação na detecção de alterações agudas ou crônicas desencadeadas pelos anestésicos (PANZER et al., 2011; PICIOLI et al., 2013; TIBURCIO et

al., 2014). Os agonistas α_2 -adrenérgicos são biotransformados no fígado por meio de enzima do sistema citocromo P450 e por glicuronidação, sendo incomum a formação de metabólitos ativos ou tóxicos em pacientes saudáveis (PANZER et al., 2011), explicando o fato da ALT mesmo se elevando, tenha permanecido dentro dos limites de normalidade. O protocolo utilizado no GM também não afetou a função hepática, comprovando que nenhum dos fármacos empregados causam hepatotoxicidade.

As dosagens de ureia e creatinina geralmente são usadas para detectar injúrias renais, inclusive as causadas por fármacos (SANTOS et al., 2018) e de acordo com LAVOR et al. (2004) as alterações renais devidas à utilização de anestésicos normalizam pouco tempo depois de sua administração, porém aquelas que já existiam podem persistir após o procedimento anestésico. É comum os fármacos reduzirem a taxa de filtração glomerular e alterarem o fluxo sanguíneo renal, porém no presente estudo não se observou nenhuma alteração de ureia ou creatinina, inter ou intra grupos (Tabela 2), corroborando PICIOLI et al. (2013) ao testarem sedativos e tranquilizantes em cadelas.

Os valores de referência para Na^+ (140 a 155 mmol/L), K^+ (3,5 a 5,8 mmol/L), Cl^- (105 a 120 mmol/L), iCa^{++} (1,3 a 1,5 mmol/L), AG (10 a 27 mmol/L) foram baseados em LUNA (2009), CRUZ (2016), FLORIANO e CHAGAS (2018).

As médias de Na^+ , Cl^- e iCa^{++} estiveram normais durante todo experimento, não havendo variação significativa entre grupos ou momentos (tabela 3). Embora saiba-se que qualquer alteração nos mecanismos da homeostase pode causar desequilíbrio ácido-básico, incluindo hipotensão (LUNA, 2009), ou ainda na secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH) por uso dos anestésicos (CHOHAN e DAVIDOW, 2017), nesse estudo não foram observadas alterações em nenhum dos grupos, levando a crer que ambos os protocolos agiram de forma similar sobre tais parâmetros, corroborando os resultados de AQUINO FILHO (2019) que

avaliou os efeitos da dexmedetomidina sobre o perfil eletrolítico de cães e também não observou alterações.

Com relação ao K^+ , no GD houve aumento significativo no M5 em relação aos demais momentos experimentais (tabela 3). No GM ocorreu redução significativa no M4, em relação ao M0. Entre grupos observou-se diferença significativa no M0. Apesar destas alterações estatisticamente significativas, estes achados não têm importância clínica, uma vez que todas as medianas/médias estiveram dentro dos limites considerados normais para cães. O potássio é um cátion predominante no líquido intracelular e pode estar alterado em diversos eventos, como na acidose (CHODAN e DAVIDOW, 2017). Nessa pesquisa não foi observada alteração clínica relevante para essa variável, corroborando os achados de LUNA et al. (2003), indicando que ambos os protocolos agem de forma similar sobre a concentração sérica de K^+ .

O AG não variou significativamente no GM. No GD reduziu significativamente nos momentos M2, M4 e M5, em relação ao M0, com valores abaixo da referência para a espécie em todos os momentos, com exceção do basal (tabela 3). Entre grupos houve diferença no M1 e no M4. Anion gap é a diferença entre os cátions Na^+ e K^+ e os ânions Cl^- e HCO_3^- medidos no soro ou no plasma (CRUZ, 2016). A alteração identificada no GD provavelmente decorreu dos valores elevados do bicarbonato, como consequência da acidose respiratória ocorrida em alguns animais.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o protocolo detomidina-remifentanil-cetamina, nas doses empregadas, causa acidose respiratória com alterações importantes na $PaCO_2$ e HCO_3^- , não sendo recomendado para animais portadores de alterações na função respiratória.

O fornecimento concomitante de oxigênio é imprescindível para a utilização de ambos os protocolos estudados, principalmente no empregado no GD.

Os protocolos utilizados não causam efeitos importantes sobre as funções renal e hepática e sobre o perfil metabólico ácido-básico.

AGRADECIMENTOS

Ao Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior” (CAPES), Brasil pelo financiamento desse trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesse. Os patrocinadores não tiveram nenhum papel na realização do estudo; na coleta, análise ou interpretação dos dados e na publicação dos resultados. Não temos conflitos de interesses a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a realização desse trabalho. Professor Pedro Isidro da Nóbrega Neto contribui para a revisão crítica dessa pesquisa.

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Trabalho submetido e aprovado com o nº de protocolo (25/2022).

REFERÊNCIAS

AQUINO FILHO, R.C. **Efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos da sedação isolada com dexmedetomidina em cães saudáveis.** 2019. 29 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) - Universidade de Brasília, Brasília.

CARROL, G. L. Ventilação. In:_____. **Anestesia e analgesia de pequenos animais.** Barueri: Manole, 2012. p. 44-58.

CATOLÉ, R.S. **Influência dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos sobre parâmetros bioquímicos séricos de cães.** 2017. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2017.

CHOHAN, A. S.; DAVIDOW, E. B. Farmacologia clínica e administração de soluções de líquidos e eletrólitos e componentes sanguíneos. In: GRIM, K. A. et al. **“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 1165-1256.

CRUZ, D.C. **Distúrbios ácido-base e eletrolíticos de cães e gatos com doença renal crônica**. 2016. 56f. Monografia (Graduação em medicina veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre.

ÉVORA, P.R.B.; REIS, C.L.; FERREZ M.A. et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico - uma revisão prática. **Med Ribeirão Preto**. v. 32, p. 451-469, 1999. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/12717>>. Acesso: fev. 18, 2022. doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v32i4p451-469.

FLORIANO, B.P.; CHAGAS, M.A. Manejo anestésico de distúrbios do sódio, potássio e cálcio em cães e gatos. **Alm. Med. Vet. Zoo**, v. 4, n. 2, p. 3-14. 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/329044295_Manejo_anestesico_de_disturbios_do_sodio_potassio_e_calcio_em_caes_e_gatos>. Acesso em mar. 08, 2022.

GOMES, A.T. **Efeitos sobre os parâmetros cardiorespiratórios e hemogasométricos da anestesia dissociativa com cetamina/midazolam/xilazina ou peridural com ropivacaína em ovário-histerectomia de cadelas: estudo comparativo**. 2015. 47f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Em Medicina Veterinária, Universidade de Uberaba.

HENRIQUE, F. V. et al. Anestesia intravenosa contínua com cetamina racêmica ou dextrocetamina e detomidina em cadelas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 73, n. 1, p. 62-72, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/xhnPyvMYfPF8CtBKSR6K9Jc/abstract/?lang=pt>>. Acesso: jun. 01, 2021. doi.org/10.1590/1678-4162-11734.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.Ed. California: Academic, 1997. p. 932.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. In: In: GRIM, K. A. et al. **“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 611-657.

LAVOR, M. S. L. et al. Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural em cesarianas eletivas de cadelas. **Ciência Rural**, v. 34, p. 1833- 1839, 2004.

LIMA, M. A. **Estudo das alterações hematológicas, bioquímicas, hidroeletrólíticas e hemogasométricas em cães submetidos à cirurgias de média e baixa complexidade**. 2015,78f. Dissertação (Mestrado em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos) - Universidade de Uberaba, Uberava, MG.

LUNA, S. P.L; CRUZ, M.L.; CARREGARO, A.B. et al. Estudo da romifidina ou xilazina associadas à cetamina em cães pré-tratados com atropina, submetidos ou não à ovario-histerectomia. **R. bras. Ci. Vet.**, v. 10, n. 1, p. 34-38, 2003. Disponível em: <<https://periodicos.uff.br/rbcv/article/view/7580/5864>>. Acesso: fev. 05, 2022. doi.org/10.4322/rbcv.2015.264.

LUNA, S.P.L. Equilíbrio ácido-básico. In: FANTONI, D. T. CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 14, p. 147-156.

MACPHAIL C.M. Surgery of the reproductive and genital systems. In: FOSSUM T.W. et al. (Eds), **Small Animal Surgery**. 4º ed. Elsevier, St. Louis. 2013, p.780-853.

MOSLEY, C.A. Equipamento anestésico. In: GRIM, K.A. et al. **“Lumb & Jones” Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017, p. 84-269.

MUIR, W.W. Considerations for general anesthesia. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **“Lumb & Jones” veterinary anesthesia and analgesia**. 4. th. ed. 2007. p. 7-30.

PANZER, O. et al. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentaniol, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. **Anesthesiology Clinics**, v. 29, n. 4, p. 587-605, 2011. Disponível em: <[https://www.philippelefevre.com/downloads/fellowship_articles/neurology/Dexmetotomidine_\(CCC_Panzer_2009_\).pdf](https://www.philippelefevre.com/downloads/fellowship_articles/neurology/Dexmetotomidine_(CCC_Panzer_2009_).pdf)>. Acesso: fev. 01, 2022.

PICIOLI, A. et al. O uso da acepromazina, dexmedetomidina e xilazina na sedação em cães: alterações hematológicas e bioquímicas. **R. bras. Ci. Vet.**, v. 20, n. 1, p. 13-19, jan./abr. 2021. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Antonio-Minervino/publication/276007246_O_uso_da_acepromazina_dexmedetomidina_e_xilazina_na_sedacao_em_caes_Alteracoes_hematologicas_e_bioquimicas/links/5f0e6503299bf1e548b6e662/O-uso-da-acepromazina-dexmedetomidina-e-xilazina-na-sedacao-em-caes-Alteracoes-hematologicas-e-bioquimicas.pdf>. Acesso: jan. 04, 2022.

RANKIN, D. C. Sedativos e tranquilizantes. In: GRIM, K.A. et al. **Lumb& Jones' anestesia e analgesia veterinária**. 5 ed. – Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 578-610.

SANTOS, T. C. et al. Interferência de um protocolo anestésico sobre parâmetros bioquímicos em cadelas. **Saber Digital**, v. 11, n. 2, p. 94 - 106, 2018. Disponível em:<https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&as_vis=1&q=.+Interfer%3%AAncia+de+um+protocolo+anest%3%A9sico+sobre+par%3%A2metros+bioqu%3%ADmicos+em+caelas&btnG=>>. Acesso: jan/06/2022.

SERPA, P. B. S. **Avaliação de parâmetros hemogasométricos e bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação.** 2011. 69f. Dissertação (Mestrado em Medicina Animal: Equinos) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

SILVA, F.C. **Avaliação Hemodinâmica e do Índice Bispectral (BIS) de Cadelas Anestesiadas com Midazolam e Cetamina Associados à Medetomidina ou Dexmedetomidina e Submetidas a Ovário-Salpingo-Histerectomia.** 2010. 87f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Botucatu, SP.

TIBURCIO et al. Acepromazina, detomidina ou xilazina na sedação em equinos: efeitos hematológicos e bioquímicos. **Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.**, v. 12, n. 1, p. 35-44, jan./mar. 2014. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/cienciaanimal/article/view/14733>>. Acesso em: abril. 07, 2022.

WHITTEM, T. et al. Farmacologia geral dos agentes anestésicos e analgésicos. In: GRIM, K.A. et al. **Lumb& Jones' anestesia e analgesia veterinária.** 5 ed. – Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 442-525.

Tabela 1. Média \pm desvio padrão do pH, HCO_3^- (mmol/L), PaO_2 (mmHg), PaCO_2 (mmHg), tCO_2 (mmol/L) e EB, (mmol/L) de cadelas anestesiadas com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) associados à detomidina (0,005 mg/kg) (GD) ou ao midazolam (0,6 mg/kg/h) (GM) e submetidas à ovariectomia.

Avaliações	Grupos	Momentos					
		M0	M1	M2	M3	M4	M5
pH	GD	7,41 \pm 0,09 ^{AB}	7,44 \pm 0,06 ^A	7,41 \pm 0,07 ^{AB}	7,37 \pm 0,16 ^{AB}	7,35 \pm 0,03 ^{Ba}	7,45 \pm 0,08 ^{AB}
	GM	7,44 \pm 0,07	7,39 \pm 0,04	7,45 \pm 0,08	7,41 \pm 0,09	7,42 \pm 0,06 ^b	7,44 \pm 0,05
HCO_3^-	GD	26 \pm 6	34 \pm 9	31 \pm 10	34 \pm 13	34 \pm 12	32 \pm 7
	GM	27 \pm 5	26 \pm 4	27 \pm 9	26 \pm 8	27 \pm 6	26 \pm 8
PaO_2	GD	97 \pm 8 ^A	85 \pm 10 ^{AB}	85 \pm 6 ^{AB}	64 \pm 23 ^B	76 \pm 19 ^B	85 \pm 10 ^{AB}
	GM	91 \pm 8	86 \pm 9	83 \pm 4	82 \pm 6	84 \pm 9	90 \pm 7
PaCO_2	GD	45 \pm 4	49 \pm 6	47 \pm 6	50 \pm 5	51 \pm 7	42 \pm 7
	GM	42 \pm 7	44 \pm 6	46 \pm 8	44 \pm 7	45 \pm 8	45 \pm 5
TCO_2	GD	29 \pm 9	36 \pm 9	34 \pm 12	35 \pm 11	37 \pm 9	35 \pm 10
	GM	28 \pm 4	28 \pm 7	29 \pm 8	27 \pm 8	28 \pm 7	27 \pm 6
EB	GD	2,7 \pm 1,6 ^A	3,4 \pm 0,8 ^{AB}	3,7 \pm 2,6 ^{AB}	4,5 \pm 2,1 ^{AB}	6,1 \pm 0,9 ^{Ba}	4,1 \pm 1,1 ^{AB}
	GM	2,9 \pm 1,8	3,8 \pm 0,9	3,4 \pm 2,1	2,3 \pm 1,7	2,2 \pm 2,1 ^b	2,8 \pm 1,7
	GM	2,9 \pm 1,8	3,8 \pm 0,9	3,4 \pm 2,1	2,3 \pm 1,7	2,2 \pm 2,1 ^b	2,8 \pm 1,7

(pH) - potencial Hidrogeniônico, (PaO_2) - pressão parcial de oxigênio, (PaCO_2) - pressão parcial de dióxido de carbono, (HCO_3^-) - bicarbonato, (tCO_2) - dióxido de carbono total, (EB) - excesso/déficit de base. a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

Tabela 2. Média \pm desvio padrão de ALB (g/dL), ALT (g/dL) ALP (UI/L), Ureia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL) de cadelas anestesiadas com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10 μ g/kg/h) associados à detomidina (0,005 mg/kg) (GD) ou ao midazolam (0,6 mg/kg/h) (GM) e submetidas à ovariectomia.

Momentos	Grupos	ALB	ALT	ALP	Ureia	Creatinina
Basal	GD	3,1	29	28	25	0,6
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,21 ^A	4,8 ^A	12,4	5,7	0,17
	GM	3,2	27	32	29	0,8
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,18 ^A	11,2	8,1	4,8	0,31
24 Horas Após	GD	2,7	39	36	31	0,7
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,14 ^B	9,1 ^B	17,1	8,9	0,09
	GM	2,9	32	37	30	0,8
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,23 ^B	8,4	10,3	6,7	0,24

(ALB) – Albumina, (ALT) - Alanina Aminotranferase, (ALP) - Fosfatase Alcalina a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

Tabela 3. Mediana \pm desvio interquartilico do Na^+ (mmol/L), iCa^{++} (mmol/L) e média \pm desvio padrão de K^+ (mmol/L), Cl^- (mmol/L) e AG (mmol/L) de cadelas anestesiadas com cetamina (5mg/kg/h) e remifentanil (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) associados à detomidina (0,005 mg/kg) (GD) ou ao midazolam (0,6 mg/kg/h) (GM) e submetidas à ovariectomia.

Avaliações	Grupos	Momentos					
		M0	M1	M2	M3	M4	M5
Na^+	GD	140	140	142	141	140	141
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	GM	2	2	1	2,5	3,0	3,5
		140	142	142	152	143	140
K^+	GD	17,5	11	17	14,5	9,5	12,5
		3,75	3,74	3,81	3,75	3,75	4,26
	GM	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,25 ^{Aa}	0,18 ^A	0,25 ^A	0,15 ^A	0,17 ^A	0,43 ^B
Cl^-	GD	4,05	3,76	3,84	3,79	3,74	4,13
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	GM	0,23 ^{Ab}	0,23 ^{AB}	0,18 ^{AB}	0,46 ^{AB}	0,40 ^B	0,56 ^{AB}
		105,7	106,5	105,3	102,6	109,1	105,1
iCa^{++}	GD	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		11	4	8	6	6	9
	GM	106,4	105,4	105,0	110,0	107,3	106,9
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
AG	GD	12	4	4	7	4	4
		1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	GM	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0,0 ^A	0,0 ^{AB}	0,0 ^{AB}	0,1 ^{AB}	0,0 ^B	0,0 ^{AB}
AG	GD	1,3	1,3	1,4	1,5	1,4	1,3
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	GM	0,1	0,2	0,4	0,2	0,5	0,2
		14,05	3,24	6,51	8,15	1,19	4,16
AG	GD	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		6,6 ^A	9 ^{Ba}	8,6 ^{AB}	5,9 ^{AB}	7,2 ^{Ba}	4,9 ^B
	GM	14,65	16,36	13,84	20,59	12,04	13,23
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
AG	4,8	6,7 ^b	2,1	13,1	8,6 ^b	9,1	

(Na^+) - Sódio, (K^+) - Potássio, (Cl^-) - Cloro, (iCa^{++}) - Cálcio ionizado, (AG) - anion gap. a, b – letras minúsculas diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$). A, B – letras maiúsculas diferentes significam diferença estatística entre momentos, no mesmo grupo ($p < 0,05$).

6. CONCLUSÃO GERAL

De acordo com os resultados desse trabalho conclui-se que a detomidina pode ser associada ao remifentanil como protocolo de indução anestésica em cães saudáveis, sendo necessário acompanhamento constante para evitar complicações cardiorrespiratórias e eletrocardiográficas. Nesse mesmo estudo o midazolam associado a remifentanil também permitiu a intubação, porém devido seus efeitos excitatórios, é necessária uma maior sedação na MPA, para evitar recuperação indesejada.

Em infusão contínua associada ao remifentanil e à cetamina para manutenção anestésica em cadelas submetidas à OH, a detomidina causou as alterações clínicas importantes, tendo seu uso restrito em pacientes com qualquer alteração cardiorrespiratória, e sendo recomendada apenas com suplementação de oxigênio e monitoramento constante. Em relação à associação do midazolam ao remifentanil e à cetamina, as doses precisam ser ajustadas, uma vez que a contenção química obtida não foi adequada para a manutenção anestésica e realização da OH em cadelas e a recuperação anestésica foi agitada.

Conclui-se também que os protocolos anestésicos empregados não causam disfunções renais/hepáticas ou distúrbios hidroeletrólíticos importantes.