

Avaliação da infusão contínua de dexmedetomidina ou dexmedetomidina-midazolam sobre variáveis cardiorrespiratórias e qualidade da recuperação anestésica, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia*

Ana Rosa dos Santos Otero¹, Vivian Fernanda Barbosa²⁺, Rodrigo Lima Carneiro³, Emanuel Ferreira Martins Filho⁴, Milena Castro de Azevedo⁵, Bárbara Cássia Pinto Santos⁶, Adriano de Oliveira Gordilho Filho⁷ e João Moreira da Costa Neto⁸

ABSTRACT. Otero A.R. dos S., Barbosa V.F., Carneiro R.L., Martins Filho E.F., de Azevedo M.C., Santos B.C.P., Gordilho Filho A. de O. & da Costa Neto J.M. [Evaluation of continuous infusion of dexmedetomidine or dexmedetomidine-midazolam on cardiorespiratory variables and quality of anesthetic recovery, in bitches submitted to ovariosalpingohysterectomy.] Avaliação da infusão contínua de dexmedetomidina ou dexmedetomidina-midazolam sobre variáveis cardiorrespiratórias e qualidade da recuperação anestésica, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(2):168-174, 2016. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, Av. Adhemar de Barros 500, Salvador, BA 40170-110. Brasil. E-mail: vivian.fernanda@ufba.br

The aim of this study was to evaluate the cardiorespiratory effects and quality of anesthetic recovery due to the continuous infusion of dexmedetomidine associated or not with midazolam in bitches submitted to ovariosalpingohysterectomy. Twenty healthy adult bitches were distributed on two groups named dexmedetomidine group (GD) and dexmedetomidine-midazolam group (GDM). All animals received atropine (0.044 mg/kg) and, after 15 minutes, propofol IV was infused in a dose sufficient to orotracheal intubation and anesthesia was maintained with isoflurane. GD group received bolus administration of dexmedetomidine (2 µg/kg) followed by continuous infusion (2 µg/kg/h). GDM group received the same treatment plus midazolam in a dose of 0.2 mg/kg and 0.2 mg/kg/h respectively. The bitches were submitted to ovariosalpingohysterectomy and cardiorespiratory data were registered im-

* Recebido em 20 de outubro de 2015.

Aceito para publicação em 15 de janeiro de 2016.

¹ Médica-veterinária. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA 40170-110. E-mail: aranaotero@gmail.com – bolsista CAPES.

² Médica-veterinária, DSc. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros 500, Salvador, BA 40170-110. *Autora para correspondência, E-mail: vivian.fernanda@ufba.br

³ Médico-veterinário, MSc. Faculdade de Ciências Agrárias e da Saúde, União Metropolitana para o Desenvolvimento da Educação e Cultura, Av. Luiz Tarquínio Pontes 600, Lauro de Freitas, BA 42700-000; Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da UNESP/Campus de Jaboticabal, SP. E-mail: rodrigolimacarneiro27@gmail.com

⁴ Médico-veterinário. Pós-doutorando, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA 40170-110. E-mail: gugaossa@gmail.com

⁵ Curso de Medicina Veterinária, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA 40170-110. E-mail: milenacastro92@hotmail.com

⁶ Médica-veterinária Residente em Anestesiologia e Medicina de Emergência Veterinária, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA 40170-110. E-mail: barbaracassia@outlook.com

⁷ Médico-veterinário, Hospital Veterinário Renato R. de Medeiros Netto, UFBA. Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA 40170-110. E-mail: agordilhovet10@hotmail.com

⁸ Médico-veterinário, DSc. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros 500, Salvador, BA 40170-110. E-mail: jmcn@ufba.br – bolsista CNPq.

mediately before dexmedetomidine or dexmedetomidine and midazolam administration (M0) and sequentially, every ten minutes, for 40 minutes (M1 to M4). Times and quality of anesthetic recovery were evaluated. There were an initial increase of arterial pressures (SAP, DAP, MAP) and decrease of heart rate (HR) in GD group. The association dexmedetomidine-midazolam resulted on improved hemodynamic stability. Both protocols are considered secure and provide adequate anesthetic recovery.

KEY WORDS. Alpha-2 agonist, benzodiazepine, balanced anesthesia.

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

PALAVRAS-CHAVE. Alfa-2 agonista, benzodiazepínicos, anestesia balanceada.

INTRODUÇÃO

A anestesia balanceada refere-se à anestesia geral produzida com o uso de dois ou mais fármacos ou técnicas anestésicas, em que cada agente contribui com determinado efeito farmacológico específico e constituinte do estado de anestesia. A maior vantagem desta modalidade consiste na redução das doses individuais dos anestésicos e, consequentemente, dos efeitos adversos, com somatória das ações desejáveis (Ilkiw 1999, Duke 2013).

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

Considerando-se que todos os anestésicos gerais possuem margem terapêutica estreita e produzem efeitos importantes na função do miocárdio, a redução das doses, obtida pela administração de agonistas de receptores alfa-2, diminui significativamente os efeitos cardiovasculares adversos relacionados ao fornecimento da maioria dos anestésicos gerais (Bagatini et al. 2002, Villela & Nascimento Jr 2003).

A dexmedetomidina é um representante agonista alfa-2 super seletivo aprovado para uso humano pela *Food and Drug Administration* no final de 1999 como medicação de curto prazo para analgesia e sedação em unidades de terapia intensiva. Suas propriedades únicas a torna adequada para sedação e analgesia durante todo o período pré-operatório (Gertler et al. 2001, Villela & Nascimento Jr 2003).

Os benzodiazepínicos exibem efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos e miorrelaxantes. São amplamente utilizados na anestesia visando, sobretudo, promover ação potencializadora, reduzindo doses de anestésicos gerais e dissociativos (Olkola & Ahonen 2008). O midazolam é um representante hidrossolúvel, com meia-vida (1,7 horas) mais curta e maior potência hipnótica que o diazepam (Fantoni & Cortopassi 2009).

Em particular, técnicas anestésicas voltadas à OSH têm sido objeto de diversos estudos na busca de protocolos efetivos, que ofertem estabilidade cardiopulmonar trans-cirúrgica, qualidade analgésica satisfatória e recuperação breve, tranquila e livre de excitação. Todavia, a literatura veterinária é escassa na comparação de protocolos que contemplem a infusão contínua de alfa-2 agonistas mais recentes e seletivos, associados ou não a benzodiazepínicos, técnicas consideradas rotineiras e de excelentes resultados em pacientes humanos.

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

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia sob protocolo de nº 13/2015.

Foram utilizadas 20 cadelas, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário da Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, de diferentes raças, com idades média de $3,6 \pm 2,9$ anos e peso médio de $11,6 \pm 4,1$ kg, consideradas clinicamente hígdas, após a avaliação clínica e laboratorial.

Após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de duas horas, as cadelas foram tratadas com meloxicam (0,2 mg/kg) e cefalotina (30 mg/kg), por via intravenosa, e distribuídas aleatoriamente em dois grupos distintos, constituídos de 10 animais cada, denominados Grupo dexmedetomidina (GD) e Grupo dexmedetomidina-midazolam (GDM).

A medicação pré-anestésica (MPA) foi realizada mediante administração subcutânea (SC) de atropina (sulfato de atropina - Isofarma®) na dose de 0,044 mg/kg. Após 15 minutos, foi administrado propofol (Diprivan®) em dose suficiente para intubação orotraqueal ($7,3 \pm 1,75$ mg/kg). Sequencialmente, as cadelas foram posicionadas sob colchão térmico ativo em decúbito dorsal. Iniciou-se a manutenção anestésica com isoflurano (Isoforine®) diluído em oxigênio a 100% em concentração suficiente para prevenir resposta do paciente à estímulo doloroso.

Após estabilização anestésica, administrou-se nos animais do GD *bolus* de dexmedetomidina (Precedex®) na dose de 2 µg/kg diluída em 1 mL/kg de solução de NaCl 0,9%, por via intravenosa, durante um período de três minutos. Sequencialmente, procedeu-se a infusão do alfa-2 agonista na dose de 2 µg/kg/h, diluído em NaCl 0,9% na taxa de 10 mL/kg/h por meio bomba de infusão (Infusion Pump 680T® - Samtronic). Para os animais do GDM foi acrescido, ao mesmo protocolo, midazolam (Dormire®) na dose de 0,2 mg/kg (*bolus*) e taxa de 0,2 mg/kg/h (infusão).

A OSH foi iniciada imediatamente após o *bolus* de dexmedetomidina ou de dexmedetomidina e midazolam, mantendo-se a mesma equipe cirúrgica ao longo do delineamento experimental.

Foram registrados o traçado eletrocardiográfico e a FC utilizando-se a derivação DII em eletrocardiografo computadorizado (CardioCare 2000® - Bionet). Adicionalmente, foram aferidas a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) com o uso de monitor oscilométrico veterinário (DL110 - DeltaMap®), cujo manguito foi posicionado acima da articulação do cotovelo no membro torácico direito. A frequência respiratória (*f*) e saturação de oxigênio na hemoglobina

(SpO₂) foram registradas por leitura direta em monitor multiparamétrico (Monitor Vita 400® - AlfaMed). A pressão arterial média (PAM) foi obtida indiretamente, por meio de cálculo matemático, obedecendo-se a equação $PAM = PAD + [(PAS - PAD)/3]$, onde PAM = pressão arterial média, PAD = pressão arterial diastólica e PAS = pressão arterial sistólica.

Os registros das variáveis tiveram início imediatamente antes da aplicação do *bolus* de dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina-midazolam (GDM) em M0. Sequencialmente, foram realizadas quatro mensurações em intervalos de 10 minutos (M1 a M4).

Foram mensurados e analisados os tempos entre o término da anestesia inalatória e os seguintes eventos: extubação (TE), restabelecimento espontâneo da posição esternal (PE) e posição quadrupedal (PQ). A qualidade da recuperação foi avaliada conforme escala utilizada por Borges et al. (2008) de acordo com o esquema a seguir: 1. Excelente, quando o animal se levanta após a primeira tentativa, e não se observa ataxia e excitação; 2. Boa, quando o animal se levanta após uma ou duas tentativas, com pouca ataxia mas sem excitação; 3. Satisfatória, quando o animal se levanta após uma a três tentativas, há ataxia prolongada, mas sem excitação; 4. Moderada, quando há múltiplas tentativas para levantar-se, há ataxia significativa e pouca excitação; 5. Ruim, se há múltiplas tentativas para levantar com evidente excitação. Adicionalmente, foi avaliado o consumo médio de isoflurano em mL/kg em ambos os grupos.

Os dados foram submetidos à análise de variância com um único fator (one-way ANOVA) seguido do teste de Tukey. O teste t-Student para amostras independentes foi utilizado para comparação dos valores médios entre grupos em cada momento. Para avaliação da qualidade da recuperação anestésica e consumo do halogenado foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para melhor visualização dos resultados, os valores médios e os desvios-padrão das variáveis cardiorrespiratórias foram apresentados em forma tabular (Tabela 1).

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

Tabela 1. Cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isofluorano.

Variáveis	Grupos	Momentos ^{a,b}				
		M0	M1	M2	M3	M4
FC (bpm)	GDM	153,0±29,8 ^a	144,0±15,8 ^{Aa}	122,0±14,8 ^b	118,0±19,9 ^{bc}	111,0±16,6 ^{bcd}
	GD	148,9±23,3 ^a	124,4±12,6 ^{Bb}	120,0±13,3 ^c	110,0±13,3 ^{bcd}	107,8±9,2 ^{bcd}
PAM (mmHg)	GDM	88,4±18,6	110,3±24,7 ^A	114,0±25,7 ²	103,4±22,1	113,3±24,8 ^A
	GD	107,2±24,7 ^a	139,9±23,7 ^{Bb}	100,1±22,7 ^a	104,0±12,7 ^a	86,4±21,4 ^{Ba}
PAS (mmHg)	GDM	117,7±16,9	138,8±24,7 ^A	135,1±27,9	126,8±23,4	131,7±25,5
	GD	135,5±29,2 ^a	165,0±28,4 ^{Ba}	124,1±24,4 ^b	123,6±11,4 ^b	108,6±25,4 ^b
PAD (mmHg)	GDM	73,8±20,0	96,1±25,7 ^A	103,6±24,9	91,8±22,3	104,3±24,8 ^A
	GD	93,2±25,0 ^a	127,2±21,8 ^{Bb}	88,7±25,4 ^a	93,9±14,0 ^a	77,6±21,5 ^{Ba}
SpO2 (%)	GDM	98,1±1,7	98,7±1,6	99,2±0,9	98,3±1,2	99,2±0,6
	GD	98,7±1,2	99,7±0,7	99,3±0,8	99,2±0,8	98,7±1,2
FR (mpm)	GDM	16,6±8,7	12,2±5,2	13,1±6,9	13,8±7,3	14,1±5,5
	GD	20,3±10,3	13,8±8,6	11,9±6,3	12,9±6,8	12,7±7,0
P-R (ms)	GDM	91±22,8	101±21,3	103±16,4	108±19,3	112±16,9
	GD	80±13,3 ^a	100±11,5 ^b	92,2±12,3 ^{ab}	100±13,3 ^b	98,9±12,9 ^b
P (ms)	GDM	41±8,7	43±6,7	42±7,9	42±16,8	42,5±15,8
	GD	40±0,0	40±0,0	40±0,0	40±0,0	40±0,0
P (mV)	GDM	0,28±0,1	0,26±0,1	0,27±0,1	0,26±0,1	0,26±0,1
	GD	0,23±0,0	0,20±0,0	0,20±0,0	0,22±0,0	0,21±0,0
QRS (ms)	GDM	52±9,2	52±9,2	53±9,5	52±9,2	52±9,2
	GD	51,1±5,7	52,2±6,3	52,2±6,3	52,2±6,3	52,2±6,3
R (mV)	GDM	1,15±0,4	1,32±0,3	1,23±0,4	1,21±0,5	1,19±0,5
	GD	0,84±0,3	1,10±0,5	1,0±0,4	1,02±0,4	0,89±0,3
Q-T (ms)	GDM	200±27,1	205±16,5	219±17,9	216±20,1	217±18,9
	GD	209±9,9	216±14,2	220±14,4	222±14,0	220±11,5

^aValores médios (\bar{x}) e desvios-padrão (\pm) da FC (bpm), PAM (mmHg), PAS (mmHg), PAD (mmHg), SpO2 (%), FR (mpm), duração do intervalo P-R (ms), duração (ms) e amplitude da onda P (mV), duração de QRS (ms), amplitude da onda R (mV) e duração do intervalo Q-T (ms); médias seguidas por letras maiúsculas, nas colunas, demonstram diferença estatística ($p < 0,05$) e as seguidas por letras minúsculas, nas linhas, demonstram diferença estatística ($p < 0,05$).

os benzodiazepínicos atuam suprimindo os efeitos simpáticos em decorrência da diminuição dos níveis circulantes de catecolaminas (Huffman & Stern, 2003).

Tais achados estão de acordo com Nascimento et al. (2007) que observaram, em humanos, estabilização dos parâmetros cardiovasculares no grupo em que o midazolam foi associado à clonidina. Em adição, Hatschbach et al. (2006) demonstraram que a associação de benzodiazepínicos com a dexmedetomidina promoveu estabilidade cardíaca em cães pré-tratados com atropina, além de sinergismo com relação à sedação e miorelaxamento.

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

hipotensor pela ação simpatolítica no sistema nervoso central.

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

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

nas a redução da resistência vascular periférica por relaxamento da musculatura vascular (Huffman & Stern 2003, Fantoni & Cortopassi 2009).

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

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

Lin et al. (2008) apresentaram resultados semelhantes aos do presente estudo durante anestesia com isoflurano em cães, em que a infusão de dexmedetomidina não resultou em déficits nos níveis de SpO_2 ou prejuízos a função respiratória. Na mesma espécie, utilizando-se taxa de infusão de dexmedetomidina de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante anestesia com isoflurano, Pascoe (2015) constatou, similarmente, efeitos mínimos na respiração dos animais.

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

Sobre a condução elétrica atrial, representada pela duração e amplitude da onda P (ms e mV),

não foram observadas alterações significativas entre grupos ou momentos, mantendo-se as médias dentro dos limites de normalidade (Filippi 2011). Tais achados estão de acordo com os obtidos por Uilenreef et al. (2008) que não reportaram retardo da condução elétrica atrial em cães tratados com dexmedetomidina.

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

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

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

Em consideração à análise da recuperação anestésica não houve variação com base nos tratamentos, de modo que nenhum animal deste ensaio apresentou classificação satisfatória, regular ou ruim, evidenciando-se, desta maneira, o promissor emprego dos protocolos propostos (Figura 1).

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

A inclusão do midazolam ao protocolo proposto não prolongou o tempo ou influiu negativamente na qualidade da recuperação dos animais (Tabela 2). O primeiro relato da interação entre

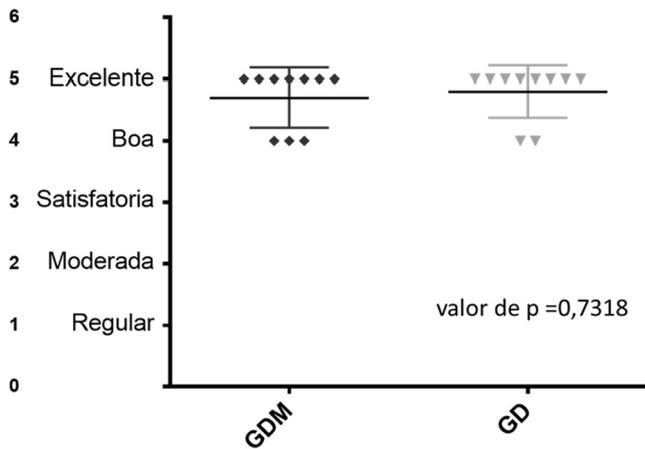


Figura 1. Classificação da qualidade da recuperação de cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isoflurano. Bahia, Brasil.

Tabela 2. Cadelas submetidas à anestesia balanceada com dexmedetomidina (GD) ou dexmedetomidina e midazolam (GDM), em associação ao isoflurano

Grupos	Tempos ^a			
	$\Delta t1$	$\Delta t2$	$\Delta t3$	$\Delta t4$
GDM	57,40±10,45	7,50±4,249	14,50±5,583	23,30±7,973
GD	58,10±17,29	7,30±5,208	14,80±8,176	24,70±13,57
p-value	0,9140	0,9261	0,9247	0,7817

^aValores médios (\bar{x}) e desvios-padrão (\pm) dos tempos anestésico ($\Delta t1$), de extubação ($\Delta t2$), para posição esternal ($\Delta t3$) e para posição quadrupedal ($\Delta t4$).

agonistas alfa-2 adrenérgicos e benzodiazepínicos foi descrito por Salonen et al. (1992), que avaliaram o reflexo de postura e o teste de labirinto em ratos, concluindo que a interação entre tais fármacos ocorre por sinergismo e não por adição. Segundo Itamoto et al. (2000), a causa precisa desta ação sinérgica ainda é desconhecida, embora suspeite-se de interação entre agonistas de receptores alfa-2 e gabaérgicos.

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

concentração alveolar mínima do isoflurano com o aumento da concentração plasmática do midazolam, havendo menor influência com taxas acima de 0,6 mg/kg/h, denotando-se, dessa forma, possível efeito teto do benzodiazepínico.

CONCLUSÕES

O midazolam, quando associado à dexmedetomidina, proporciona maior estabilidade hemodinâmica em relação à dexmedetomidina infundida isoladamente. A infusão de dexmedetomidina ou da associação dexmedetomidina-midazolam não interfere no ritmo cardíaco, proporciona estabilidade cardiorrespiratória e adequada qualidade da recuperação anestésica, podendo ser utilizada com segurança durante anestesia balanceada com isoflurano, em cirurgias de acesso abdominal, como na ovariosalpingohisterectomia.

REFERÊNCIAS

- Ahmad R.A., Amaral P.K., Aithal H.P., Pawde A.M. & Kumar D. Potential use of dexmedetomidine for different levels of sedation, analgesia and anaesthesia in dogs. *Veterinarni Medicina*, 58:87-95, 2013.
- Bagatini A., Gomes C.R., Masella M.Z. & Rezer G. Dexmedetomidina: Farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 52:606-617, 2002.
- Braz L.G., Braz J.R., Castiglia Y.M., Vianna P.T., Vane L.A., Modolo N.S., Do Nascimento Jr P., Da Silva A.L. & Kinsky M.P. Dexmedetomidine alters the cardiovascular response during infra-renal aortic cross-clamping in sevoflurane-anesthetized dogs. *Journal of Investigative Surgery*, 21:360-368, 2008.
- Borges P.A., Nunes N., Barbosa V.F., Conceição E.D.V., Nishimori C.T.D., Paula D.P., Carareto R., Thieses R. & Santos P.A.C. Variáveis cardiorrespiratórias, índice bispectral e recuperação anestésica em cães anestesiados pelo isoflurano, tratados ou não com tramadol. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 60:613-619, 2008.
- Cassu R.N., Crocioli G.C., Diniz M.S., Guilhen R.C. & Yamasaki L. Infusão contínua intravenosa de midazolam isolado ou associado ao fentanil para realização de endoscopia em suínos. *Ciência Rural*, 42:2206-2212, 2012.
- Duke T. Review Article Compte rendu - Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 54:276-282, 2013.
- Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2ª ed. Roca, São Paulo, 2009. 620p.
- Filippi L.H. *O eletrocardiograma na Medicina Veterinária*. Roca, São Paulo, 2011. 242p.
- Frölich M.A., Arabshahi A., Katholi C., Prasain J. & Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *Journal of Clinical Anesthesia*, 23:218-223, 2011.
- Gertler R., Brown H.C., Mitchell D.H. & Silvius E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Baylor University. Medical Center*, 14:13-21, 2001.
- Hatschbach E., Massone F., Bechara J.N., Balieiro J.C.C. & Barreiro R.H. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. *Ars Veterinária*, 21:22-29, 2005.
- Hatschbach E., Massone F., Santos G.J., Von G. & Beier S.L. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. *Ciência Rural*, 36:536-543, 2006.

- Huffman J.C. & Stern T.A. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *Journal of Emergency Medicine*, 25:427-437, 2003.
- Ilkiw J.E. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14:27-37, 1999.
- Itamoto K., Hikasa Y., Sakonjyu I., Itoh H., Kakuta T. & Takase k. Anaesthetic and cardiopulmonary effects of balanced anaesthesia with medetomidine-midazolam and butorphanol in dogs. *Journal of Veterinary Medicine*, 47:411-420, 2000.
- Kuusela E., Raekallio M., Hietanen H., Huttula J. & Vainio O. 24-hour Holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine. *Veterinary Journal*, 164:235-239, 2002.
- Lin G.Y., Robben J.H., Murrell J.C., Aspegren J., Mckusick B.C. & Hellebrekers L.J. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35:141-153, 2008.
- Nascimento J.D.S., Modolo N.S.P., Silva R.C.R., Santos K.P. & Carvalho H.G. Sedative and cardiovascular effects of midazolam and diazepam alone or combined with clonidine in patients undergoing hemodynamic studies for suspected coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 89:403-408, 2007.
- Oikkola K.T. & Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines, p.335-360. In: Schüttler J. & Schwilden H. (Eds), *Modern Anesthetics*. Springer Berlin, Heidelberg, 2008.
- Pascoe P.J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42:360-368, 2015.
- Pohl V.H., Carregaro A.B., Lopes C., Garlet C. & Marques J.S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pósoperatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Ciência Rural*, 41:154-159, 2011.
- Redondo J.I., Rubio M., Soler G., Serra I., Soler C. & Gómez-Villamandos R.J. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54:470-477, 2007.
- Salonen M.A., Kanto J.H. & Maze M. Clinical interactions with alpha-2-adrenergic agonists in anesthetic practice. *Journal of Clinical Anesthesia*, 4:164-172, 1992.
- Seddighi R., Egger M., Rohrbach B.W., Cox S.K. & Doherty T.J. The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 38:195-202, 2011.
- Silva F.C., Hatschbach E., Carvalho Y.K., Minto B.W., Massone F. & Nascimento Jr. P. Hemodynamics and bispectral index (BIS) of dogs anesthetized with midazolam and ketamine associated with medetomidine or dexmedetomidine and submitted to ovari-hysterectomy. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 25:181-189, 2010.
- Tilley L.P. Analysis of common canine cardiac arrhythmias, p.127-207. In: Tilley L.P. (Ed.), *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography – Interpretation and Treatment*. 3rd ed. Philadelphia, London, 1992.
- Uilenreef J.J., Murrell J.C., Mckusick B.C. & Hellebrekers L.J. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35:1-12, 2008.
- Valtolina C., Robben J.H., Uilenreef J., Murrell J.C., Aspegren J., Mckusick B.C. & Hellebrekers L.J. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36:369-383, 2009.
- Villela N.R. & Nascimento Jr. P. Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 53:97-113, 2003.