

## DESCRIÇÃO DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIAS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA NA ANESTESIA COM PROPOFOL PARA CIRURGIA DE CASTRAÇÃO EM CÃES

GUSTAVO ANTÔNIO BOFF<sup>1</sup>; JOSEANA DE LIMA ANDRADES<sup>2</sup>; BÁRBARA NASPOLINI<sup>2</sup>; ANA CRISTINA KALB<sup>2</sup>; MARTIELO IVAN GEHRCKE<sup>2</sup>; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal De Pelotas – gustavo\_boff@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal De Pelotas – joseanadelima3@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal De Pelotas – barbaranaspolini@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal De Pelotas – anacrisk@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal De Pelotas – martielogehrcke@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal De Pelotas – marciaonobre@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Na anestesiologia humana e veterinária, a anestesia total intravenosa com propofol ganha destaque frente à anestesia inalatória, pelas características farmacológicas e não poluição do ambiente, o que traz benefícios para os pacientes e equipe médica. Contudo, o propofol bloqueia de maneira leve as vias nociceptivas, por isso associada a anestesia geral com propofol, técnicas e medicamentos para promover analgesia e antinocicepção devem ser utilizados, dentre eles destacasse a analgesia intravenosa por infusão contínua (SHORT & BUFALARI 1999; GUPTA et al. 2004; MURRELL et al. 2005).

Associações de medicamentos para analgesia são largamente estudados na medicina humana e veterinária, hoje em dia o conceito de analgesia multimodal guia a escolha dos medicamentos. A analgesia multimodal consiste em utilizar diferentes fármacos que atuam em diferentes receptores com mecanismos de ação distintos, desta maneira são utilizadas associações de princípios ativos com propriedades analgésicas diferentes. As associações de anti-inflamatórios, anestésicos dissociativos, opioides, alfa 2-agonistas, anestésicos locais, antagonistas NK-1 e íons de magnésio, são descritas na literatura e amplamente utilizadas na rotina anestésica (UILENREEF et al. 2008; EBNER et al. 2013; VALVERDE, 2013; GUTIERREZ-BLANCO et al. 2013; CORRÊA et al. 2019).

Entre os adjuvantes anestésicos utilizados por infusão contínua, destacam-se a cetamina, lidocaína, dexmedetomidina, morfina, remifentanil, fentanil, também são descritos para esta modalidade anestésica o maropitant e o íon magnésio. A dexmedetomidina é um alfa-2 agonista com alta seletividade (razão de seletividade de 1600/1) para os receptores alfa-2. Na medicina veterinária a dexmedetomidina vem sendo utilizada nas diferentes espécies em protocolos de sedação e anestesia, na medicação pré-anestésica, por via epidural, em infusão contínua transoperatória ou pós-operatória. A utilização de dexmedetomidina por infusão contínua em cães sob anestesia diminui o requerimento de anestésicos gerais e analgésicos, e em cães conscientes promove sedação e analgesia. Os efeitos adversos relatados são bradicardia reflexa a hipertensão, bloqueio átrio ventricular de primeiro e segundo grau, elevação da pressão arterial seguida ou não de diminuição, contudo, estes efeitos são compensados por pacientes hígidos com hemodinâmica estável (ORTEGA et al. 2011; CONGDON et al. 2013).

O objetivo do presente estudo foi descrever as alterações cardiovasculares e respiratórias da infusão contínua de dexmedetomidina na anestesia geral com propofol no procedimento de castração em cães fêmeas.

## 2. METODOLOGIA

Foram realizados procedimentos de castração eletiva na rotina do Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Os cães passaram previamente por triagem anestésica com perguntas aos tutores e avaliação clínica. Foram selecionadas nove fêmeas caninas híginas, pesando entre oito e 15 quilos com idade entre um e cinco anos. A anestesia foi realizada com o mesmo protocolo anestésico e os procedimentos foram realizados sempre pela mesma equipe. Antes do procedimento cirúrgico, os cães foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, sem jejum hídrico.

No dia da cirurgia, como medicação pré-anestésica foi administrada metadona (0,3 mg/kg/IM) e acepromazina (0,03 mg/kg/IM), após foi realizada tricotomia e foram avaliados os parâmetros de temperatura ( $T^0$ ), frequência cardíaca (FC), respiratória (FR) e pressão arterial sistólica (PAS). Já no centro cirúrgico, foi realizado acesso venoso, então os cães foram induzidos à anestesia geral com dexmedetomidina (2  $\mu$ g/kg/IV) associada ao propofol (1 mg/kg/IV até a intubação). Para manutenção anestésica foi realizada infusão contínua de propofol (0,4 mg/kg/min) e dexmedetomidina (1  $\mu$ g/kg/h) diluída em solução fisiológica 0,9% administrada em 5 mL/kg/h. Os cães foram intubados e mantidos em respiração espontânea com oxigênio a 100% em circuito valvular semifechado. No transoperatório, além dos parâmetros já descritos foram avaliados a pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>) e a saturação de oxigênio no sangue periférico (SatO<sub>2</sub>), a cada cinco minutos até o final da cirurgia. Durante o procedimento a taxa de infusão do propofol foi ajustada individualmente de acordo com o plano anestésico e quando houve sinais de resposta ao estímulo cirúrgico (aumento abrupto de 20% nos valores de PAS, FC ou FR), foi realizada administração de fentanil (2,5  $\mu$ g/kg/IV). No pós-anestésico imediato foram mensurados os tempos para extubação e de alta anestésica.

Os parâmetros estão descritos em média e desvio padrão. A análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad Prism 7.0. Foram realizados os testes de normalidade de Shapiro-Wilk, seguido de ANOVA e Dunnett's para comparação entre os valores de cada parâmetro ao longo do tempo.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O efeito ansiolítico da acepromazina e analgésicos da metadona tem sinergismo entre si quando associados e nas doses utilizadas no presente estudo, promoveram sedação e analgesia, esta associação contempla o conceito de neuroleptoanalgesia (MONTEIRO et al. 2009), ideal para medicação pré-anestésica. A associação de dexmedetomidina, na indução anestésica, permitiu realizar a intubação com a dose de 2 mg/kg/IV de propofol, dose menor que as descritas por Short et al. (1999), que realizou indução apenas com propofol e de Sano et al. (2003), que realizou após sedação com fenotiazínico associado com opioide. O efeito sedativo da dexmedetomidina diminuiu a dose de indução do propofol e permitiu a indução sem resistência, o que evidencia efeito miorelaxante deste medicamento (MURRELL et al. 2005).

O tempo de cirurgia durou em média 35  $\pm$  11 minutos. A SatO<sub>2</sub>, FR e ETCO<sub>2</sub> não diferiram ao longo da cirurgia e se mantiveram dentro de valores fisiológicos, contudo, a frequência respiratória diminuiu significativamente ( $P = 0,001$ ) de 36  $\pm$  18 para 7  $\pm$  5 mov./min., após a indução anestésica, esta redução está relacionada com os efeitos do propofol sobre a respiração, potencializado pelos

demais medicamentos (AMBROS et al. 2008). Todavia, a administração de oxigênio a 100%, manteve a oxigenação periférica mesmo em respiração espontânea e com a frequência diminuída. A PAS não diferiu entre as avaliações, este achado vai de encontro com a descrição do comportamento da pressão arterial durante a anestesia com infusão de propofol e dexmedetomidina (SMITH et al. 2017). No entanto, a diminuição da frequência cardíaca, logo após a administração de dexmedetomidina, foi significativa ( $P = 0,001$ ) e os valores médios foram de  $90 \pm 33$  para  $53 \pm 15$  bat./min. (tabela – 01). Achados semelhantes são descritos por Carmona et al. (2014), onde a pressão se manteve, mas a frequência cardíaca diminuiu significativamente, após início da administração de dexmedetomidina. Mesmo fenômeno observado por Smith et al. (2017), onde a pressão arterial média se manteve entorno de  $107 \pm 1$  mmHg e a frequência cardíaca diminuiu para  $41 \pm 1$  bat./min.

Tabela – 01. Valores de média e desvio padrão dos parâmetros de frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência cardíaca (FC) após a medicação pré-anestésica (MPA), após a indução anestésica e a cada dez minutos durante a cirurgia. \*Diferenças significativas entre o pós MPA e os momentos que seguem a indução anestésica (teste de Dunnett's).

Parâmetro	Pós MPA	Pós indução	10	20	30	40	50
FR	$36 \pm 18$	$7 \pm 5^*$	$8 \pm 4^*$	$7 \pm 4^*$	$12 \pm 7^*$	$7 \pm 4^*$	$8 \pm 4^*$
PAS	$123 \pm 10$	$146 \pm 40$	$132 \pm 27$	$128 \pm 33$	$163 \pm 43$	$144 \pm 30$	$143 \pm 42$
FC	$91 \pm 33$	$53 \pm 15^*$	$63 \pm 20^*$	$57 \pm 10^*$	$82 \pm 13$	$70 \pm 17$	$74 \pm 21$

No transoperatório foi necessário a administração de uma dose de fentanil em quatro dos nove cães, no momento de pinçar o primeiro pedículo ovariário, provavelmente por isso a taxa média de manutenção do propofol reduziu de 0,4 (mg/kg/min) para 0,35 (mg/kg/min), mas, não aumentou de 0,4 (mg/kg/min) em nenhum dos casos. O tempo para extubação, a partir da interrupção das infusões, foi de  $10 \pm 3$  minutos e tempo de alta anestésica foi de  $15 \pm 7$  minutos, a recuperação foi tranquila e sem presença de efeitos adversos.

Dentre os alfa-2 agonistas, a dexmedetomidina tem um custo bastante elevado frente a outros medicamentos da mesma classe, como a xilazina por exemplo. Pesquisadores avaliaram a infusão contínua de xilazina e comprovaram sua segurança por esta via (JENA et al. 2014; IBRAHIM, 2017). Pesquisas avaliando o efeito adjuvante dos fármacos e suas associações com outros adjuvantes, podem proporcionar alternativas menos onerosas e mais seguras para o médico veterinário anestesiologista.

#### 4. CONCLUSÕES

A infusão contínua de dexmedetomidina atua como adjuvante anestésico e analgésico de maneira sinérgica. Contudo, devido a vasoconstrição periférica, a pressão se mantém estável as custas da diminuição da frequência cardíaca, compensação tolerada em pacientes hípidos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBROS B. et al. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2- hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. **Am J Vet Res**, v. 69, n. 11, p. 1391–1398, 2008.

- CARMONA, S. Q. et al. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. **Res Vet Sci**, v. 97, n.1, p. 132–139, 2014.
- CONGDON J. M. et al. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 40, n. 5, p. 464–471, 2013.
- CORRÊA, J. M. X. et al. Evaluation of the Antinociceptive Effect of Maropitant, a Neurokinin-1 Receptor Antagonist in Cats Undergoing Ovariohysterectomy. **Veterinary Medicine International**, v. 2019, p. 1-8, 2019.
- EBNER L. S. et al. Effect of dexmedetomidine, morphine–lidocaine–ketamine, and dexmedetomidine–morphine–lidocaine–ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. **Am J Vet Res**, v. 74, n. 7, p. 963–970, 2013.
- GUPTA A. et al. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. **Anesth Analg**, v. 98, n. 3, p. 632–641, 2004.
- GUTIERREZ-BLANCO, E. et al. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine–ketamine–dexmedetomidine, during ovariohysterectomy in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 40, n. 6, p. 599–609, 2013.
- IBRAHIM A. Evaluation of total intravenous anesthesia by ketamine–xylazine constant rate infusion in dogs: A novel preliminary dose study. **Vet Med Open J** v. 2, n. 2, p. 38-44, 2017.
- JENA B, et al. Clinical evaluation of total intravenous anaesthesia using xylazine or dexmedetomidine with propofol in surgical management of canine patients. **Vet World**, v 7, n. 9, p. 671-680, 2014.
- MONTEIRO E. R. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine. in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 36, n. 1, p. 25–33, 2009.
- MURRELL, J. C. et al. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Vet Anesth Analg**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.
- ORTEGA, M. et al. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 52, n. 8, p. 856, 2011.
- SANO T. et al. Effects of midazolam–butorphanol, acepromazine–butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their compatibility in dogs. **J Vet Med Sci** v. 65, n. 10, p. 1141–1143 2003.
- SHORT C. E. et al. Propofol anesthesia, **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 29 n. 3, p. 747–778 1999.
- SMITH C. K. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 44, n. 6, p. 1287-1295, 2017.
- UILENREEF J. J. et al. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Vet Anaesth Analg**, v. 35, n. 1, p. 1–12, 2008.
- VALVERDE A. Balanced anesthesia and constant-rate infusions in horses. **Vet Clin N Am Equine Pract**, v. 29, n. 1, p. 89–122, 2013.