



**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**

**ERICA EMERENCIANO ALBUQUERQUE**

**Administração intravenosa contínua de dexmedetomidina em caprinos –  
determinação da taxa de infusão mínima e efeitos fisiológicos, sedativo e analgésico**

**PATOS - PB**

**2021**

ERICA EMERENCIANO ALBUQUERQUE

**Administração intravenosa contínua de dexmedetomidina em caprinos – determinação da taxa de infusão mínima e efeitos fisiológicos, sedativo e analgésico**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde Animal, da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, *Campus* de Patos, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciência e Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Patos/PB

2021

A345a Albuquerque, Erica Emerenciano.

Administração intravenosa contínua de dexmedetomidina em caprinos – determinação da taxa de infusão mínima e efeitos fisiológicos, sedativo e analgésico / Erica Emerenciano Albuquerque. – Patos, 2021.

66 f. : il. color.

Tese (Doutorado em Ciência e Saúde Animal) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2021.

"Orientação: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto".

Referências.

1. Anestesiologia Veterinária. 2. Caprinos – Anestesia. 3. Agonista Alfa-2. 4. Ruminantes – Anestesia e Sedação. 5. Adrenérgico. Nóbrega Neto, Pedro Isidro da. II. Título.

CDU 636.09:612.887:636.39(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

ERICA EMERENCIANO ALBUQUERQUE

#### ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE DEXMETETOMIDINA EM CAPRINOS – DETERMINAÇÃO DA TAXA DE INFUSÃO MÍNIMA E EFEITOS FISIOLÓGICOS, SEDATIVO E ANALGÉSICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência e Saúde Animal.

Aprovada em: 17/11/2021

#### BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto (Orientador - PPGCSA/UFMG)  
Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz (Examinador Interno - PPGCSA/UFMG)  
Prof. Dr. Eldinê Gomes de Miranda Neto (Examinador Interno - PPGCSA/UFMG)  
Profa. Dra. Ana Lucélia de Araújo (Examinadora Externa - UFMG)  
Profa. Dra. Rosângela Maria Nunes da Silva (Examinadora Externa - IFPB)



Documento assinado eletronicamente por **PEDRO ISIDRO DA NOBREGA NETO, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/11/2021, às 07:31, 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, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/11/2021, às 08:30, 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 **ROSANGELA MARIA NUNES DA SILVA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 18/11/2021, às 16:30, 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 **ELDINE GOMES DE MIRANDA NETO, COORDENADOR (A)**, em 19/11/2021, às 17:20, 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 25/11/2021, às 14:08, 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 **1938096** e o código CRC **D45B4AD9**.

**Dedicatória**

***Aos meus pais Paulo Guilherme e Maria Tereza (In memoriam).***

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me garantir saúde e discernimento.

Agradeço em especial aos meus pais, Paulo Guilherme e Maria Tereza (*In Memoriam*), que sempre acreditaram em mim e nos meus sonhos, me ensinaram que é possível realizá-los e não mediram esforços na tarefa árdua da educação que permitiu multiplicar meus horizontes.

Ao meu anjinho que, embora não esteja presente aqui comigo, me fez pausar um pouco a vida e, ainda mais, me fez ter mais força para continuar em frente. Obrigada, meu amor.

Aos meus irmãos, Breno e Pedro, pela cumplicidade e carinho que tanto me conforta.

A toda minha família, que sempre torceu pelo meu sucesso e me encorajou a seguir em frente em busca das minhas realizações, mesmo distante deles. Vovó Graça, obrigada por tanto amor.

Agradeço ao meu companheiro, Henrique, que topou esse desafio comigo, não só garantindo apoio moral, mas se dispôs a “pôr a mão na massa” e executar cada fase do experimento comigo.

Ao meu orientador, Professor Pedro Isidro, pessoa de caráter ímpar, com quem aprendi não só a arte de anestésiar, mas da vida. Ensinou-me como trabalhar na adversidade e na diversidade de pessoas, sendo justo sempre. Não importa por onde eu passe, será sempre meu exemplo. Obrigada pela paciência e créditos investidos em mim, desde a residência.

Ao professor Fernando Vaz, a quem sempre recorri em minhas pesquisas e sempre estive disposto a ajudar. Professor, obrigada por toda gentileza, serei sempre grata.

À professora Ana Lucélia, pelas diversas contribuições ao trabalho desenvolvido e por todo carinho com que sempre me tratou. Obrigada, Lulu.

Agradeço a todos os Professores do curso de Medicina Veterinária da UFCG-Patos-PB, em especial aos Professores: Eldinê, Antônio Flávio, Almir e Rosangela, por terem sido receptivos comigo durante todo tempo que me mantive no HVU. Obrigada por todo aprendizado que adquiri com essa convivência.

À irmã que Patos me deu, Renata Santana, pelo companheirismo e presteza. Sempre que precisei, sabia que podia recorrer a ela.

Aos funcionários do Hospital Veterinário-UFCG e do NUPEÁRIDO, seu Zé (José Carlos Ferreira) e Eudinho, respectivamente, que me ajudaram a selecionar e manejar os animais durante o projeto.

Agradeço a todos os amigos que participaram direta e indiretamente desse projeto, em especial a Ermano, Tallyson, Jardel, Samuel, Suelton, Raquel, Luedja e Clésio. Sem vocês isso não seria possível, obrigada de coração.

À enorme família que Patos me proporcionou, são tantos amigos que seria impossível citar cada um deles. Agradeço especialmente ao amigo que jamais esquecerei, que me ajudou em tantas circunstâncias sem reclamar uma vez sequer, que fazia isso sempre com um sorriso ou com uma boa conversa. Seu Cuité (*In memorian*), você não sabe como foi importante para mim durante toda minha passagem por Patos. Meu muito obrigada!

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, pois foi por meio dele que pude executar todo o doutorado.

Aos secretários do Curso de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, Adalberto e Adalgisa, pelas vezes que me socorreram. Obrigada por resolver tudo com presteza e disposição.

Aos amigos de Teresina: Breno, Luana e Aline pelas boas risadas e compreensão no fim dessa jornada. Obrigada pelo suporte.

A todos aqueles que contribuíram de algum modo para que eu pudesse finalizar mais esse sonho, meu muito obrigada!



## RESUMO

Objetivou-se determinar a taxa mínima de infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina em caprinos Moxotó e seus efeitos analgésico, sedativo e sobre parâmetros fisiológicos, hemogasométricos, hematológicos, bioquímicos e eletrocardiográficos, essa tese foi dividida em três capítulos. No prelúdio realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise a fim de detalhar as alterações cardiorrespiratórias de pequenos ruminantes sob ação da dexmedetomidina. Para tanto, dois avaliadores independentes executaram ampla pesquisa nos bancos de dados: Pubmed, Science-direct, Scielo, Google Scholar e PLOS One, usando a combinação de palavras-chave: *dexmedetomidine AND effect AND (goat OR sheep OR cow OR ruminant)*. Os resultados evidenciaram que a dexmedetomidina reduz a frequência cardíaca, a pressão arterial média, o débito cardíaco e a pressão arterial de oxigênio, além de aumentar a de dióxido de carbono, considerando o efeito agregado. No segundo capítulo, determinaram-se a intensidade média de estímulo elétrico necessária para elicitare reação dolorosa em caprinos da raça Moxotó e a taxa mínima de infusão intravenosa de dexmedetomidina que aboliu a reação ao estímulo nocivo. Para determinar a intensidade mínima do estímulo elétrico, dois eletrodos foram posicionados no flanco esquerdo do animal e iniciou-se o estímulo em 10,0 mA. A intensidade foi elevada em incrementos de 5,0 mA, até o momento em que uma resposta positiva ao estímulo foi elicitada. A intensidade média gatilho foi obtida pela média aritmética das intensidades mínimas que cada animal reagiu. A taxa mínima de infusão de dexmedetomidina que aboliu a reação ao estímulo gatilho foi determinada pela média aritmética entre a maior taxa de infusão que não aboliu o movimento voluntário ao estímulo doloroso e aquela que aboliu este movimento, em cada animal e por fim obteve-se a média aritmética de todos os animais. A infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h, sem *bolus* prévio, foi capaz de abolir a resposta voluntária ao estímulo elétrico de 21 mA, considerado gatilho em caprinos não sedados. No terceiro capítulo avaliaram-se os efeitos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h, durante 90 minutos, em 10 caprinos não suplementados com oxigênio. Registraram-se frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM, respectivamente), temperatura retal (TR), saturação parcial de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), motilidade ruminal (MR), escores de sedação, relaxamento muscular e analgesia, parâmetros hemogasométricos, hematológicos, bioquímicos e eletrocardiográficos. Houve redução significativa nos parâmetros FC, PAD, TR, *f*, SpO<sub>2</sub>, hematócrito, hemoglobina e número de hemácias, e elevação no pH, na glicemia e nas durações do complexo QRS e do intervalo QT. Apenas a bradicardia representou significância clínica, mas sem repercussão nos demais parâmetros. Os níveis de sedação, analgesia e miorelaxamento obtidos foram satisfatórios, embora com período de latência prolongado. Não houve relevância clínica nas alterações hematológicas e bioquímicas avaliadas. Pode-se concluir que a infusão contínua de dexmedetomidina em caprinos na taxa de 2,1 µg/kg/h sem *bolus* prévio promoveu níveis de sedação, relaxamento muscular e analgesia adequados para procedimentos realizados em condição de campo, desde que associada a outros analgésicos ou anestésicos locais. Não houve depressão respiratória nem alterações hematológicas e bioquímicas, contudo a bradicardia observada implica contraindicação em paciente não hígido, principalmente com comprometimento hemodinâmico. Dessa forma, a dexmedetomidina pode ser indicada para procedimentos cirúrgicos, desde que se considere o período prolongado de latência, seu impacto na FC e a necessidade de complementação analgésica.

**PALAVRAS-CHAVE:** agonista alfa-2 adrenérgico; anestesia; ruminante; sedação.

## ABSTRACT

In order to determine the minimum rate of continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in goats and its analgesic and sedative effects and on physiologic, hemogasometric, hematological, biochemical and electrocardiographic parameters, this thesis was divided into three chapters. In the prelude, a systematic review and meta-analysis was carried out in order to detail the cardiorespiratory alterations of ruminants under the action of dexmedetomidine. To this do so, two independent evaluators performed a broad research in the databases: Pubmed, Science-Direct, Scielo, Google Scholar and PLOS One, using the combination of keywords: *dexmedetomidine AND effect AND (goat OR sheep OR cow OR ruminant)*. The results showed that there are evidences that dexmedetomidine reduces heart rate, mean blood pressure, cardiac output and arterial oxygen tension in addition to increasing arterial carbon dioxide tension, considering pooled effect. In the second chapter, the average intensity of electrical stimulus required to elicit painful reaction in Moxotó breed goats and the minimum rate of intravenous infusion of dexmedetomidine that abolished the reaction to the harmful stimulus were determined. To determine the minimum intensity of the electrical stimulus, two electrodes were positioned on the right flank of the animal and the stimulus was started at 10 mA. The intensity was high in increments of 5 mA, until the moment a positive response to the stimulus was elicited. The mean trigger intensity was obtained by the arithmetic mean of the minimum intensities in which each animal reacted. The minimum infusion rate of dexmedetomidine that abolished the response to the trigger stimulus was determined by the arithmetic mean between the highest infusion rate that did not abolish the voluntary movement to the painful stimulus and that which abolished this movement in each animal, and finally, the arithmetic mean of all animals was obtained. Continuous intravenous infusion of dexmedetomidine at a dose of 2,1 µg/kg/h, without prior bolus, was able to abolish the voluntary response to the 21 mA electrical stimulus considered trigger in non-sedated goats. In the third chapter, the effects of intravenous continuous infusion of dexmedetomidine were evaluated at a dose of 2,1 µg/kg/h for 90 minutes in 10 goats, with no oxygen supply. Heart rate (HR), respiratory rate (*f*), systolic, diastolic and mean blood pressure (SAP, DAP and MAP, respectively), rectal temperature (RT), partial oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>), ruminal motility (RM), sedation scores, muscle relaxation and analgesia, hemogasometric, hematological, biochemical and electrocardiographic parameters were recorded. There was a significant reduction in the following parameters: HR, DAP, RT, *f*, SpO<sub>2</sub>, hematocrit, hemoglobin and red blood cells, and an increase in pH, in glycemia and QRS complex and QT interval durations. Only bradycardia represented clinical significance, but without repercussion in the other parameters. Sedation, analgesia and myorelaxation scores were satisfactory, although with prolonged latency period. There was no clinical relevance in the hematological and biochemical alterations evaluated. It can be concluded that the continuous infusion of dexmedetomidine in goats at the rate of 2,1 µg/kg/h without previous bolus promoted levels of sedation, muscle relaxation and analgesia appropriate to procedures performed in field condition, since associated with other analgesics or local anesthetics. There was no respiratory depression or hematological and biochemical impact; however the bradycardia observed implies contraindication in a non-healthy patient, especially with hemodynamic instability. Thus, dexmedetomidine could be useful for surgical procedures, provided that the prolonged latency period, its impact on HR and the need for analgesic complementation are considered

KEY-WORDS: alpha-2 adrenergic agonist; anesthesia; ruminant sedation.

## LISTA DE TABELAS

Capítulo 1	Página
Tabela 1 - Principais características dos ensaios clínicos incluídos na meta-análise.....	24
Tabela 2 - Efeitos da administração de dexmedetomidina na frequência cardíaca de ovinos e caprinos.....	25
Capítulo 3	
Tabela 1 - Médias (desvio padrão) da frequência cardíaca (FC) e das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), e medianas (desvio interquartilico) da frequência respiratória ( <i>f</i> ), da temperatura retal (TR), da saturação parcial de oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ) e da motilidade ruminal de caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.....	52
Tabela 2 - Média (desvio padrão) das variáveis hemogasométricas de caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.....	52
Tabela 3 - Média (desvio padrão) ou mediana (desvio interquartilico) das variáveis hematológicas e bioquímicas de caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h .....	53
Tabela 4 - Média (desvio padrão) ou mediana (desvio interquartilico) das variáveis eletrocardiográficas de caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.....	54

**LISTA DE FIGURAS**

Capítulo 1	Página
Figura 1. Fluxograma PRISMA para seleção de artigos. ....	23
Figura 2. Forest plot das análises do efeito da dexmedetomidina na frequência cardíaca dos subgrupos ovino e caprino.....	26
Figura 3. Forest plot das análises do efeito da dexmedetomidina na frequência cardíaca dos subgrupos com e sem anestésicos.....	26
Figura 4. Forest plot do efeito da dexmedetomidina na pressão arterial média nos subgrupos ovino e caprino.....	27
Figura 5. Forest plot do efeito da dexmedetomidina na pressão arterial média nos subgrupos com e sem outros anestésicos. ....	27

**LISTA DE GRÁFICOS**

Capítulo 3	Página
Gráfico 1. Frequências dos escores de sedação apresentados por caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h....	54
Gráfico 2. Frequências dos escores de miorelaxamento apresentados por caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h. ....	55
Gráfico 3. Frequências dos escores de analgesia apresentados por caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h. ....	56

## Sumário

	Página
LISTA DE TABELAS .....	I
LISTA DE FIGURAS .....	II
LISTA DE GRÁFICOS.....	III
RESUMO .....	6
ABSTRACT .....	7
1. Introdução geral.....	13
2. Referências .....	15
Capítulo 1: Revisão sistemática e meta-análise dos efeitos da dexmedetomidina em ruminantes .....	18
RESUMO .....	19
ABSTRACT .....	19
1. Introdução.....	20
2. Material e métodos.....	24
2.1 Estratégia de pesquisa .....	21
2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	21
2.3 Seleção de artigos .....	21
2.4 Extração de dados .....	21
2.5 Meta-análise.....	22
3. Resultados.....	22
4. Discussão .....	28
5. Conclusão .....	30
6. Referências .....	30
Capítulo 2: Determinação da taxa de infusão mínima de dexmedetomidina em caprinos Moxotó. ....	33
DESTAQUES.....	34
RESUMO .....	34
ABSTRACT .....	35
1. Introdução.....	35
2. Material e métodos .....	37
2.1 Animais.....	37
2.2 Determinação da intensidade gatilho do estímulo elétrico .....	37

2.3	Determinação da taxa mínima de infusão contínua de dexmedetomidina .....	38
3.	Resultados e discussão .....	39
4.	Conclusão .....	40
5.	Declaração de conflito de interesse .....	41
6.	Agradecimentos .....	41
7.	Referências .....	41
	Capítulo 3: Efeitos da dexmedetomidina, administrada em infusão intravenosa contínua, em caprinos .....	44
	RESUMO .....	45
	ABSTRACT .....	46
1.	Introdução .....	47
2.	Material e métodos .....	48
2.1	Animais .....	48
2.2	Determinação da taxa mínima de infusão contínua de dexmedetomidina .....	48
2.3	Parâmetros fisiológicos, eletrocardiográficos, sedativos, analgésicos, hemogasométricos, hematológicos e bioquímicos .....	49
2.4	Índices anestésicos .....	50
2.5	Análise estatística .....	51
3.	Resultados .....	51
4.	Discussão .....	56
5.	Conclusão .....	60
6.	Declaração de conflito de interesse .....	60
7.	Agradecimentos .....	61
8.	Referências .....	61
	Conclusão geral .....	66

## 1. Introdução geral

Os fármacos injetáveis intravenosos têm sido utilizados com mais frequência na Medicina Veterinária (DZIKIT, 2013). Os anestésicos injetáveis são usados isolados ou em associações, com o objetivo de produzir um protocolo anestésico balanceado, com maiores níveis de segurança. A administração exclusiva de anestésicos injetáveis para obter a indução e a manutenção anestésica denomina-se anestesia intravenosa total (AIT) (BRANSON, 2007; DEWANGAN; TIWARI, 2016). Essa modalidade anestésica visa garantir uma anestesia equilibrada com hipnose, analgesia, amnésia e relaxamento muscular com menos efeitos depressivos, principalmente sobre o sistema cardiovascular e respiratório, comumente atribuídos ao uso de anestésicos inalatórios (HOPSTER *et al.*, 2014).

A AIT garante uma anestesia mais equilibrada, pois é possível definir a taxa de infusão de cada fármaco para obter as propriedades da anestesia geral, mantendo as funções autonômicas mais estáveis no trans-cirúrgico (BRANSON, 2007; ORTEGA; CRUZ, 2011; DZIKIT, 2013). Dentre os benefícios da AIT observados em pacientes humanos e veterinários tem-se a rápida instalação do plano anestésico, pouco efeito acumulativo com recuperação mais rápida e menores efeitos adversos pós-cirúrgicos (VALVERDE *et al.*, 2003; DZIKIT, 2013; BLACK; O'DONNELL, 2016)

Pesquisas têm sido direcionadas não apenas no intuito de avaliar novos fármacos e adjuvantes para uma anestesia balanceada, mas também técnicas de infusão que garantam níveis plasmáticos estáveis e capazes de proporcionar planos anestésicos apropriados para procedimentos longos (EIKAAAS e RAEDER, 2009; BEIER *et al.*, 2015). Desta forma, evita-se a administração dos anestésicos em *bolus* intermitentes que produz níveis plasmáticos muito variáveis, fora da janela terapêutica, com maior risco de sobredose, maiores efeitos adversos e tempo de recuperação mais longo (WHITE, 1983; BEIER *et al.*, 2015;).

Em pequenos ruminantes, a anestesia a campo vem assumindo relevância devido à evolução de modelos experimentais e valorização zootécnica das raças que demandam procedimentos mais complexos e com tempo anestésico maior (LARENZA *et al.*, 2005; VIEITEZ *et al.*, 2017). Na maioria das vezes, nestas situações, a anestesia inalatória não pode ser empregada, tornando a AIT uma modalidade anestésica útil para garantir a manutenção da anestesia balanceada, evitando-se, assim, a realização apenas com técnicas anestésicas locais ou anestesia dissociativa (GALATOS, 2011; DZIKITI, 2013).

Os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos são responsáveis por causar bons níveis de sedação, relaxamento muscular e analgesia. (RAMSEY; LUTERMAN, 2004). Atuam tanto em



sistema nervoso central quanto periférico. Neste ligam-se a receptores dos tipos alfa 1 e alfa 2. O receptor alfa-1 está associado à contratilidade da musculatura lisa vascular, enquanto que os receptores alfa-2 pré-sinápticos são os responsáveis por inibir a liberação de norepinefrina, além de inibir a liberação de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. Centralmente, os receptores alfa-2 modulam as vias que chegam ao corno dorsal da medula e promovem sedação. Os alfa-2 receptores se subdividem em três subclasses:  $\alpha$ 2-A,  $\alpha$ 2-B e  $\alpha$ 2-C. Os receptores  $\alpha$ 2-A,  $\alpha$ 2-C encontrados principalmente no sistema nervoso central – e, portanto, responsáveis pela sedação, analgesia e efeitos simpátolíticos - enquanto o  $\alpha$ 2-B é encontrado com maior frequência periféricamente na musculatura lisa vascular. (GIOVANNITTI, THOMS e CRAWFORD, 2015).

Por conseguinte, quanto maior a seletividade e a afinidade dos fármacos pelos receptores alfa-2 adrenérgicos maior a potência sedativa, menores são as doses necessárias para se obter os efeitos desejáveis e menores os efeitos adversos (CELLY *et al.*, 1997). A dexmedetomidina é um enantiômero ativo da medetomidina, extremamente seletivo para receptores  $\alpha$ 2, com relação de ligação  $\alpha$ 2: $\alpha$ 1 de 1620:1. Não causa depressão respiratória, o que permite a ventilação espontânea quando usado em doses terapêuticas (RAMSEY; LUTERMAN, 2004; BOTERO *et al.*, 2012), sendo uma alternativa para os procedimentos em que não é possível intubar e ventilar o paciente (SHUKRY; KENNEDY, 2007). A dexmedetomidina pode ser utilizada como alternativa ao uso de opioides na anestesia geral, além de possuir a propriedade de controlar a dor neuropática (GURBET *et al.*, 2006; PATEL *et al.*, 2013; NAAZ; OSAIR, 2014).

As características farmacológicas tornam a dexmedetomidina adequada para compor a anestesia intravenosa em ruminantes, principalmente em situações em que a anestesia inalatória é impraticável (DYCK *et al.* 1993; KÄSTNER *et al.*, 2006). Contudo, protocolos de AIT com avaliação do potencial de sedação desse agonista alfa-2 adrenérgico ainda são escassos em caprinos. Percebe-se assim a importância de determinar a taxa mínima de infusão de dexmedetomidina em caprinos a fim de se obter sedação adequada com mínimos efeitos adversos. No prelúdio desta tese realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise a fim de avaliar as evidências sobre o efeito da dexmedetomidina nos parâmetros fisiológicos dos pequenos ruminantes. No segundo capítulo descreve-se a determinação da taxa de infusão mínima de dexmedetomidina em caprino capaz de inibir a resposta ao estímulo nociceptivo. No terceiro capítulo os diversos efeitos da taxa mínima de infusão contínua de 2,1  $\mu$ g/kg/h foram avaliados.

## Referências

- BEIER, S.L. *et al.* Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanyl in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**. v. 79, n. 4, p. 309–315, 2015. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424912>>.
- BLACK, C.L., O'DONNELL, B.D. Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) for Ambulatory Surgery: An Update. **Current Anesthesiology Reports**., v.6, n.4, p. 381–393, 2016. <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40140-016-0179-0>>.
- BOTERO, A.G. *et al.* Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (tiva). **La Revista Colombiana de Anestesiología**. v. 39, n. 4, p. 514-526, 2012.
- BRANSON, K. R. Injectable and Alternative Anesthetic Techniques In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jone's Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed. Backwell Publishing, 2007. p. 273-299.
- CELLY, C.S., *et al.* The comparative hypoxaemic effect of four  $\alpha$ 2adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. **The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**., v. 20, n. 6, p. 464–471, 1997. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2885.1997.00097.x/abstract>>
- DEWANGAN, R., TIWARI, S.K. Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) in Veterinary Practice. **International Journal of Science and Research**, v. 5, n. 4, 2016. Disponível em <<https://www.ijsr.net/archive/v5i4/NOV162864.pdf>>.
- DYCK, J.B., *et al.* The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. **Anesthesiology**, v. 78, n. 5, p:813-820, 1993. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098190>>.
- DZIKITI, T.B. Intravenous anaesthesia in goats: A review. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 84, n. 1, p. 2013, p. E1-8. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718851>>.
- EIKAAS, H., RAEDER, J. Total intravenous anaesthesia techniques for ambulatory surgery. **Current Opinion in Anesthesiology**. v. 22, n. 6, p. :725-729, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680121>>.
- GALATOS, A. D. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 47–59, 2011. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215889>>.
- GIOVANNITTI, J. A., THOMS, S. M. AND CRAWFORD, J. J. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications', **Anesthesia Progress**, v. 62, n. 1, p. 31–38, 2015. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31.
- GURBET, A., *et al.* Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. **The Canadian Journal of Anesthesia**.,v. 53, n.7, p. 646-652, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803911>>.

HOPSTER,, K., *et al.* Effects of dexmedetomidine and xylazine on cardiovascular function during total intravenous anaesthesia with midazolam and ketamine and recovery quality and duration in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 41, n.1, p. 25-35, 2014. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127757>>.

KÄSTNER S. B. R., *et al.* Comparative pharmacokinetics of medetomidine enantiomers in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia. **The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 29, p. 63–66, 2006. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420304>>

KÄSTNER, S. B. R., *et al.* Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane. **Small Ruminant Research**. v. 71, n.1-3, p. 75–82, 2007. < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921448806001258>>.

LARENZA, M.P., *et al.* Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by continuous infusion of ketamine and propofol with anesthesia maintained by inhalation of sevoflurane in goats undergoing magnetic resonance imaging. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 12, p. 2135-2141, 2005. Disponível em < <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.2005.66.2135>>.

NAAZ, S., OSAIR, E. Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 8, n. 10, p. GE01-GE04, 2014. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253183/pdf/jcdr-8-GE01.pdf>>

ORTEGA, M., CRUZ, I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. **Canadian Veterinary Journal**. v. 52, p. 856–860, 2011. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135028/>>.

PATEL, C.R., *et al.* The effect of dexmedetomidine continuous infusion as an adjuvant to general anesthesia on sevoflurane requirements: A study based on entropy analysis. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**. v. 29, n. 3, p. 318–322, 2013. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788228/> >.

RAMSEY, M.A., LUTERMAN, D.L. Dexmedetomidine as a Total Intravenous Anesthetic Agent. **Anesthesiology**., v.101, n.3, p. 787-90, 2004. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329604>>.

SHUKRY, M., KENNEDY, K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. **Paediatric anaesthesia**. v. 17, n. 6, p., 581-583 2007. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498022> >.

VALVERDE, A., DOHERTY, T. J. HERNANDEZY, J., DAVIESY, W. Effect of intravenous lidocaine on isoflurane MAC in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 30, p. 99-119, 2003. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1467-2995.2003.00133\\_11.x/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1467-2995.2003.00133_11.x/abstract)>.

VIEITEZ, V., *et al.* Total intravenous anaesthesia in a goat undergoing craniectomy. **BMC Vet Res.**, v. 13, n. 1, p.287, 2017. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915921>>

WHITE, P.F. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. **Anesthesiology**, v.59, n. 4, p. 294-300, 1983. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6614539>>.

**Capítulo 1:**

**Dexmedetomidina em ruminantes: Revisão sistemática e meta-análise sobre parâmetros cardiovasculares e respiratórios**

**Trabalho a ser submetido à revista *Veterinary Anesthesia and Analgesia***

**Capítulo 1 – Dexmedetomidina em ruminantes: Revisão sistemática e meta-análise sobre parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Erica Emerenciano Albuquerque<sup>a</sup>, Clécio Henrique Limeira<sup>b</sup>, Antônio Fernando Melo de Vaz<sup>c</sup>, Pedro Isidro da Nóbrega Neto<sup>d</sup>.**

<sup>a</sup> Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande.

\*Autor para correspondência: albuquerqueerica@yahoo.com.

<sup>b</sup> Professor do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Pará.

<sup>c</sup> Professor adjunto, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande.

<sup>d</sup> Professor titular, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande.

## RESUMO

**Objetivo:** essa revisão sistemática teve como objetivo compilar os resultados dos estudos que descrevem os efeitos da dexmedetomidina sobre parâmetros cardiovasculares e respiratórios de pequenos ruminantes.

**Delineamento do estudo:** Revisão sistemática.

**Animais:** ruminantes.

**Base de dados utilizadas:** uma ampla pesquisa foi realizada em bancos de dados sem restrições de linguagem ou dados. A pesquisa utilizou os bancos de dados: Pubmed, Science-direct, Scielo, Google Scholar e PLOS One, usando uma combinação de palavras-chave: *dexmedetomidine AND effect AND (goat OR sheep OR cow OR ruminant)*. A busca foi realizada de janeiro de 2020 a junho de 2020.

**Conclusões:** os resultados da revisão sistemática e da meta-análise trazem evidências de que a dexmedetomidina reduz a frequência cardíaca, a pressão arterial média, o débito cardíaco e a tensão arterial do oxigênio e aumenta o dióxido de carbono, considerando o efeito agregado.

**Relevância clínica:** Os efeitos da dexmedetomidina nos parâmetros cardiovasculares e respiratórios podem ser bem tolerados em animais saudáveis, mas pode causar importantes repercussões em animais hemodinamicamente instáveis.

**Palavras-chave:** agonista alfa-2, sedação, anestesia a campo, caprinos, ovinos.

## ABSTRACT

**Objective:** this systematic review aimed to summarize the results of the studies that have described the dexmedetomidine effects in ruminants' physiological parameters.

**Study Design:** Systematic review.

**Animals:** ruminants.

**Databases used:** a broad research was performed in databases without language or data restrictions. The search utilized the Pubmed, Science-direct, Scielo, Google Scholar and PLOS One databases using a combination of free text terms: *dexmedetomidine AND effect*

AND (goat OR sheep OR cow OR ruminant). The search was conducted from January 2020 to June 2020.

Conclusions: results of systematic review and meta-analysis evidences that dexmedetomidine reduces heart rate, mean arterial pressure, cardiac output and arterial tension of oxygen and increases carbon dioxide, considering pooled effect.

Clinical relevance: The effects of dexmedetomidine on cardiovascular and respiratory parameters may be well tolerated in healthy animals but may cause important repercussions on hemodynamically unstable animals.

Keywords: alpha-2 agonist, sedation, field anesthesia, goat, sheep.

## 1. Introdução

Ruminantes são comumente anestesiados em condições de campo sem o suporte da anestesia inalatória (Abrahamsen 2008). Embora muitos procedimentos possam ser realizados por meio de anestesia local ou regional e associada à contenção física, outras circunstâncias exigem sedação ou anestesia geral. Os sedativos são uma opção por facilitar o decúbito e diminuir as respostas ao estresse melhorando assim o conforto do animal para procedimentos que exigem contenção lateral. Sedativos e anestésicos gerais alteram funções cardiovasculares e respiratórias, portanto, conhecer os mecanismos e efeitos destes fármacos implica reduzir riscos durante o procedimento (Seddighi e Doherty 2016). Dexmedetomidina é um d-enantiômero agonista alfa-2 adrenérgico mais seletivo para receptores  $\alpha$ -2, quando comparado a outros agonistas alfa-2 adrenérgicos, com taxa de ligação 1620:1 ( $\alpha$ -2:  $\alpha$ -1). É utilizada como sedativo ou medicação pré-anestésica antes da anestesia geral em várias espécies ruminantes tais como ovinos (Borges et al., 2016, Kästner et al. 2007a; Kutter et al. 2006); caprinos (Kästner et al. 2007a; Kutter et al. 2006); bovinos (Cagnardi et al. 2017); bubalinos (Singh et al. 2013); cervídeos (Bouts et al. 2011) e dromedários (Samimi et al. 2020). Os efeitos da dexmedetomidina sobre parâmetros clínicos, hemogasométricos e sedativos têm sido descritos em várias pesquisas, sendo fundamental compreender o mecanismo das alterações para garantir maior segurança ao paciente. Assim, uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada a fim de compilar os efeitos da dexmedetomidina abordando as evidências das vantagens e desvantagens do seu uso em ruminantes.

## **2. Material e métodos**

Essa revisão sistemática e meta-análise foram elaboradas de acordo com o relatório PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and MetaAnalysis*), um conjunto de recomendações para direcionar a execução da revisão sistemática (Moher et al. 2009).

### **2.1 Estratégia de pesquisa:**

Dois autores realizaram, independentemente, uma busca abrangente da literatura em bases de dados sem restrições de linguagem ou data. A pesquisa utilizou as seguintes bases de dados: Pubmed, Science-direct, Scielo, Google Scholar e PLOS One. As palavras-chave foram combinadas usando os operadores booleanos AND e OR: *dexmedetomidine AND effect AND (goat OR sheep OR cow OR ruminant)*. A pesquisa foi realizada de janeiro a junho de 2020.

### **2.2 Critérios de inclusão e exclusão:**

O artigo deveria relatar um ensaio clínico que utilizou dexmedetomidina em pequenos ruminantes, independente da via de administração, e avaliar pelo menos um dos seguintes parâmetros: cardiovascular, respiratório, hemogasométrico, sedativo ou analgésico. Os estudos foram excluídos se: (1) o artigo completo não estivesse disponível e o resumo não fornecesse dados suficientes; (2) não apresentasse dados sobre os tempos de avaliação; ou (3) se algum estímulo nociceptivo provocado no ensaio prejudicasse a mensuração dos parâmetros.

### **2.3 Seleção de artigos:**

Títulos e resumos foram avaliados pelos dois pesquisadores, individualmente, a fim de selecionar manuscritos completos a serem cuidadosamente avaliados e designar aqueles elegíveis para a extração de dados.

### **2.4 Extração de dados:**

Dois revisores extraíram independentemente os dados dos ensaios selecionados. Um dos pesquisadores compilou os dados: número de indivíduos, espécie, fármacos utilizados no protocolo, via e forma de administração, dose e valores médios das variáveis em todos os momentos de avaliação, que estavam disponíveis. Foram extraídos para análise estatística os dados de frequência cardíaca, débito cardíaco, pressão arterial média, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e frequência



respiratória. A meta-análise foi realizada de acordo com critérios predefinidos de seleção de estudos.

### 2.5 Meta-análise:

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software estatístico R version 3.6.3 (R Core Team, 2020). O efeito comparativo da dexmedetomidina *versus* controle (sem fármaco) foi avaliado pela estatística de Dersimonian e Lair, no modelo de efeitos aleatórios. As diferenças entre médias (MD) de cada parâmetro foi calculada com um intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi quantificada como a estatística  $I^2$  para todos os parâmetros. Vieses foram avaliados por meio do teste de Egger's e foi considerado presente com um valor de  $p < 0,1$  no teste de assimetria.

## 3. Resultados

O fluxograma de seleção dos estudos é demonstrado na **Figura 1**. A pesquisa *online* identificou 381 resultados, sendo que 355 permaneceram após a remoção das duplicatas. Após a revisão do título e do resumo, 40 manuscritos foram elegíveis para serem lidos. Destes, 19 eram viáveis para a extração dos dados. Entre eles, 10 manuscritos avaliaram apenas ovinos, três apenas caprinos, dois deles caprinos e ovinos, um realizou o experimento em veados, um em bezerro leiteiro, um em búfalo e um em dromedário. Após uma primeira avaliação qualitativa dos dados extraídos, optou-se por manter apenas as pesquisas envolvendo caprinos e ovinos, uma vez que não foram encontrados em um número significativo artigos envolvendo os outros ruminantes, o que poderia causar vieses para a análise. Dois artigos envolvendo ovinos foram excluídos pois não possuíam dados relevantes para o estudo. Um dos artigos cujo ensaio clínico foi realizado em caprinos avaliou duas doses diferentes de dexmedetomidina, enquanto outro, também em caprinos, avaliou cinco doses. Assim, 20 ensaios foram incluídos na meta-análise, 10 envolvendo ovinos e 10, caprinos (**Tabela 1**).

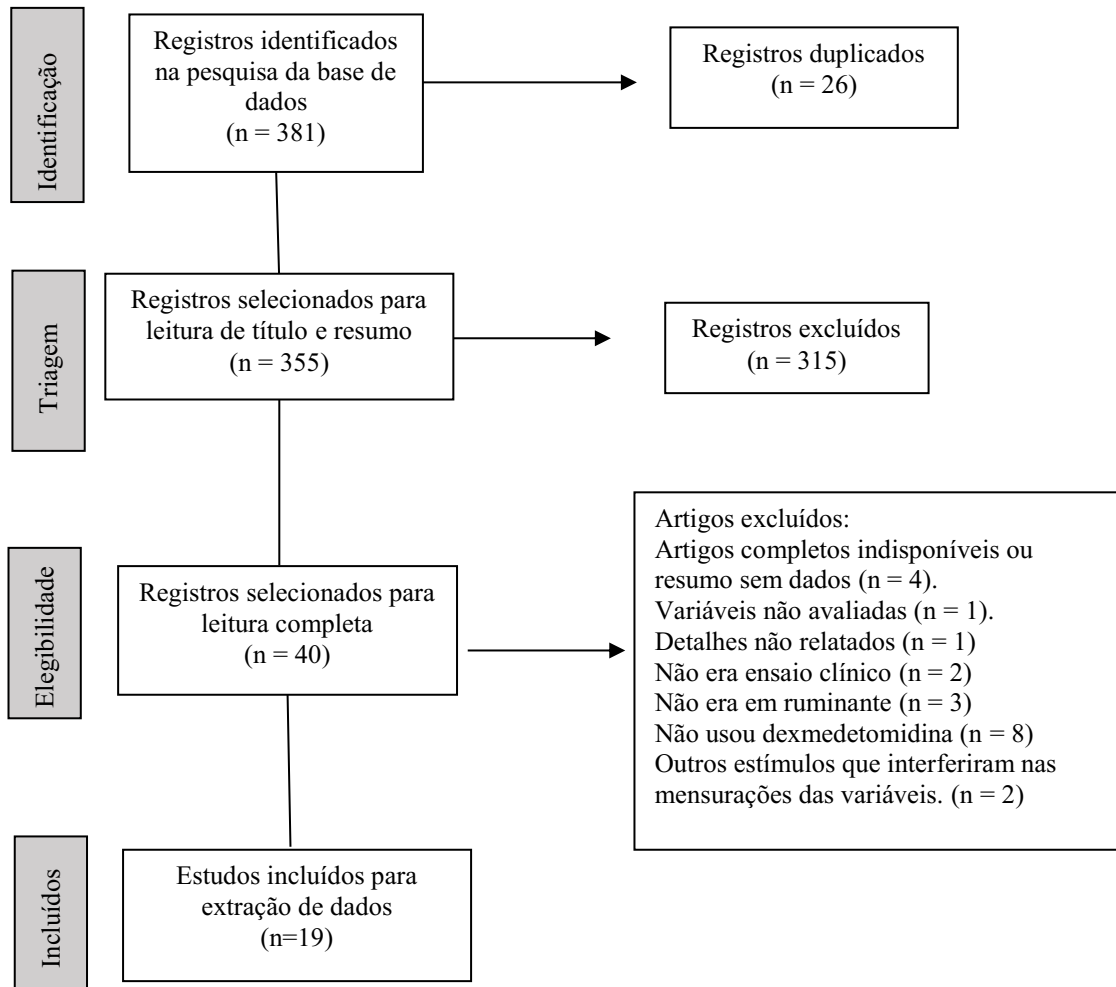


Figura 1. Fluxograma PRISMA para seleção de artigos.

As doses de dexmedetomidina encontradas variaram de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 20,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , e a administração por infusão intravenosa contínua foi encontrada em quatro ensaios clínicos, em taxas que variaram de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . A maioria dos artigos selecionados para a extração de dados utilizara a via de administração intravenosa. Apenas dois usaram via peridural e outros dois usaram a via intramuscular. A análise comparativa dos parâmetros antes e depois dos efeitos da dexmedetomidina foi realizada separadamente por dois subgrupos: espécie ovina (O) e caprina (C); e uso de outros anestésicos (A) ou não uso de outros anestésicos (SA), a fim de tentar isolar os efeitos de cada subgrupo.

Tabela 1. Principais características dos ensaios clínicos incluídos na meta-análise.

Referências	Espécie	Nº de animais	Outros anestésicos	Dose dexmedetomidina (dose – forma de adm.)	Via Adm.	Oferta O <sub>2</sub>
Adam <i>et al.</i> , 2018.	Ovino	7	Propofol + Isoflurano	3,0 µg/kg - B	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 50%)
Borges <i>et al.</i> , 2016.	Ovino	6	SA	5,0 µg/kg - B	IV	Ar ambiente
Kästner <i>et al.</i> , 2007a.	Caprino	6	Sevoflurano	2,0 µg/kg/h - IC	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 100%)
Kästner <i>et al.</i> , 2007a.	Ovino	6	Sevoflurano	2,0 µg/kg/h - IC	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 100%)
Kästner <i>et al.</i> , 2005.	Ovino	6	Sevoflurano	2,0 µg/kg - B	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 100%)
Kästner <i>et al.</i> , 2001.	Ovino	10	Cetamina + diazepam + sevoflurano	5,0 µg/kg - B	IV	Vent. Espont. (FiO <sub>2</sub> 100%) 40 mL/kg/min
Kumari; Sharma; Sinha, 2017.	Caprino	5	Ropivacaína epi SA	2,0 µg/kg - B	Epid	Não informado
Kutter <i>et al.</i> , 2006.	Caprino	6	Sevoflurano	2,0 µg/kg - B	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 100%)
Kutter <i>et al.</i> , 2006.	Ovino	4	Sevoflurano	2,0 µg/kg - B	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 100%)
Lawrence; Prinzen; De Lange, 1997.	Caprino	6	Tiopental + Óxido nitroso + halotano	0,1 µg/kg - B	IV	(FiO <sub>2</sub> 40%)
Lawrence; Prinzen; De Lange, 1997.	Caprino	6	Tiopental + Óxido nitroso + halotano	0,3 µg/kg - B	IV	(FiO <sub>2</sub> 40%)
Lawrence; Prinzen; De Lange, 1997.	Caprino	6	Tiopental + Óxido nitroso + halotano	1,0 µg/kg - B	IV	(FiO <sub>2</sub> 40%)
Lawrence; Prinzen; De Lange, 1997.	Caprino	6	Tiopental + Óxido nitroso + halotano	3,0 µg/kg - B	IV	(FiO <sub>2</sub> 40%)
Lawrence; Prinzen; De Lange, 1997.	Caprino	6	Tiopental + Óxido nitroso + halotano	10,0 µg/kg - B	IV	(FiO <sub>2</sub> 40%)
Lépiz <i>et al.</i> , 2017.	Ovino	11	Propofol + Sevoflurano	2,0 µg/kg/h - IC	IV	Vent. Mec. (FiO <sub>2</sub> 100%)
Mattos-Junior <i>et al.</i> , 2019.	Ovino	6	SA	2,5 µg/kg - B	Epid	Não informado
Raekallio; Honkavaara; Vainio, 2010.	Ovino	11	SA	5,0 µg/kg - B	IV	Não informado
Shah <i>et al.</i> , 2016.	Caprino	6	SA Eletroacup.	5,0 µg/kg - B	IM	Não informado
Shah <i>et al.</i> , 2016.	Caprino	6	SA Eletroacup.	20,0 µg/kg - B	IM	Não informado
Uemura <i>et al.</i> , 2012.	Ovino	9	SA	1,0 µg/kg - B + 1,0 µg/kg/h - IC	IV	Não informado

IC: Infusão Contínua; Adm: Administração; B: *Bolus*; IV: Intravenosa; IM: Intramuscular; Epi: Epidural; Vent. Mec.: Ventilação Mecânica; Vent. Espont.: Ventilação Espontânea; Eletroacup: Eletroacupuntura; SA: Sem Anestésico.

A frequência cardíaca diminuiu significativamente após a administração da dexmedetomidina em todos os estudos. A redução foi, em média, de 22% (**Tabela 2**). A análise da diferença de médias em cada subgrupo mostrou que o uso de dexmedetomidina favorece a redução da frequência cardíaca com pequena diferença entre eles (**Figuras 2 e 3**), embora a redução tenha sido ligeiramente maior nos subgrupos C e SA. A dose média de dexmedetomidina no subgrupo SA foi mais de 2,5 vezes maior que a do grupo A, o que corrobora a correlação entre dose e efeito de tratamento. Além disso, o uso de outros anestésicos, diferentes doses e rotas administrativas influenciaram os resultados e atuaram como variáveis de confusão. A heterogeneidade influenciou a análise em todos os subgrupos: O:  $I^2=94\%$ ; C:  $I^2=96\%$ ; A:  $I^2=96\%$ ; SA:  $I^2=59\%$ .

Tabela 2. Efeitos da administração de dexmedetomidina na frequência cardíaca de ovinos e caprinos.

Referências	Espécie	Dexmedetomidina (dose, forma de adm.)	Freq. Cardíaca $\pm$ DP	
			Antes-dex	Após-dex
Adam <i>et al.</i> , 2018	Ovino	3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	84 $\pm$ 16	74 $\pm$ 9
Borges <i>et al.</i> , 2016	Ovino	5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	101 $\pm$ 13	65 $\pm$ 13
Kästner <i>et al.</i> , 2007a	Caprino	2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , IC	89,4 $\pm$ 4	56 $\pm$ 5
Kästner <i>et al.</i> , 2007a	Ovino	2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , IC	90 $\pm$ 3	81 $\pm$ 4
Kästner <i>et al.</i> , 2005	Ovino	2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	84 $\pm$ 1	76 $\pm$ 3
Kutter <i>et al.</i> , 2006	Caprino	2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	84 $\pm$ 5	46 $\pm$ 7
Kutter <i>et al.</i> , 2006	Ovino	2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	84 $\pm$ 4	74 $\pm$ 10
Lawrence <i>et al.</i> , 1997	Caprino	0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	95 $\pm$ 3,2	88,8 $\pm$ 3,2
Lawrence <i>et al.</i> , 1997	Caprino	0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	95 $\pm$ 3,2	83,9 $\pm$ 3,9
Lawrence <i>et al.</i> , 1997	Caprino	1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	95 $\pm$ 3,2	77,8 $\pm$ 5
Lawrence <i>et al.</i> , 1997	Caprino	3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	95 $\pm$ 3,2	71,3 $\pm$ 3,6
Lawrence <i>et al.</i> , 1997	Caprino	10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	95 $\pm$ 3,2	64,7 $\pm$ 2,3
Lépiz <i>et al.</i> , 2017	Ovino	2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , IC	105,2 $\pm$ 5,5	75,93 $\pm$ 4,1
Mattos-Junior <i>et al.</i> , 2019	Ovino	2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	87 $\pm$ 9	68 $\pm$ 15
Raekallio <i>et al.</i> , 2010	Ovino	5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	88 $\pm$ 15	48 $\pm$ 5,5
Shah <i>et al.</i> , 2016	Caprino	5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	81 $\pm$ 9	50 $\pm$ 7
Shah <i>et al.</i> , 2016	Caprino	20,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , bolus	80 $\pm$ 3,4	56,7 $\pm$ 8,1
Uemura <i>et al.</i> , 2012	Ovino	1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus+ 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ IC	81,5 $\pm$ 6,3	50,75 $\pm$ 5,6

IC: Infusão contínua; adm.: Administração; DP: Desvio padrão; dex: dexmedetomidina.

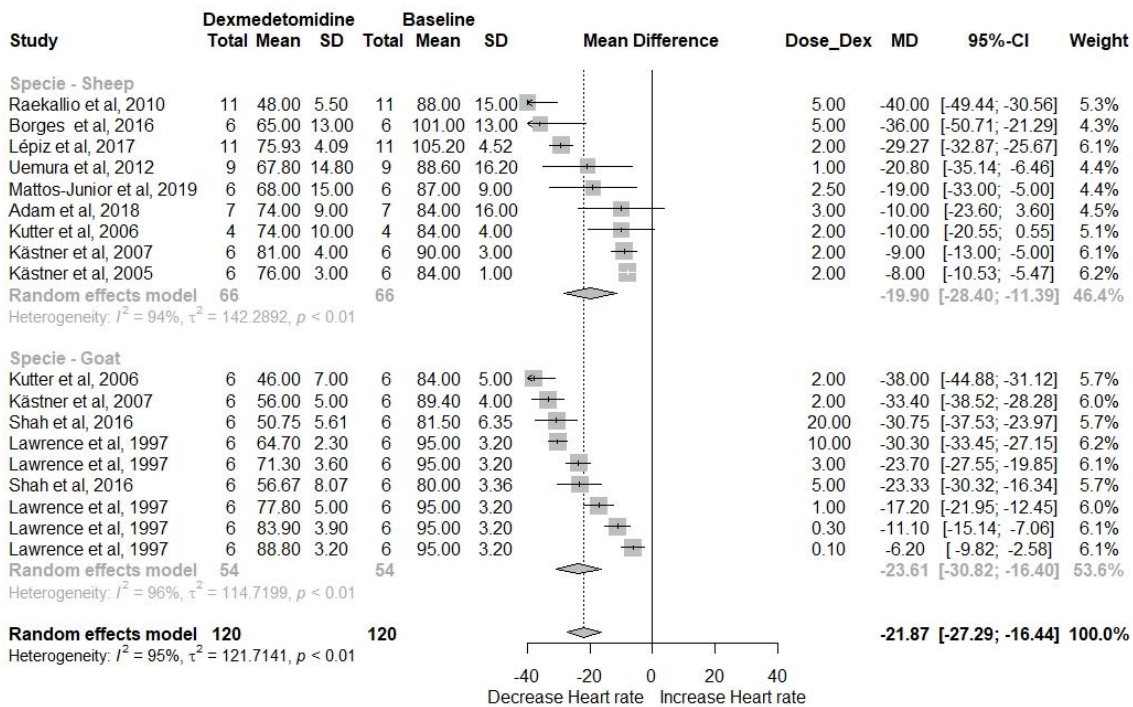


Figura 2. Forest plot das análises do efeito da dexmedetomidina na frequência cardíaca dos subgrupos ovino e caprino.

SD: Desvio padrão; Dex: dexmedetomidina; CI: intervalo de confiança; MD: diferença das médias.

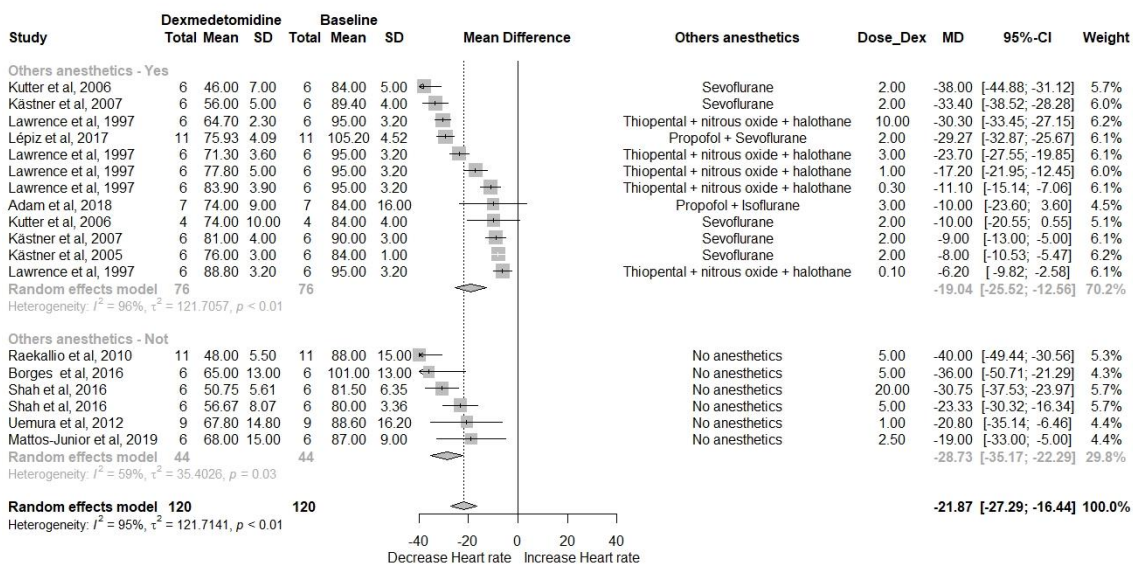


Figura 3. Forest plot das análises do efeito da dexmedetomidina na frequência cardíaca dos subgrupos com e sem anestésicos.

SD: Desvio padrão; Dex: dexmedetomidina; CI: intervalo de confiança; MD: diferença das médias.

Após a administração da dexmedetomidina, a pressão arterial média (PAM) reduziu de maneira semelhante em ovinos e caprinos em todos os estudos, embora uma elevação transitória (numa magnitude que variou de 4 a 22 mmHg), antes do declínio, tenha sido observada em nove estudos. O efeito agregado da dexmedetomidina na PAM revelou uma redução em torno de 21,6 mmHg em ambas as espécies. Quando outros anestésicos foram usados, o efeito agrupado

na redução da PAM foi 2,5 vezes maior quando comparado com o efeito agrupado na PAM no subgrupo SA. De fato, no subgrupo SA, o efeito médio da dexmedetomidina na PAM não foi significativamente diferente do controle. Embora o número de manuscritos que não utilizaram outros anestésicos tenha sido muito pequeno - apenas quatro - é plausível que a redução na PAM seja mais intensa quando outros anestésicos estão associados (**Figuras 4 e 5**). A heterogeneidade influenciou as análises dos subgrupos: O e C:  $I^2=94%$ ; A:  $I^2=97%$ .

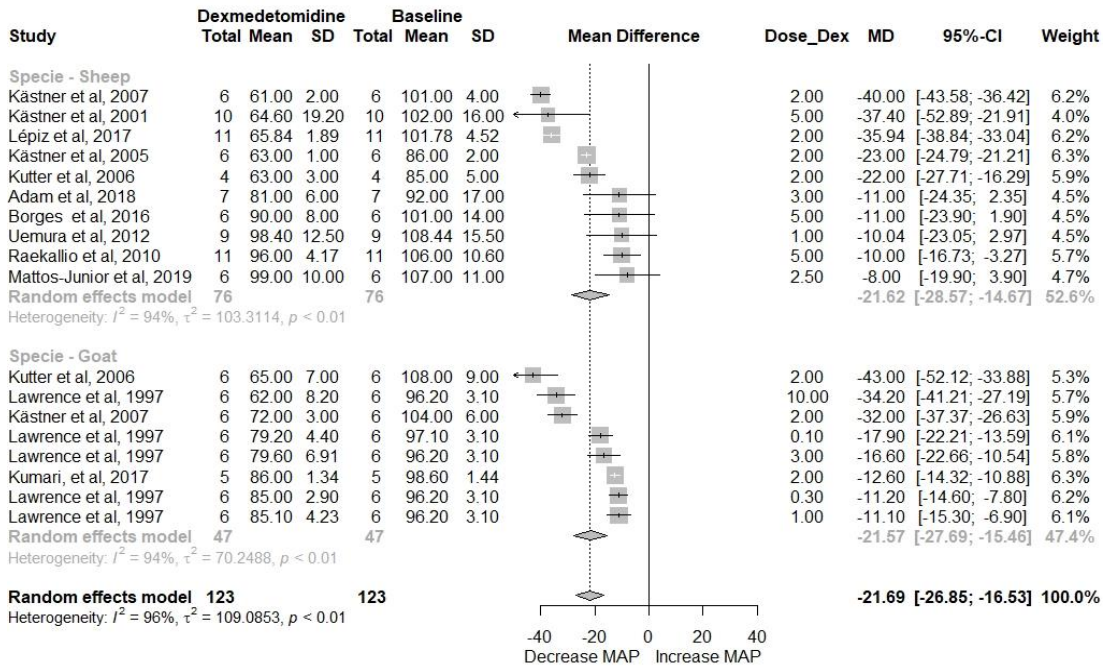


Figura 4. Forest plot do efeito da dexmedetomidina na pressão arterial média nos subgrupos ovino e caprino.

SD: Desvio padrão; Dex: dexmedetomidina; CI: intervalo de confiança; MD: diferença das médias.

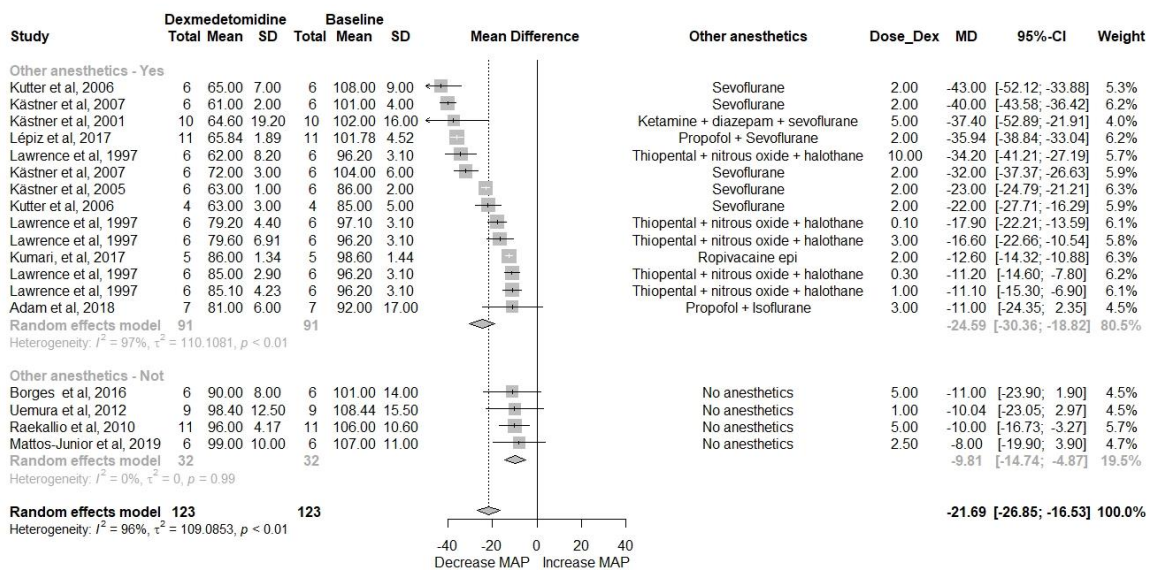


Figura 5. Forest plot do efeito da dexmedetomidina na pressão arterial média nos subgrupos com e sem outros anestésicos.

SD: Desvio padrão; Dex: dexmedetomidina; CI: intervalo de confiança; MD: diferença das médias.

Em todos os estudos incluídos para extração de dados, houve diminuição do débito cardíaco (DC) após a administração da dexmedetomidina. Embora o efeito agregado da dexmedetomidina no DC tenha sido semelhante em O (MD, -0.45; 95% CI, -0.82 a -0.08;  $P=0.04$ ) e C (MD, -0.92; 95% CI, -1.36 a -0.48;  $P<0.01$ ), os resultados da meta-análise demonstraram um declínio mais intenso no DC no subgrupo C. Uma vez que apenas um manuscrito, dentre os que não utilizaram outros anestésicos, dispunha de dados sobre o DC, a análise dos subgrupos A e SA não foi executada.

Em comparação com o grupo controle, a dexmedetomidina reduziu a pressão parcial do oxigênio arterial ( $PaO_2$ ) em todos os subgrupos (MD, -19.61; 95% CI, -40.19 a 0.96;  $P<0,01$ ) exceto no C, cujo subgrupo tinha apenas uma amostra e não podia ser considerado isoladamente. Considerando apenas o subgrupo SA, com dois ensaios clínicos, não houve influência de dexmedetomidina nos níveis de  $PaO_2$ . A heterogeneidade influenciou as análises dos subgrupos A e C:  $I^2=85\%$ ;  $I^2=82\%$ , respectivamente.

Apenas cinco estudos apresentaram dados sobre a tensão arterial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ). Assim, não houve análise entre os subgrupos espécie, mas a diferença da média entre os dados agrupados mostrou um aumento na  $PaCO_2$  após a administração da dexmedetomidina (MD, 4.34; 95% CI, 0.31 a 8.37;  $P<0.01$ ). Não foi possível executar a meta-análise do subgrupo SA devido à insuficiência de dados, mas a meta-análise do subgrupo A revelou que após a administração da dexmedetomidina a  $PaCO_2$  não foi significativamente diferente do grupo controle ( $P=0.93$ ). A heterogeneidade dos resultados agregados foi  $I^2=72\%$ .

#### 4. Discussão

O impacto dos agonistas alfa-2 adrenérgicos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios é amplamente discutido na literatura, embora quando se trata especificamente de dexmedetomidina em ruminantes, o assunto ainda é pouco explorado. Os principais efeitos cardiorrespiratórios relatados são hipoventilação, diminuição do débito cardíaco, bradicardia, bradiarritmias, hipertensão transitória seguida de hipotensão (Sinclair 2003; Raekallio 2010). É conhecido que, comparativamente a outras espécies, os ruminantes são mais sensíveis aos efeitos dos agonistas alfa 2-adrenérgicos, embora se espere efeitos adversos menos intensos ocasionados pela dexmedetomidina por ser o fármaco mais específico do grupo dos agonistas alfa 2-adrenérgicos (de Moura 2018). Os efeitos adversos também podem ser prevenidos quando da utilização intravenosa contínua sem *bolus* prévio especificamente em caprinos, mas não em ovinos (Kästner et al. 2007a).

O efeito agregado da dexmedetomidina na FC, DC e na PAM, considerando o que foi relatado em todos os estudos selecionados, foi similar aos relatos da literatura sobre os outros agonistas alfa 2- adrenérgicos. Khan et al. (2004) e Stegmann (1999) relataram que a FC e a pressão arterial sistólica e diastólica reduziram com outros agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos. O decréscimo do DC foi identificado por de Moura et al. (2018) ao submeter ovinos ao protocolo de infusão contínua com detomidina.

Os efeitos cardíacos da dexmedetomidina observados em pequenos ruminantes nas análises sistemáticas ocorreram pela inibição da liberação de neurotransmissores adrenérgicos devido à ativação de receptores pré-sinápticos periféricos. Além disso, a bradicardia pode ocorrer por um efeito reflexo à vasoconstricção (de Moura 2018). O efeito bifásico da dexmedetomidina, caracterizado por uma hipertensão transitória e um declínio sustentado da pressão arterial, esteve presente em nove ensaios clínicos cuja administração foi realizada em *bolus*. Contudo, a redução da PAM foi relatada em todos os artigos avaliados. O efeito hipertensivo dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos ocorre quando o fármaco é administrado em *bolus* rápido, resultando emativação temporária de receptores  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2B (Kästner et al. 2005).

Embora esses efeitos sejam bem tolerados e não tenham relevância clínica em animais saudáveis, podem causar importantes repercussões hemodinâmicas em animais debilitados, instáveis e/ou com doenças cardiovasculares, sendo importante estar atento às condições fisiológicas do animal antes de submetê-lo ao protocolo. Ainda, a diminuição do DC é resultado da bradicardia, quando seu efeito supera o aumento da resistência vascular sistêmica. Esses efeitos cardiovasculares têm sido atenuados quando a dexmedetomidina é administrada em infusão contínua sem *bolus* prévio (Lemke 2004; Kästner et al. 2007a).

Resultados interessantes foram relatados por Kästner et al. (2007a) e por Adam et al. (2018) cujos protocolos anestésicos utilizaram a ventilação mecânica com 100% e 50% de FiO<sub>2</sub>, respectivamente. Os valores de PaO<sub>2</sub> mensurados declinaram mais de 30% nos ovinos em ambos os ensaios, embora o mesmo não tenha ocorrido com os caprinos, como relatado por Kästner et al. (2007a). O impacto na ventilação em ovinos justifica-se devido à mudança na relação ventilação/perfusão causada pelos efeitos periféricos dos agonistas alfa-2 adrenérgicos em capilares e pulmões e/ou processos inflamatórios (Celly et al. 1997; Celly et al. 1999; Kästner 2006; Kästner et al. 2007b).

A elevação no PaCO<sub>2</sub> durante os procedimentos de anestesia geralmente está associada ao declínio da ventilação devido a uma depressão no centro respiratório. Outros aspectos também podem influenciar esse parâmetro, como tempo de decúbito ou presença de edema pulmonar, especialmente em ovinos (de Moura et al. 2018). Dessa forma, para evitar grandes impactos da



hipercapnia sugere-se minimizar o tempo de decúbito ou evitar decúbito dorsal ou lateral e, quando possível, ofertar suplementação com oxigênio.

Esta é a primeira meta-análise a avaliar o efeito do uso da dexmedetomidina sobre os parâmetros fisiológicos em pequenos ruminantes, e julga-se relevante expor as limitações da mesma. Esta restrição refere-se às diferentes metodologias de pesquisa nos ensaios clínicos que geraram muitas variáveis de confusão, tornando mais complexo isolar o efeito da dexmedetomidina. Por exemplo: variações de doses, de vias de administração, de protocolos anestésicos associados e de diferentes modos ventilatórios ou distintas frações inspiradas de oxigênio podem ter atuado como variáveis de confusão. Além disso, a fonte de heterogeneidade pode ser atribuída ao pequeno número de ensaios avaliados, uma vez que o teste de Egger não indicou a presença de viés de publicação.

## 5. Conclusão

Os resultados da revisão sistemática e meta-análise trouxeram evidências de que, a partir da análise de efeito conjunto, a dexmedetomidina em caprinos e ovinos reduz a frequência cardíaca, a pressão arterial média, o débito cardíaco e a tensão arterial de oxigênio e eleva a tensão arterial de dióxido de carbono. Não ficou claro o efeito deste agonista alfa-2 adrenérgico nos gases sanguíneos por espécies, devido ao menor número de estudos e muitas variáveis de confusão. Portanto, estudos devem ser conduzidos a fim de esclarecer esses aspectos.

## 6. Referências

- Abrahamsen, E. J. (2008) ‘Ruminant field anesthesia’, *The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice*, 24(3), pp. 429–41, v. doi: 10.1016/j.cvfa.2008.07.001.
- Adam, M. *et al.* (2018) ‘Cardiopulmonary effects of vatinoxan in sevoflurane-anaesthetised sheep receiving dexmedetomidine’, *Veterinary Journal*, 238, pp. 63–69. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.07.007.
- Borges, L. P. *et al.* (2016) ‘Behavioral and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine alone and in combination with butorphanol, methadone, morphine or tramadol in conscious sheep’, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing Ltd, 43(5), pp. 549–560. doi: 10.1111/vaa.12339.
- Bouts, T. *et al.* (2011) ‘Evaluation of medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine in Chinese water deer (*Hydropotes inermis*)’, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing Ltd, 38(2), pp. 106–112. doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00591.x.
- Cagnardi, P. *et al.* (2017) ‘Pharmacokinetics and sedative effects of dexmedetomidine in dairy calves’, *New Zealand Veterinary Journal*. Taylor and Francis Ltd., 65(1), pp. 14–18. doi: 10.1080/00480169.2016.1237313.

- Celly, C. S. *et al.* (1997) 'The comparative hypoxaemic effect of four  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd, 20(6), pp. 464–471. doi: 10.1046/j.1365-2885.1997.00097.x.
- Celly, C. S., McDonnell, W. N. and Black, W. D. (1999) 'Cardiopulmonary effects of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists medetomidine and ST-91 in anesthetized sheep', in *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, pp. 712–720. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10215644/> (Accessed: 14 November 2020).
- Kästner, S. B. R. *et al.* (2001) 'Comparison of Medetomidine and Dexmedetomidine as Premedication in Isoflurane Anaesthesia for Orthopaedic Surgery in Domestic Sheep', *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, 48(4), pp. 231–241. doi: 10.1046/j.1439-0442.2001.00354.x.
- Kästner, S. B. R. *et al.* (2005) 'Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation', *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), pp. 1496–1502. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1496.
- Kästner, S. B. R. (2006) 'A<sub>2</sub>-agonists in sheep: a review', *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 33(2), pp. 79–96. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00243.x.
- Kästner, S.B.R. *et al.* (2007a) 'Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane', *Small Ruminant Research*, 71(1–3), pp. 75–82. doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.05.001.
- Kästner, S. B. R. *et al.* (2007b) 'Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep', *Research in Veterinary Science*, 83(2), pp. 217–26. doi: 10.1016/j.rvsc.2006.11.015.
- Khan, M. A. *et al.* (2004) 'Comparative effects of detomidine and xylazine as sedative and analgesic agents in small ruminants', *Pakistan Veterinary Journal*, 24(2), pp. 62–69.
- Kumari, L., Sharma, A. K. and Sinha, M. P. (2017) 'Haemodynamic and Electrocardiographic Changes Following Epidural Ropivacaine with or without Dexmedetomidine in Black Bengal Goat', *Journal of Animal Research*, 7(3), p. 489. doi: 10.5958/2277-940x.2017.00072.9.
- Kutter, A. P. N. *et al.* (2006) 'Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane', *Veterinary Record*. British Veterinary Association, 159(19), pp. 624–629. doi: 10.1136/vr.159.19.624.
- Lawrence, C. J., Prinzen, F. W. and De Lange, S. (1997) 'Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anesthetized goat', *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Blackwell Munksgaard, 41(7), pp. 830–836. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04796.x.
- Lemke, K. A. (2004) 'Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals', *Canadian Veterinary Journal*. Canadian Veterinary Medical Association, pp. 475–480. Available at: </pmc/articles/PMC548630/?report=abstract> (Accessed: 18 November 2020).
- Lépiz, M. L. *et al.* (2017) 'Maternal and fetal effects of dexmedetomidine infusion in pregnant ewes anesthetized with sevoflurane', *American Journal of Veterinary Research*. American Veterinary Medical Association, 78(11), pp. 1255–1263. doi: 10.2460/ajvr.78.11.1255.

- Mattos-Junior, E. *et al.* (2019) 'Clinical effects of epidurally administered dexmedetomidine with or without lidocaine in sheep', *Veterinary Record*. British Veterinary Association. doi: 10.1136/vr.105609.
- Moher, D. *et al.* (2009) 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement', *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, pp. 264–269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
- de Moura, R. S. *et al.* (2018) 'Sedative and cardiorespiratory effects of detomidine constant rate infusion in sheep', *Laboratory Animals*. SAGE Publications Ltd, 52(1), pp. 51–58. doi: 10.1177/0023677217714013.
- Raekallio, M. R., Honkavaara, J. M. and Vainio, O. M. (2010a) 'The effects of L-659,066, a peripheral  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, and verapamil on the cardiovascular influences of dexmedetomidine in conscious sheep', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(5), pp. 434–438. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01156.x.
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Samimi, A. S. *et al.* (2020) 'Comparative evaluation of sedative and clinical effects of dexmedetomidine and xylazine in dromedary calves (*Camelus dromedarius*)', *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Association of Veterinary Anaesthetists and American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia, 47(2), pp. 224–228. doi: 10.1016/j.vaa.2019.11.004.
- Sedighi, R. and Doherty, T. J. (2016) 'Field Sedation and Anesthesia of Ruminants', *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, pp. 553–570. doi: 10.1016/j.cvfa.2016.05.002.
- Shah, Z. *et al.* (2016) 'Physiologic and biochemical effects of electroacupuncture combined with intramuscular administration of dexmedetomidine to provide analgesia in goats', *American Journal of Veterinary Research*. American Veterinary Medical Association, 77(3), pp. 252–259. doi: 10.2460/ajvr.77.3.252.
- Sinclair, M. D. (2003) 'A review of the physiological effects of  $\alpha_2$ -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice', *Canadian Veterinary Journal*. Canadian Veterinary Medical Association, pp. 885–897. Available at: [/pmc/articles/PMC385445/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/161385445/) (Accessed: 26 November 2020).
- Singh, G. D. *et al.* (2013) 'Clinicophysiological and haemodynamic effects of fentanyl with xylazine, medetomidine and dexmedetomidine in isoflurane-anaesthetised water buffaloes (*Bubalus bubalis*)', *Journal of the South African Veterinary Association*. AOSIS (pty) Ltd, 84(1). doi: 10.4102/jsava.v84i1.67.
- Stegmann, G. F. (1999) 'Observations on some cardiopulmonary effects of midazolam, xylazine and a midazolam/ketamine combination in the goat', *Journal of the South African Veterinary Association*. AOSIS (pty) Ltd, 70(3), pp. 122–126. doi: 10.4102/jsava.v70i3.771.
- Uemura, K. *et al.* (2012) 'Maternal and preterm fetal sheep responses to dexmedetomidine', *International Journal of Obstetric Anesthesia*. Churchill Livingstone, 21(4), pp. 339–347. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.06.010.

**Capítulo 2:**

**Determinação da taxa de infusão mínima de dexmedetomidina em caprinos  
Moxotó**

**Trabalho a ser submetido à revista Small Ruminant Research**

## Capítulo 2 – Determinação da taxa de infusão mínima de dexmedetomidina em caprinos Moxotó

Erica Emerenciano Albuquerque<sup>a\*</sup>, Tallyson Medeiros Gomes<sup>b</sup>, Jardel de Azevedo Silva<sup>a</sup>, Ermano Lucena de Oliveira<sup>a</sup>, Samuel Monteiro Jorge<sup>a</sup>, Antônio Fernando Melo de Vaz<sup>c</sup>, Pedro Isidro da Nóbrega Neto<sup>c</sup>.

<sup>a</sup> Pós-graduando(a), Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande, Hospital Veterinário Universitário, Av Universitária, Santa Cecília – Patos PB Brasil, 58.708-110. \*Autor para correspondência: albuquerqueerica@yahoo.com.

<sup>b</sup> Graduando em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande.

<sup>c</sup> Professor, Doutor, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande.

### DESTAQUES

- Para se determinar a taxa mínima de infusão intravenosa de um fármaco é preciso antes definir o estímulo mínimo para elicitare uma resposta.
- Não se indica aplicar padrões de gatilho nociceptivo para avaliação de analgesia de uma espécie em outra.
- A intensidade média de estímulo elétrico necessária para elicitare reação dolorosa em caprinos Moxotó foi de 21,0 mA.
- A taxa mínima de infusão intravenosa de dexmedetomidina que aboliu a resposta ao estímulo nocivo foi de 2,1 µg/kg/h.

### RESUMO

A anestesia intravenosa total assume papel relevante em pequenos ruminantes, devido ao desenvolvimento de modelos experimentais ou pela valorização zootécnica à medida que cresce a demanda por procedimentos mais seguros em condições de campo. A infusão contínua é uma técnica de anestesia intravenosa que garante níveis plasmáticos mais estáveis e com planos anestésicos apropriados para procedimentos longos, evitando-se a administração dos anestésicos em *bolus*. Objetivou-se com esse trabalho determinar a taxa de infusão mínima de dexmedetomidina, um alfa 2-agonista adrenérgico, capaz de inibir a resposta ao estímulo nocivo em caprinos. Após determinar a intensidade mínima do estímulo elétrico capaz de provocar uma resposta voluntária em animais não sedados, foi possível obter a taxa de infusão de dexmedetomidina que aboliu essa resposta. A taxa mínima de infusão foi obtida pela média aritmética entre a maior taxa de infusão que não aboliu o movimento voluntário ao estímulo doloroso e aquela que aboliu este movimento, em cada animal, resultando em um valor médio de 2,1 µg/kg/h.

Palavras-chave: alfa 2-agonista adrenérgico, anestesia intravenosa, ruminantes.

## ABSTRACT

Total intravenous anesthesia has been playing a relevant role for use in small ruminants, due to the development of experimental models or zootechnical enhancement as the demand for safer procedures in field conditions grows. Continuous infusion is an intravenous anesthesia technique that ensures more stable plasma levels with appropriate anesthetic plans for long procedures, avoiding the administration of anesthetics in bolus. The objective of this work was to determine the minimum infusion rate of dexmedetomidine, an alpha 2-agonist adrenergic, capable of inhibiting the response to harmful stimulus in goats. After determining the minimum intensity of the electrical stimulus able to promote voluntary response in no sedated animals, it was possible to obtain the infusion rate of dexmedetomidine that abolished this response. The minimum infusion rate was obtained by the arithmetic mean between the highest infusion rate that did not abolish the voluntary movement to the painful stimulus and the one that abolished this movement in each animal, resulting in an average value of 2.1 µg/kg/h.

Keywords: alpha 2-adrenergic agonist, intravenous anesthesia, ruminants

### 1. Introdução

A anestesia intravenosa total (AIT) é definida como uma técnica anestésica que usa fármacos injetáveis pela via intravenosa, visando garantir uma anestesia equilibrada com hipnose, analgesia, amnésia e relaxamento muscular, com menos efeitos depressores, principalmente dos sistemas cardiovascular e respiratório, atribuídos ao uso de anestésicos inalatórios (Dewangan e Tiwari, 2013).

Em pequenos ruminantes, a anestesia geral adquire função importante devido à evolução de modelos experimentais e à valorização zootécnica das raças, inclusive aquelas bem adaptadas à região do semiárido nordestino e que assumem importância econômica e social para a região, demandando procedimentos mais seguros e com tempo anestésico maior (Vieitez *et al.*, 2017). Os agentes intravenosos mais frequentemente utilizados nesses animais são os benzodiazepínicos, os agonistas alfa-2 adrenérgicos, a cetamina e, em caráter mais experimental, o propofol e os opioides (Galatos, 2011).

Por possuir maior potência em ruminantes em relação às outras categorias, os alfa-2 agonistas são os agentes mais comumente utilizados, uma vez que conferem maior efetividade em relação à sedação e ao relaxamento muscular, além de promover boa analgesia visceral (Kästner, 2006). Os agentes agonistas alfa-2 adrenérgicos podem atuar tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, onde se ligam a receptores alfa-1 e alfa-2. Mais especificamente, os alfa-2

receptores ainda podem ser subdivididos em três subclasses:  $\alpha 2$ -A,  $\alpha 2$ -B e  $\alpha 2$ -C. Os receptores  $\alpha 2$ -A,  $\alpha 2$ -C são encontrados principalmente no sistema nervoso central – e, portanto, são responsáveis pela sedação, analgesia e efeitos simpatolíticos - enquanto o  $\alpha 2$ -B é encontrado com maior frequência periféricamente, em especial na musculatura lisa vascular (Giovannitti et al., 2015). Centralmente, os receptores alfa-2 modulam as vias que chegam ao corno dorsal da medula e promovem sedação.

A dexmedetomidina é um enantiômero ativo da medetomidina, extremamente seletivo, com relação de ligação  $\alpha 2$ : $\alpha 1$  de 1620:1. Não causa depressão respiratória, o que permite a ventilação espontânea quando usado em doses terapêuticas (Botero et al., 2011; Ramsay e Luterman, 2004), sendo uma alternativa aos procedimentos em que não é possível intubar e ventilar o paciente (Shukry e Kennedy, 2007).

Estudos avaliaram a dexmedetomidina como agente único na AIT para promover sedação sem alterações hemodinâmicas e ventilatórias em humanos (Ramsay e Luterman, 2004; Rich, 2005; Shukry e Kennedy, 2007). Botero et al. (2011) observaram que o uso desse alfa-2 agonista reduz as respostas hemodinâmicas à intubação, evita sialorreia e tem efeito ansiolítico semelhante ao midazolam. Outros autores identificaram que a dexmedetomidina pode ser utilizada como alternativa ao uso de opioides em pequenos animais e ruminantes (Lervik et al., 2012; Shah et al., 2016; Valverde e Skelding, 2019).

As características farmacológicas da dexmedetomidina tornam-na adequada para compor a anestesia intravenosa em ruminantes, principalmente em situações em que a anestesia inalatória é impraticável (Kästner, 2006). Contudo, informações sobre protocolos de AIT com avaliação do potencial de sedação desse agonista alfa-2 adrenérgico ainda são escassos em caprinos. Alguns autores pesquisaram os efeitos da dexmedetomidina em caprinos (Kumar et al., 2014; Kutter et al., 2006; Lawrence et al., 1997) mas apenas no trabalho de Kästner et al., (2007) utilizou-se a infusão contínua. Os autores utilizaram uma taxa de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  sem *bolus* prévio em caprinos e ovinos anestesiados com sevoflurano e demonstraram que essa dose não induziu a depressão respiratória, mas promoveu redução do débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arterial média, contudo foram efeitos considerados de curto prazo em caprinos.

Percebe-se assim a importância de determinar a taxa mínima de infusão de dexmedetomidina em caprinos, sem associação com outros fármacos, a fim de se obter sedação adequada sem causar depressão respiratória nem efeitos adversos pós-anestésicos, ao mesmo tempo em que evita o uso de opioide.

## 2. Material e métodos

### 2.2 Animais

O experimento foi executado no Hospital Veterinário Universitário Prof. Ivon Macêdo Tabosa - Universidade Federal de Campina Grande - Campus de Patos – PB, após a aprovação do projeto pela Comissão de Ética no Uso de Animais Institucional (protocolo nº 018/2020). Foram utilizados 10 caprinos da raça Moxotó, machos, hípidos, com idade média de  $17 \pm 4$  meses e peso médio de  $18 \pm 3$  kg, oriundos da Fazenda Experimental da UFCG. Os animais passaram por um período de 15 dias de adaptação. Os caprinos permaneceram sob regime intensivo de manejo e em cada baia alojaram-se dois animais, os quais foram alimentados com feno de capim Tifton (*Cynodon spp.*), e concentrado composto por farelos de trigo (50%) e milho (50%) (200 g por animal por dia) e água *ad libitum*.

Uma avaliação clínica (Radostits et al. 2000) e laboratorial (hemograma, glicemia em jejum e dosagens de AST, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) foram realizadas para a confirmação de higidez dos animais. Os animais foram vermifugados com cloridrato de levamisol 5%<sup>1</sup> no primeiro dia de adaptação. Somente participaram desse estudo animais hípidos e classificados como ASA I, segundo a American Society of Anesthesiologists (Portier e Ida, 2018).

### 2.3 Determinação da intensidade gatilho do estímulo elétrico

Para determinar a taxa mínima de infusão de dexmedetominia capaz de abolir a resposta ao estímulo elétrico, foi necessário inicialmente determinar qual a intensidade de estímulo elétrico mínimo necessário para provocar uma resposta em animais não sedados. Para isso, cada animal foi contido em decúbito lateral direito sobre uma mesa forrada com colchão térmico e em seguida duas agulhas conectadas a um estimulador elétrico<sup>2</sup> foram posicionadas no espaço subcutâneo na região do flanco esquerdo do animal. O estímulo foi realizado com a frequência de 50 Hz, velocidade de 200 ms e a intensidade inicial de 10,0 mA (Silva et al., 2017; Ekhtiari e Parhizgar, 2010). A resposta ao estímulo nocivo foi considerada positiva quando observados movimentos bruscos da cabeça, panículo, tronco, membro ou vocalização, de acordo com Silva et al. (2017) e Ndawana et al. (2015). Tremores e mudança no padrão respiratório foram desconsiderados. A intensidade dos estímulos elétricos foi acrescida em 5,0 mA e os mesmos aplicados com intervalos de 1 minuto (Silva et al., 2017) entre eles, caso o animal não apresentasse resposta ao estímulo inicial. Quando houve uma resposta positiva já ao estímulo inicial (10,0 mA) a intensidade foi reduzida na mesma proporção até que a resposta tivesse

---

<sup>1</sup> Ripercol – Zoetis, Campinas – SP, Brasil

<sup>2</sup> Eletroestimulador MT-10 – Medcir Medical Cirúrgica Ltda., São Paulo-SP, Brasil.



cessado. Para cada animal, a intensidade do estímulo elétrico (em mA) que promoveu gatilho para a resposta à dor foi obtida pelo valor de intensidade mínima à qual o animal reagiu. A intensidade média do estímulo elétrico necessária para desencadear reação dolorosa, considerando todos os animais do experimento, foi de 21,0 mA.

#### **2.4 Determinação da taxa mínima de infusão contínua de dexmedetomidina**

Na fase seguinte, sete dias após a manipulação para a determinação da intensidade gatilho do estímulo elétrico, cada animal foi contido em decúbito lateral direito sobre uma mesa forrada com colchão térmico. Implantou-se um cateter 20G na veia jugular externa esquerda e, através deste, iniciou-se a administração de dexmedetomidina<sup>3</sup>, na taxa de 2 µg/kg/h, empregando-se uma bomba de infusão<sup>4</sup>. Ato contínuo, duas agulhas conectadas ao estimulador elétrico foram posicionadas no espaço subcutâneo na região do flanco esquerdo do animal. Após 20 minutos de infusão, o estímulo elétrico foi efetuado com frequência de 50 Hz, velocidade de 200 ms e intensidade de 21,0 mA. A resposta ao estímulo nocivo foi considerada positiva quando observou-se movimentos bruscos da cabeça, panículo, tronco, membro ou vocalização, de acordo com Silva et al. (2017) e Ndawana et al. (2015). Tremores e mudança no padrão respiratório foram desconsiderados. Quando na presença de resposta positiva a taxa de infusão era acrescida em 0,1 µg/kg/h e, após 30 minutos, novo estímulo era aplicado. Este procedimento foi repetido até que a resposta ao estímulo fosse abolida. Caso não houvesse movimento voluntário com a taxa inicial, o procedimento era realizado reduzindo-se a taxa de infusão em 0,1 µg/kg/h a cada 30 minutos, até que a resposta ao estímulo fosse positiva. A taxa mínima de infusão para cada animal foi obtida pela média aritmética entre a maior taxa de infusão ( $Tx_{máx}$ ) que não aboliu o movimento voluntário ao estímulo doloroso e aquela que aboliu este movimento ( $Tx_{min}$ ). Após a determinação da taxa mínima de infusão em cada animal ( $Tx_{min\ ind}$ ) (Equação 1), obteve-se a média da taxa mínima de infusão ( $Tx_{med\ min}$ ), para o grupo de caprinos (Equação 2).

$$Tx_{min\ ind} = (tx_{máx} + tx_{min})/2 \quad (\text{Equação 1})$$

$$Tx_{med\ min} = (\sum tx_{min\ ind})/10 \quad (\text{Equação 2})$$

<sup>3</sup> Dexdomitor – Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda., São-Paulo – SP, Brasil.

<sup>4</sup> Bomba de seringa SK 500I – Mindray do Brasil Ltda., São-Paulo – SP, Brasil.

### 3. Resultados e discussão

A determinação do protocolo anestésico em pequenos ruminantes deve levar em consideração a praticidade para a sua utilização, assim a escolha da dexmedetomidina para se determinar a taxa mínima de infusão contínua no presente estudo, deve-se à estabilidade cardiorrespiratória conferida por esse agente, além da possibilidade de usá-la como agente único para sedação em condições de campo (Kästner et al., 2007).

A taxa mínima de infusão de um fármaco anestésico/analgésico é aquela capaz de abolir a resposta do paciente a um determinado estímulo doloroso. O estímulo elétrico percutâneo é um método frequentemente utilizado como forma de avaliação de dor aguda em ensaios clínicos em humanos (Ekhtiari e Parhizgar, 2010; Neziri et al., 2011); equinos (Luna et al., 2015; Bernal et al., 2020); caprinos (Silva et al., 2017); ovinos (Ludbrook et al., 1995) e felinos (Millette et al., 2008). Contudo, deve-se atentar ao fato que antes de se aplicar determinada intensidade é preciso definir o limiar nociceptivo do estímulo elétrico para cada espécie e mais precisamente para diferentes raças (Parhizgar, 2011). Dessa forma, foi necessário, *a priori*, definir a intensidade gatilho do estímulo elétrico para eliciar uma resposta voluntária em caprinos da raça Moxotó não sedados. Esse procedimento foi realizado considerando que intensidades de estímulo previamente utilizadas em outros experimentos em caprinos como em Silva et al., (2017) ou em ovinos por Ludbrook et al., (1995) poderiam não apresentar-se adequadas para os indivíduos selecionados para este ensaio, uma vez que características da espécie, da raça, idade e manejo são capazes de torná-los mais ou menos sensíveis (Deng et al., 2018; Frahm et al., 2020).

A intensidade média de estímulo elétrico que promoveu o gatilho nociceptivo em caprinos da raça Moxotó não sedados foi de  $21,0 \pm 6,0$  mA, sendo que em sete animais a intensidade que desencadeou resposta positiva foi 20,0 mA, em um animal foi 10,0 mA e em dois animais, 30,0 mA. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Silva et al (2017), em cujo ensaio clínico seis animais não sedados responderam à intensidade de 10,0 mA, enquanto seis responderam à de 20,0 mA. Contudo, em ovinos a intensidade gatilho determinada por Ludbrook et al (1995) variou de 4,98 a 5,44 mA, dependendo da velocidade que o estímulo era aplicado. Esses resultados sugerem que mesmo entre pequenos ruminantes, a espécie representa influência importante quando se trata de avaliação de resposta ao estímulo nocivo. Dessa forma, não se indica aplicar padrões de gatilho nociceptivo para avaliação de analgesia de uma espécie em outra.

No presente estudo, a taxa inicial da infusão contínua de dexmedetomidina ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) baseou-se no trabalho desenvolvido por Kästner et al (2007) em caprinos e ovinos. Essa taxa inicial

também se enquadra nos intervalos terapêuticos de infusão contínua descritos na literatura para cães, gatos e equinos (Escobar et al., 2012; Risberg et al., 2014; Gozalo-Marcilla et al., 2018; Akashi et al., 2020). Optou-se também por não realizar *bolus* de dexmedetomidina previamente à sua infusão contínua, pois o mesmo poderia induzir distúrbios respiratórios severos com desequilíbrio da relação ventilação/perfusão pulmonar e da saturação arterial de oxigênio (Kutter et al., 2006), além de predispor o efeito vasopressor (Kästner et al., 2007).

A taxa mínima de infusão que aboliu o reflexo ao estímulo nocivo variou de 1,9  $\mu\text{g/kg/h}$  a 2,5  $\mu\text{g/kg/h}$ , sendo 1,9  $\mu\text{g/kg/h}$  em três animais, 2,1  $\mu\text{g/kg/h}$  em cinco animais e 2,5  $\mu\text{g/kg/h}$  em dois animais. A média obtida foi de 2,1  $\mu\text{g/kg/h} \pm 0,2 \mu\text{g/kg/h}$ , muito próxima à taxa aplicada no estudo de Kästner et al. (2007), no qual a taxa de 2  $\mu\text{g/kg/h}$  sem *bolus* prévio em caprinos anestesiados com isoflurano foi capaz de garantir estabilidade respiratória e predominância de efeito central, resultando em bradicardia. Contudo efeitos sedativos e analgésicos dessa taxa de infusão não foram avaliados, uma vez que os animais estavam sob ação do anestésico inalatório. Considerando-se as particularidades entre espécies, ainda são escassas pesquisas envolvendo caprinos que avaliem efeitos analgésicos e sedativos da infusão contínua de dexmedetomidina em procedimentos que curse em estímulo doloroso.

Embora no presente estudo não se tenha analisado a farmacocinética, determinou-se a taxa mínima de infusão contínua de dexmedetomidina que produziu analgesia, quando administrada isoladamente. Entende-se que a infusão contínua empregando a menor dose necessária, sem *bolus* prévio, traz menores impactos cardiorrespiratórios. Contudo, vale considerar que a determinação dessa taxa de infusão foi realizada sem a associação com outros agentes anestésicos ou analgésicos que possibilitem uma redução da dose de dexmedetomidina necessária para causar analgesia. Sabe-se que o efeito analgésico dos agonistas alfa-2 adrenérgicos isoladamente não é adequado para toda qualidade de procedimento invasivo, portanto a associação desse agente com outros fármacos analgésicos é mandatória a fim de garantir um protocolo balanceado, principalmente quando é possível fazer uso dos anestésicos locais.

#### **4. Conclusão**

A infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1  $\mu\text{g/kg/h}$ , sem *bolus* prévio, é capaz de abolir a resposta voluntária ao estímulo elétrico considerado gatilho em caprinos não sedados.

## 5. Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## 6. Agradecimentos

Os autores agradecem à Fazenda NUPEÁRIDO da UFCG por ter cedido os animais para a execução do experimento, ao Hospital Veterinário Universitário Prof. Ivon Macêdo Tabosa - Universidade Federal de Campina Grande - Campus de Patos – PB e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da UFCG por liberar o local para a realização do ensaio clínico.

## 7. Referências

- Akashi, N., Murahata, Y., Kishida, H., Hikasa, Y., Azuma, K., Imagawa, T., 2020. Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanil and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 47, 490–498. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.04.002>
- Bernal, S.D., Studer, N., Thormann, W., Spadavecchia, C., Levionnois, O., 2020. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling of the antinociceptive effect of a romifidine infusion in standing horses. *Vet. Anaesth. Analg.* 47, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.06.010>
- Botero, A.G., Rodríguez, L., Pérez, A.S., Saavedra, A.V., 2011. uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA) use of Dexmedetomidine in total Intravenous Anesthesia (tIvA). *Rev. Colomb. Anestesiol.* Noviembre 39, 514–526. <https://doi.org/10.5554/rca.v39i4.70>
- Dewangan, R., Tiwari, S.K. Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) in Veterinary Practice. 2016. *Int. J. Sci. Res.*, 5, (4),. <https://www.ijsr.net/archive/v5i4/NOV162864.pdf>.
- Deng, X., Wang, D., Wang, S., Wang, H., Zhou, H., 2018. Identification of key genes and pathways involved in response to pain in goat and sheep by transcriptome sequencing. *Biol. Res.* 51, 25. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0174-7>
- Ekhtiari, H., Parhizgar, S.-E., 2010. A Review on Experimental Assessments of Pain Threshold in Healthy Human Subjects, *Basic and Clinical Neuroscience. Basic and Clinical Neuroscience.*
- Escobar, A., Pypendop, B.H., Siao, K.T., Stanley, S.D., Ilkiw, J.E., 2012. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered intravenously in isofluraneanesthetized cats. *Am. J. Vet. Res.* 73, 285–289. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.2.285>
- Frahm, S., Di Giminiani, P., Stanitznig, A., Schoiswohl, J., Krametter-Frötscher, R., Wittek, T., Waiblinger, S., 2020. Nociceptive threshold of calves and goat kids undergoing injection of clove oil or isoeugenol for disbudding. *Animals* 10, 1–14. <https://doi.org/10.3390/ani10071228>
- Galatos, A.D., 2011. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.* <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.007>

- Giovannitti, J.A., Thoms, S.M., Crawford, J.J., 2015. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth. Prog.* 62, 31–38. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>
- Gozalo-Marcilla, M., Gasthuys, F., Luna, S.P.L., Schauvliege, S., 2018. Is there a place for dexmedetomidine in equine anaesthesia and analgesia? A systematic review (2005–2017). *J. Vet. Pharmacol. Ther.* <https://doi.org/10.1111/jvp.12474>
- Kästner, S.B.R., 2006. A2-agonists in sheep: a review. *Vet. Anaesth. Analg.* 33, 79–96. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00243.x>
- Kästner, S.B.R., Boller, J., Kutter, A.P.N., Pakarinen, S.M., Ramela, M.P., Huhtinen, M.K., 2007. Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane. *Small Rumin. Res.* 71, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.05.001>
- Kumar, R., Kinjavdekar, P., Amarpal, Aithal, H.P., Pawde, A.M., Kumar, A., Singh, J., Khattri, S., Madhu, D.N., 2014. Clinicophysiological, haematobiochemical and haemodynamic effect of propofol and ketamine with dexmedetomidine in urolithic goats. *Vet. World* 7, 566–573. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2014.566-573>
- Kutter, A.P.N., Kästner, S.B.R., Bettschart-Wolfensberger, R., Huhtinen, M., 2006. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane. *Vet. Rec.* 159, 624–629. <https://doi.org/10.1136/vr.159.19.624>
- Lawrence, C.J., Prinzen, F.W., De Lange, S., 1997. Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anesthetized goat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 41, 830–836. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04796.x>
- Lervik, A., Haga, H.A., Ranheim, B., Spadavecchia, C., 2012. The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 39, 414–425. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00713.x>
- Ludbrook, G., Grant, C., Upton, R., Penhall, C., 1995. A method for frequent measurement of sedation and analgesia in sheep using the response to a ramped electrical stimulus. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 33, 17–22. [https://doi.org/10.1016/1056-8719\(94\)00051-5](https://doi.org/10.1016/1056-8719(94)00051-5)
- Luna, S.P.L., Lopes, C., Rosa, A.C., Oliveira, F.A., Crosignani, N., Taylor, P.M., Pantoja, J.C., 2015. Validation of mechanical, electrical and thermal nociceptive stimulation methods in horses. *Equine Vet. J.* 47, 609–614. <https://doi.org/10.1111/evj.12332>
- Millette, V.M., Steagall, P.V.M., Duke-Novakovski, T., Livingston, A.J., 2008. Effects of meperidine or saline on thermal, mechanical and electrical nociceptive thresholds in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 35, 543–547. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00419.x>
- Ndawana, P.S., Dzikitani, B.T., Zeiler, G., Dzikitani, L.N., 2015. Determination of the minimum infusion rate (MIR) of alfaxalone required to prevent purposeful movement of the extremities in response to a standardised noxious stimulus in goats. *Vet. Anaesth. Analg.* 42, 65–71. <https://doi.org/10.1111/vaa.12162>
- Neziri, A.Y., Curatolo, M., Nüesch, E., Scaramozzino, P., Andersen, O.K., Arendt-Nielsen, L., Jüni, P., 2011. Factor analysis of responses to thermal, electrical, and mechanical painful stimuli supports the importance of multi-modal pain assessment. *Pain* 152, 1146–

1155. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.047>
- Portier, K., Ida, K.K., 2018. The ASA physical status classification: What is the evidence for recommending its use in veterinary anesthesia?-A systematic review. *Front. Vet. Sci.* <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00204>
- Ramsay, M.A.E., Luterman, D.L., 2004. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 101, 787–790. <https://doi.org/10.1097/00000542-200409000-00028>
- Radostits, O.M., Mayhew I.G., Houston, M.D., 2000. *Veterinary Clinical Examination and Diagnosis*, second ed. Saunders Ltd, Philadelphia.
- Rich, J.M., 2005. Dexmedetomidine as a sole sedating agent with local anesthesia in a high-risk patient for axillofemoral bypass graft: A case report. *AANA J.* 73, 357–360.
- Risberg, A., Spadavecchia, C., Ranheim, B., Krøntveit, R., Haga, H.A., 2014. Antinociceptive effects of three escalating dexmedetomidine and lignocaine constant rate infusions in conscious horses. *Vet. J.* 202, 489–497. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.007>
- Shah, Z., Hu, M.L., Qiu, Z.Y., Zhou, F.Y., Zeng, J., Wan, J., Wang, S.W., Zhang, W., Ding, M.X., 2016. Physiologic and biochemical effects of electroacupuncture combined with intramuscular administration of dexmedetomidine to provide analgesia in goats. *Am. J. Vet. Res.* 77, 252–259. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.3.252>
- Shukry, M., Kennedy, K., 2007. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Pediatr. Anesth.* 17, 581–583. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02171.x>
- Silva, P.D.S., Fantinato-Neto, P., Silva, A.N.E., Junior, E.H.B., Carregaro, A.B., 2017. Thoracolumbar epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine with or without methadone in goats. *Ir. Vet. J.* 70, 15. <https://doi.org/10.1186/s13620-017-0093-x>
- Valverde, A., Skelding, A.M., 2019. Alternatives to Opioid Analgesia in Small Animal Anesthesia: Alpha-2 Agonists. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.010>
- Vieitez, V., Álvarez Gómez de Segura, I., López Rámis, V., Santella, M., Ezquerro, L.J., 2017. Total intravenous anaesthesia in a goat undergoing craniectomy. *BMC Vet. Res.* 13. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1205-2>

**Capítulo 3: Aspectos cardiovasculares, hematobioquímicos, sedativos e analgésicos da dexmedetomidina, administrada em infusão intravenosa contínua, em caprinos**

**Trabalho a ser submetido à revista *Laboratory Animals***

### **Capítulo 3 – Aspectos cardiovasculares, hematobioquímico, sedativos e analgésicos da dexmedetomidina, administrada em infusão intravenosa contínua, em caprinos**

Erica Emerenciano Albuquerque<sup>a\*</sup>, Tallyson Medeiros Gomes<sup>b</sup>, Jardel de Azevedo Silva<sup>a</sup>, Ermano Lucena de Oliveira<sup>a</sup>, Francisco Charles dos Santos<sup>a</sup>, Samuel Monteiro Jorge<sup>a</sup>, Antônio Fernando Melo de Vaz<sup>c</sup>, Pedro Isidro da Nóbrega Neto<sup>d</sup>.

<sup>a</sup> Pós-graduanda(o) do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande. \*Autor para correspondência: albuquerqueerica@yahoo.com.

<sup>b</sup> Graduando em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Campina Grande.

<sup>c</sup> Professor adjunto, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande.

<sup>d</sup> Professor titular, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande.

## **RESUMO**

A espécie caprina destaca-se pela valorização zootécnica de algumas raças e como modelo experimental. Protocolos anestésicos mais ajustados para a espécie devem ser avaliados, para tornar o procedimento mais eficiente para o paciente. A dexmedetomidina é um agente agonista alfa 2-adrenérgico extremamente específico, com propriedades sedativa, analgésica e miiorrelaxante, ainda pouco avaliada em caprinos. Objetivou-se avaliar os impactos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina sobre os parâmetros fisiológicos, eletrocardiográficos, hemogasométricos, bioquímicos e hematológicos, além da sedação e analgesia, em caprinos, sem *bolus* prévio e não suplementados com oxigênio. Foi realizada a infusão contínua intravenosa de dexmedetomidina em 10 caprinos na taxa de 2,1 µg/kg/h. Frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM, respectivamente), temperatura retal (TR), saturação parcial de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), motilidade ruminal (MR) e escores de sedação, relaxamento muscular e analgesia foram obtidos imediatamente antes de iniciar a infusão e 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após o início da infusão (M0, M10, M20, M30, M45, M60 e M90 respectivamente) e 10, 20 e 30 minutos após o fim da infusão (P10, P20, P30, respectivamente). As amostras para avaliação hemogasométrica e bioquímica foram coletadas em M0, M10, M30, M60, M90, P10 e P30 e as para avaliação hematológica em M0, M90 e P30. As variáveis eletrocardiográficas foram registradas em M0, M30, M60, M90 e P30. Houve redução significativa da FC, PAD, TR, *f*, SpO<sub>2</sub>, número de hemácias, hematócrito e hemoglobina e elevação do pH, glicose e duração do complexo QRS e QT. Apenas a redução da FC apresentou significância clínica, mas sem repercussão nos demais parâmetros. O início da sedação e analgesia foi observado a partir



do M10, mas só foi significativamente diferente de M0 a partir do M30, e o relaxamento muscular foi mais intenso no M45. Os níveis de sedação, analgesia e miorelaxamento obtidos foram satisfatórios, embora com período de latência prolongado. Não houve relevância clínica nas alterações da  $f$ , PA, TR, SpO<sub>2</sub>, MR, nem das variáveis hematológicas e bioquímicas avaliadas. A bradicardia observada implica contraindicação em paciente não hígido, principalmente aquele com comprometimento hemodinâmico.

Palavras-chave: agonista alfa-2 adrenérgico; anestesia; ruminante

### ABSTRACT

The goat species have stood out for the zootechnical appreciation of some breeds and as an experimental model. Anesthetic protocols more adjusted for this species should be evaluated to make the procedure more efficient for the patient. Dexmedetomidine is an extremely specific alpha 2-adrenergic agonist agent with sedative, analgesic and myorelaxant properties, still poorly evaluated in goats. The objective of this study was to evaluate the impacts of continuous intravenous infusion of dexmedetomidine on physiological, electrocardiographic, hemogasometric, biochemical and hematological parameters, in addition to sedation and analgesia, in goats, without prior bolus and not supplemented with oxygen. Continuous intravenous infusion of dexmedetomidine was performed in 10 goats at the rate of 2.1 µg/kg/h. Heart rate (HR), respiratory rate ( $f$ ), systolic, diastolic and mean arterial pressure (SAP, DAP, MAP, respectively), rectal temperature (RT), partial oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>), ruminal motility (RM), sedation scores, muscle relaxation and analgesia were obtained immediately before the infusion and 10, 20, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes after the beginning of the infusion (M0, M10, M20, M30, M45, M60 and M90, respectively) and 10, 20 and 30 minutes after the end of the infusion (P10, P20, P30, respectively). Samples for hemogasometric and biochemical evaluation were collected in M0, M10, M30, M60, M90, P10 and P30 and those for hematological evaluation in M0, M90 and P30. The electrocardiographic variables were recorded in M0, M30, M60, M90 and P30. There was a significant reduction in HR, DAP, RT,  $f$ , SpO<sub>2</sub>, red blood cells, hematocrit and hemoglobin, and a significant increase in pH, glucose and QRT complex and QT segment. Only the reduction of HR presented clinical significance, but without repercussion in the other parameters. The onset of sedation and analgesia was observed since M10, but was only significantly different of M0 from M30, and muscle relaxation was more intense in M45. The levels of sedation, analgesia and myorelaxation obtained were satisfactory, although with prolonged latency period. There was no clinical

relevance in the changes of  $f$ , DAP, RT, SpO<sub>2</sub>, RM, nor of the hematological and biochemical variables evaluated. The bradycardia observed suggests contraindication in a non-healthy patient, especially those with hemodynamic instability.

Key-words: alpha-2 adrenergic agonist; anesthesia; ruminant.

## 1. Introdução

Os procedimentos cirúrgicos realizados em caprinos assumem complexidade cada vez maior devido à evolução de modelos experimentais empregando a espécie e à sua popularidade como animais de companhia, além da valorização zootécnica das raças. Dessa forma, os protocolos de anestesia geral precisam ser ajustados para que sejam eficientes de forma que se adequem não só à intervenção, mas à espécie e ao local onde o procedimento seja realizado, garantindo assim maior segurança à equipe e ao paciente (1).

Na prática anestésica não há um fármaco ideal que, isoladamente, garanta analgesia, hipnose, relaxamento muscular e amnésia. Essas propriedades são obtidas ao se adotar a anestesia balanceada, que associa diferentes grupos farmacológicos em um mesmo protocolo anestésico. A escolha dos fármacos dependerá do seu perfil farmacológico e do tipo e duração do procedimento. Contudo, informações sobre eficácia de fármacos anestésicos em caprinos ainda são escassas, sendo a xilazina, os benzodiazepínicos e a cetamina os agentes intravenosos mais comumente utilizados na rotina anestésica em condição de campo (2).

Os agentes agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos são os que possuem maior potência em ruminantes, com propriedades sedativas, relaxante muscular e analgésicas. A dexmedetomidina, por sua vez, é o enantiômero ativo da medetomidina, extremamente seletivo, com relação de ligação  $\alpha$ 2: $\alpha$ 1 de 1620:1. Podem se ligar periféricamente na musculatura lisa vascular e também em receptores pré-sinápticos inibindo a liberação de noradrenalina, ou nas ilhotas pancreáticas inibindo a liberação da insulina. Centralmente, promove analgesia, relaxamento muscular e sedação (3).

Por induzir menores depressão respiratória e alteração hemodinâmica que os outros agentes agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos; conferir analgesia visceral e apresentar perfil farmacológico adequado à infusão intravenosa contínua (4), a dexmedetomidina surge como uma alternativa ao protocolo de anestesia geral balanceada ao reduzir o requerimento dos anestésicos gerais ou até mesmo como agente único em infusão contínua associado à anestesia locorreional em caprinos. Contudo, considerando ainda a pouca frequência da realização de protocolos de anestesia geral nessa espécie, necessita-se de informações acerca da eficácia e segurança da dexmedetomidina para esses pacientes (1,2).

Desta forma, buscou-se avaliar os impactos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina sobre os parâmetros fisiológicos, eletrocardiográficos, hemogasométricos, bioquímicos e hematológicos, além da sedação e analgesia obtidas, em caprinos, sem *bolus* prévio e não suplementados com oxigênio.

## 2. Material e métodos

### 2.1 Animais

O experimento foi executado no Hospital Veterinário Universitário Prof. Ivon Macêdo Tabosa - Universidade Federal de Campina Grande - Campus de Patos – PB, após a aprovação do projeto pela Comissão de Ética no Uso de Animais Institucional (protocolo nº 018/2020). Foram utilizados 10 caprinos da raça Moxotó, machos, hígdos, com idade média de  $17 \pm 4$  meses e peso médio de  $18 \pm 3$  kg, oriundos da Fazenda Experimental da UFCG. Os animais passaram por um período de 15 dias de adaptação. Os caprinos permaneceram sob regime intensivo de manejo e em cada baia alojaram-se dois animais, os quais foram alimentados com feno de capim Tifton (*Cynodon spp.*), e concentrado composto por farelos de trigo (50%) e milho (50%) (200 g por animal por dia) e água *ad libitum*.

Uma avaliação clínica e laboratorial (hemograma, glicemia em jejum e dosagens de AST, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) foram realizadas para a confirmação de hígidez dos animais. Os animais foram vermifugados com cloridrato de levamisol 5%<sup>5</sup> no primeiro dia de adaptação. Somente foram incluídos no estudo animais hígdos e classificados como ASA I, segundo a American Society of Anesthesiologists (5).

### 2.2 Determinação da taxa mínima de infusão contínua de dexmedetomidina

Segundo os autores (Dados não publicados) foi determinada a taxa mínima de infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina<sup>6</sup> que, sem *bolus* prévio, foi capaz de abolir a resposta voluntária ao estímulo elétrico considerado gatilho em caprinos não sedados. Utilizando-se a intensidade gatilho individual, determinou-se a taxa de infusão intravenosa contínua à qual o animal reagia ao estímulo e aquela à qual o animal não reagia ao mesmo. A média entre essas duas taxas de infusão foi a taxa mínima individual. A taxa de infusão intravenosa contínua mínima da dexmedetomidina em caprinos Moxotó foi obtida a partir da média das taxas individuais, o qual resultou em uma média de  $2,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .

---

<sup>5</sup> Ripercol – Zoetis, Campinas – SP, Brasil

<sup>6</sup> Dexdomitor – Zoetis, Campinas – SP, Brasil

### 2.3 Parâmetros fisiológicos, eletrocardiográficos, sedativos, analgésicos, hemogasométricos, hematológicos e bioquímicos.

Antes do procedimento anestésico, os caprinos foram submetidos a um jejum alimentar de 24 horas e hídrico de 12 horas. No dia do experimento, cada animal foi pesado e levado ao Laboratório de Anestesiologia Experimental do HVU/UFCG onde, após a mensuração de todos os parâmetros a serem avaliados, foram implantados um cateter 22G na veia safena, para aplicação da dexmedetomidina, um 20G na veia jugular externa, para a colheita de amostras de sangue venoso e outro, 24G, na artéria auricular média esquerda, para aferição da pressão arterial média e colheita de amostras de sangue arterial. Os animais foram mantidos em decúbito lateral direito sobre uma mesa forrada com colchão.

Após a mensuração e avaliação dos parâmetros basais e colheita das amostras sanguíneas, iniciou-se a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na taxa de 2,1 µg/kg/h, durante 90 minutos.

Os parâmetros frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial (PA), temperatura retal (TR), saturação parcial de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), motilidade ruminal (MR), avaliação de sedação, relaxamento muscular e analgesia foram obtidos imediatamente antes de iniciar a infusão de dexmedetomidina e 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após o início da infusão (M0, M10, M20, M30, M45, M60, M75 e M90, respectivamente) e 10, 20 e 30 minutos após o término desta (P10, P20, P30, respectivamente). As amostras para avaliação hemogasométrica foram colhidas em M0, M10, M30, M60, M90, P10 e P30), para avaliação hematológica em M0, M90 e P30 e para avaliação bioquímica em M0, M10, M30, e M90 e P30. As variáveis eletrocardiográficas foram registradas em M0, M30, M60, M90 e P30.

A TR foi aferida, em graus Celsius (°C), empregando um termômetro clínico digital<sup>7</sup>, introduzido no reto do animal e mantido em contato com a mucosa retal durante dois minutos. A *f* foi mensurada contando-se os movimentos do gradil costal durante um minuto (mpm). A eletrocardiografia (ECG) foi avaliada com o emprego de eletrocardiógrafo computadorizado<sup>8</sup>, em derivação DII, com os eletrodos tipo jacaré colocados nas pregas cutâneas, caudalmente às articulações úmero-rádio-ulnar e cranialmente a articulação femoro-tibio-patelar, de ambos os lados. Foram mensuradas as durações, em milissegundos (ms), da onda P (Pms), do intervalo PR (PRms), do complexo QRS (QRSms), do intervalo QT (QTms) e da onda T (Tms), e as amplitudes, em milivolts (mV), das ondas P (PmV), R(mV) e T (TmV). Além disso, mensurou-se o intervalo entre duas ondas R (intervalo RR), a partir do qual foi calculada a FC em

<sup>7</sup> Termômetro Clínico Digital TH186 - G-Tech, São Paulo-SP, Brasil.

<sup>8</sup> In Cardio Agile - In pulse Animal Health, Florianópolis-SC, Brasil.

batimentos por minuto (bpm). As pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) foram mensuradas, em milímetros de mercúrio (mmHg), a partir da conexão do monitor multiparamétrico<sup>9</sup> à artéria auricular média previamente cateterizada. A SpO<sub>2</sub> foi mensurada, em percentual (%), através do oxímetro de pulso do monitor multiparamétrico<sup>3</sup> cujo sensor foi posicionado no prepúcio. A MR foi determinada auscultando-se o flanco esquerdo com estetoscópio durante dois minutos e atribuindo-se 0,5 ponto ao movimento incompleto e 1 ao movimento completo, de acordo com (6).

Para a realização da hemogasometria arterial as amostras de sangue arterial (0,5 mL) foram colhidas anaerobicamente através do cateter previamente inserido na artéria auricular média. O sangue retido no interior do cateter era descartado antes de se obter a amostra, colhida em seringa de insulina previamente heparinizada. O sangue foi processado imediatamente e analisado em analisador automático<sup>10</sup> de gases sanguíneos. Os valores dos gases foram corrigidos para a hemoglobina e temperatura corporal, anotada no momento da colheita da amostra. Foram mensurados o potencial hidrogeniônico (pH), a pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>, em mmHg), a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>, em mmHg), a concentração de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, em mmol/L), o excesso/déficit de base (EB, em mmol/L) e o dióxido de carbono total (TCO<sub>2</sub>, em mmol/L).

Para a avaliação hematológica e bioquímica foram colhidos dois mililitros de sangue da veia jugular em seringas contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) para realização de hemograma, onde foram obtidos os resultados de número total de hemácias, hematócrito, hemoglobina, número total de leucócitos e de plaquetas, todos empregando-se a análise manual. O plasma obtido após centrifugação a 3.000 rotações por minuto (RPM) por cinco minutos foi utilizado na determinação dos níveis plasmáticos de aspartato aminotransferase (AST), glicose e creatinina, através de método cinético colorimétrico de ponto final em analisador bioquímico automatizado<sup>11</sup>.

## 2.4 Índices anestésicos

O escore de sedação foi obtido de acordo com a escala que atribuiu escore 0 quando o animal se encontrava acordado e difícil de conter; escore 1 (sedação leve) quando se observou tentativas de levantar a cabeça, mover membros, com a boca fechada e os olhos abertos; escore 2 (sedação moderada) nos casos em que o animal se apresentava relaxado na mesa, pouco

---

<sup>9</sup> RM 1000 Vet com módulo PI – RZvet Equipamentos Veterinários, São Paulo-SP, Brasil.

<sup>10</sup> Analisador de pH e gases sanguíneos AGS 22 digital - Drake, São José do Rio Preto- SP, Brasil.

<sup>11</sup> Cobas C111 - Roche, Basel, Suíça

movimento de membros, com a boca fechada e os olhos abertos; e escore 3 (sedação intensa) quando houve relaxamento, sem movimentos dos membros, com o pescoço estendido e os olhos fechados (7).

O miorrelaxamento foi avaliado a partir do grau de rigidez extensora e resistência dos membros à manipulação e pelo tono muscular a partir de uma escala que classifica este parâmetro em: excelente (escore 2), quando se evidenciou total flacidez muscular; bom (escore 1), quando houve moderada manutenção do tono muscular com ou sem tremores; e ruim (escore 0), caso o animal apresentasse tremores e rigidez, estado de catalepsia ou movimentação intensa (8).

A avaliação da analgesia foi realizada a partir da reação do animal ao estímulo doloroso gerado pelo pinçamento cutâneo na região do flanco, com uma pinça hemostática de Crile, de 14 cm de comprimento, travada no primeiro dente da cremalheira. A reação ao pinçamento foi anotada e classificada em: escore 1 - reação normal, rápida e vigorosa, ao estímulo; escore 2 - reação reduzida, mas ainda presente, como o movimento da cauda; escore 3 - reação mínima, mas o animal apresentava algum incômodo, verificada com a mudança de padrão respiratório; e escore 4 – ausência de reação (9).

### **2.5 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada empregando o programa computacional Biostat 5.0. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a distribuição dos dados. Empregou-se a análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas, com *post hoc* de Dunnet para os dados com distribuição normal e empregou-se o teste de Friedman com *post hoc* de Dunn para os dados com distribuição não normal. Todos os testes foram aplicados ao nível de 5% de significância.

## **3. Resultados**

A FC reduziu significativamente ( $P < 0,05$ ) em relação ao momento basal (M0) a partir do M20, persistindo por todo o período experimental. As médias da PAD dos momentos M75, M90, P10 e P20 foram significativamente menores ( $P < 0,05$ ) que a do M0. A *f* apresentou redução significativa ( $P < 0,05$ ) em relação ao M0 em M75 e P10. A temperatura e a SpO<sub>2</sub> apresentaram tendência de redução não significativa ao longo do procedimento, mas as alterações foram significativas ( $P < 0,05$ ) apenas em P10, P20 e P30, para a temperatura, e em M90 e P30 para a SpO<sub>2</sub>. Os valores de PAS, PAM e MR não variaram significativamente ao longo do período experimental (Tabela 1).

Tabela 1. Médias (desvios padrão) da frequência cardíaca (FC) e das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), e medianas (desvios interquartílicos) da frequência respiratória (*f*), da temperatura retal (TR), da saturação parcial de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) e da motilidade ruminal (MR) de caprinos Moxotó submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.

Variáveis	Momentos										
	M0	M10	M20	M30	M45	M60	M75	M90	P10	P20	P30
FC	84,3	72,3	68,1*	59,4*	51,9*	51*	48,2*	43*	45,9*	46,3*	47,9*
(bpm)	(8,17)	(18,8)	(19,2)	(12,6)	(14,5)	(13,1)	(11,5)	(7,6)	(8,6)	(9,71)	(10,9)
<i>f</i>	28	20	20	20	20	20	17*	18	18*	20	20
(mpm)	(13,5)	(3,5)	(3)	(3)	(0)	(3,5)	(5)	(3,5)	(5,5)	(0)	(1,5)
PAS	95,6	98,8	98,4	96(12	91	92,8	86,5	86	85,1	88,3	89,6
(mmHg)	(10)	(10,4)	(11)	,4)	(14)	(15,7)	(14)	(11,9)	(15,8)	(15,4)	(14,9)
PAM	81,3	81,8	81,8	78	73,7	74,2	69,2	68,5	67,5	69,4	70,7
(mmHg)	(8,3)	(7,9)	(9,9)	(10,2)	(11,3)	(11,6)	(10,3)	(9)	(11,2)	(10,7)	(8,9)
PAD	77	74,5	71,3	69,7	64,9	65,5	61,8*	60,2*	59*	60,3*	65,1
(mmHg)	(10,6)	(6,2)	(8,5)	(10,3)	(11,1)	(10,8)	(10,5)	(8,3)	(9,6)	(8,2)	(10,9)
TR	39,1	39,3	39,2	39,15	39	38,85	38,8	38,45	38,2*	38,1*	38*
(°C)	(0,88)	(0,48)	(0,45)	(0,48)	(0,53)	(0,63)	(0,7)	(0,88)	(0,93)	(0,93)	(1,03)
SpO <sub>2</sub>	98,6	98,0	96,0	95,9	96,0	98,0	96,0	95,5*	97,1	96,0	94,5*
(%)	(0,94)	(0,75)	(1,75)	(1,75)	(0,78)	(2,56)	(0,38)	(1)	(1,53)	(3,75)	(1)
MR	0	0,75	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(1)	(1,88)	(1)	(0,88)	(0,88)	(0)	(0)	(0)	(0,88)	(0,38)	(0)

\* Valores estatisticamente diferentes em relação ao M0 ( $p < 0,05$ ).

Dentre os parâmetros hemogasométricos o único que variou significativamente ( $P < 0,05$ ) foi o pH, que se elevou no P30, em relação ao M0 (Tabela 2). Com relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos ocorreu redução significativa ( $P < 0,05$ ), em relação ao M0, no hematócrito no M90 e no P30, no número de hemácias e na concentração de hemoglobina em M90, e elevação significativa ( $P < 0,05$ ) na glicemia, em M90 e em P30, também quando comparados ao M0. As contagens totais de leucócitos, plaquetas e as atividades de AST e as concentrações de creatinina não demonstraram alteração durante nem por 30 minutos após a infusão (Tabela 3).

Tabela 2. Médias (desvios padrão) das variáveis hemogasométricas de caprinos Moxotó submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.

Variáveis	Momentos						
	M0	M10	M30	M60	M90	P10	P30
pH	7,21(0,07)	7,27 (0,08)	7,28(0,04)	7,29 (0,06)	7,27 (0,05)	7,29 (0,06)	7,31*(0,04)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	16 (4)	16 (2)	17 (2)	17 (4)	17 (3)	17 (2)	18 (1)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	90 (30)	90 (1)	89,8 (1)	89 (5)	89 (1)	90 (1)	89,6 (1)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	37 (2)	36,4 (1)	36 (3)	36 (3)	37 (1)	37 (2)	37 (2)
EB (mmol/L)	-11 (5)	-9 (4)	-8 (3)	-8 (4)	-9 (4)	-7 (3)	-6 (3)
TCO <sub>2</sub> (mmol/L)	17 (4)	17 (2)	18 (2)	18 (4)	18 (3)	18 (2)	19 (1)

\* Valores estatisticamente diferentes em relação ao M0 (p < 0,05).

pH – Potencial de hidrogênio; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - Concentração de bicarbonato, PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono arterial, EB – Excesso de base; TCO<sub>2</sub> – CO<sub>2</sub> total.

Tabela 3. Médias (desvios padrão) ou mediana (desvio interquartilico) das variáveis hematológicas e bioquímicas de caprinos Moxotó submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.

Variáveis	Momentos				
	M0	M10	M30	M90	P30
Hemácias (x10 <sup>6</sup> /µL)	12,0 (0,85)	-	-	10,3* (0,89)	10,75 (1,3)
Hematócrito (%)	27,0 (1,7)	-	-	23,3* (1,6)	24,7* (2,43)
Hemoglobina (g/dL)	9,0 (0,64)	-	-	7,7* (0,49)	8,1 (0,84)
Leucócitos totais (x10 <sup>3</sup> /µL)	9,9 (4,61)	-	-	10,39 (2,8)	10 (3,754)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	286,30 (84,15)	-	-	298,2 (55,55)	277,25 (42,88)
AST <sup>#</sup> (UI/L)	82,7 (10,3)	81,8 (11)	81,0 (11,5)	77,6 (9,6)	78,6 (9,7)
Glicose (mg/dL)	118,7 (16,8)	121,9 (15,7)	140,7 (26,2)	227,7* (53,7)	239,8* (45,2)
Creatinina <sup>!</sup> (mg/dL)	0,71 (0,09)	0,73 (0,09)	0,71 (0,11)	0,69 (0,11)	0,72 (0,09)

<sup>#</sup>AST – aspartato aminotransferase.

\* Valores estatisticamente diferentes em relação ao M0 (p < 0,05).

<sup>!</sup> Variável apresentada como mediana e desvio interquartilico.

Na avaliação eletrocardiográfica ocorreu aumento significativo (P<0,05), em relação ao M0, na duração do complexo QRS, no P30, e do intervalo QT, no M90 e no P30. As demais variáveis eletrocardiográficas não se alteraram significativamente ao longo do período experimental (Tabela 4).



Tabela 4. Médias (desvios padrão) ou medianas (desvios interquartílicos) das variáveis eletrocardiográficas de caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.

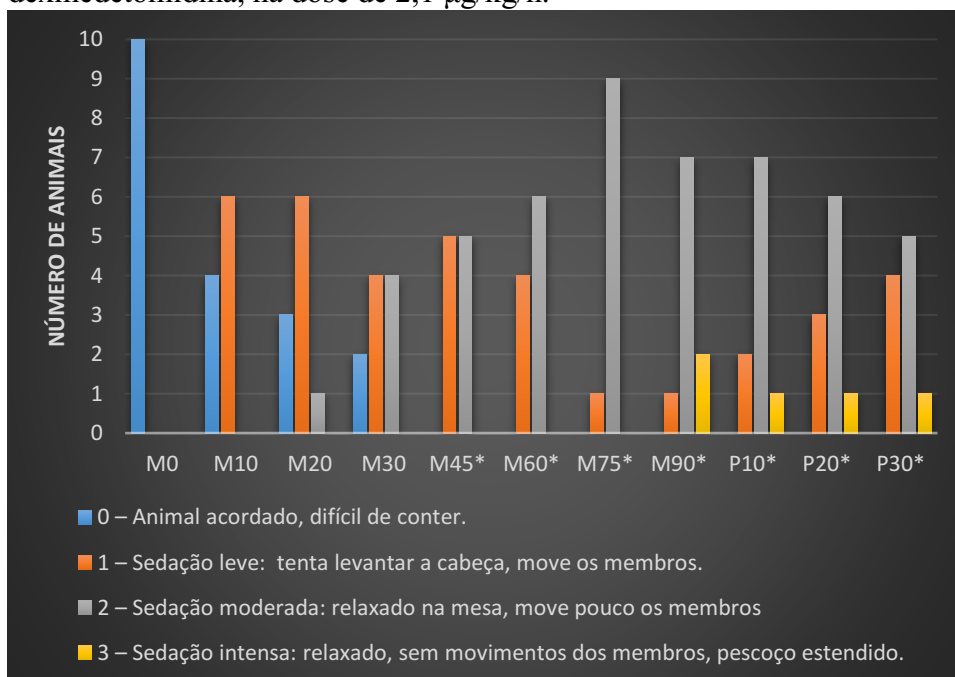
Parâmetro	Momentos				
	M0	M30	M60	M90	P30
Pms	42,2 (6,49)	40,8 (3,79)	42,8 (8,49)	41 (3,29)	38,6 (4,22)
PRms	100,8 (15)	115,4 (19)	123,7 (18,29)	122,7 (17,88)	115 (14,24)
QRSms <sup>†</sup>	59 (3,5)	63 (5,5)	61 (3,5)	61 (4)	66* (5,5)
QTms	334 (35,4)	365 (33,4)	377,8(33,2)	396*(41,9)	414*(46,7)
Tms	76,8 (21,6)	73,7(20,2)	75,2(16,3)	69,8(17,7)	72,2 (17)
PmV <sup>†</sup>	0,065 (0,017)	0,069 (0,02)	0,06 (0,017)	0,07 (0,022)	0,055 (0,025)
RmV <sup>†</sup>	0,21 (0,15)	0,13 (0,21)	0,19(0,19)	0,17(0,18)	0,23(0,21)
TmV <sup>†</sup>	0,16 (0,18)	0,14 (0,14)	0,18 (0,13)	0,17 (0,06)	0,14 (0,11)

\* Valores estatisticamente diferentes em relação ao M0 ( $p < 0,05$ ).

<sup>†</sup> Variáveis apresentadas como mediana e desvio interquartilico.

As medianas dos escores de sedação apresentaram mudança de padrão a partir do M10, embora redução estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ) tenha sido observada apenas aos 45 minutos após o início da infusão, mantendo-se até os 30 minutos pós infusão. A maior frequência de sedação moderada ocorreu no M75 (9 animais) e de sedação intensa no M90 (2 animais). A partir de P10, a frequência dos escores de sedação leve começaram a se elevar, enquanto os de sedação moderada se reduziram (Gráfico 1).

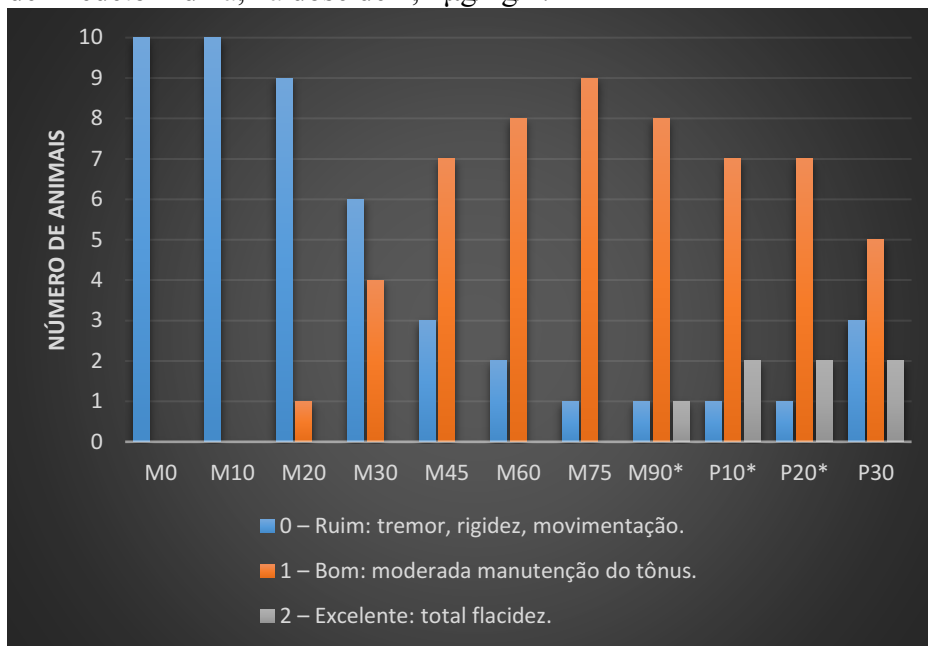
Gráfico 1. Frequências dos escores de sedação apresentados por caprinos Moxotó submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.



\* Significativamente diferente do M0 ( $p < 0,05$ ).

Os escores de miolorrelaxamento tenderam a aumentar a partir de 20 minutos após o início da infusão, embora significância estatística ( $P < 0,05$ ), em relação ao M0, tenha ocorrido apenas em M90, P10 e P20. A maior frequência do escore bom ocorreu no M75 (9 animais), enquanto que a do escore excelente ocorreu em P10, P20 e P30 (2 animais) (Gráfico 2).

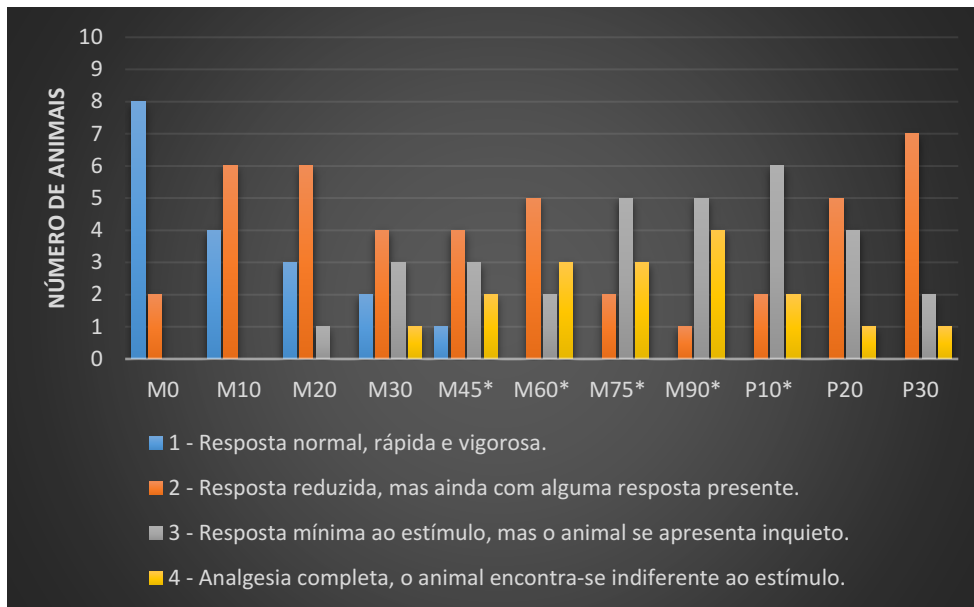
Gráfico 2. Frequências dos escores de miolorrelaxamento apresentados por caprinos Moxotó submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .



\* Significativamente diferente em relação ao M0 ( $p < 0,05$ ).

Ocorreu aumento significativo ( $P < 0,05$ ) no escore de analgesia, comparado ao valor basal, entre os momentos M45 e P10. A frequência do escore de resposta normal ao estímulo reduziu pela metade em M10 quando comparado ao momento basal, enquanto que a do escore 2 triplicou nesse mesmo momento. O escore 4 (analgesia completa) foi observado em pelo menos um animal a partir do M30 e atingiu o maior número de animais no M90 (4 animais) (Gráfico 3).

Gráfico 3. Frequências dos escores de analgesia apresentados por caprinos Moxotó submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 2,1 µg/kg/h.



\* Significativamente diferente em relação ao M0 ( $p < 0,05$ ).

Durante a infusão da dexmedetomidina, observou-se os seguintes efeitos adversos: frequência de mais de uma micção por animal, sialorreia em sete animais, vocalização em três e agitação em um.

#### 4. Discussão

A FC apresentou redução em relação aos níveis basais em quase todo o tempo de experimento, alcançando níveis mais baixos em M90, com redução média de 49% em relação a M0. Semelhante efeito foi observado em ovinos (10) e em caprinos anestesiados com isoflurano e halotano (11,12). A FC se situou aquém dos limites considerados fisiológicos para a espécie (66 bpm -110 bpm) do M30 até P30 (13,14). Esse efeito na FC ocorre por reflexo à vasoconstrição periférica inicial ou devido à redução do *tônus* simpático causada pela ação do alfa 2-agonista ao inibir a liberação de norepinefrina nos terminais pré-sinápticos. Mesmo em dose baixa, sem *bolus* e sem anestésicos gerais não foi possível minimizar a ação da dexmedetomidina na redução da FC, cujo resultado não foi reflexo da ação vasomotora periférica, pois não foi decorrente da hipertensão, mas da redução do *tônus* simpático.

Os caprinos são mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina mediados centralmente, em relação aos ovinos (11,15). O efeito bifásico na PA não foi observado no presente estudo, visto que só ocorreu redução na PAD sem a presença de hipertensão inicial e os valores se mantiveram dentro dos limites fisiológicos para a espécie

(16). Esse efeito unidirecional na PA se deve ao fato de o protocolo ter sido realizado por meio de infusão intravenosa contínua com doses baixas e sem *bolus* prévio, evitando-se assim a ativação de receptores alfa 1-adrenérgicos (17).

Embora se tenha consenso que os agonistas alfa 2-adrenérgicos causam redução da motilidade ruminal (18,19), no presente estudo não foi observada alteração. Vale notar que, no momento basal os animais já apresentavam redução de motilidade, fato atribuído muito provavelmente ao jejum prévio de 24 horas. Considerando que os movimentos ruminais já estavam reduzidos antes mesmo do início da infusão, não é possível afirmar o quanto desse efeito adverso pode ser atribuído à dexmedetomidina.

A administração da dexmedetomidina pela via intravenosa contínua não altera as variáveis respiratórias avaliadas (11), mas podem sofrer interferência da ventilação mecânica e decúbito esternal aos quais são submetidos nos ensaios clínicos. Da mesma forma, a redução da  $f$  observada no presente estudo em M75 e P10 não foi clinicamente significativa, mantendo-se o parâmetro dentro dos limites de referência para a espécie (16 a 56 mpm) (13,14,20), de modo que não gerou impacto nas variáveis hemogasométricas, ainda que os animais tenham sido mantidos em decúbito lateral e sem oxigênio suplementar. Contudo, deve-se atentar ao fato que dexmedetomidina quando administrada em *bolus* em caprinos e ovinos pode causar impactos ventilatórios como *shunt* intrapulmonar e elevação de espaço morto alveolar, o que pode provocar redução de  $PaO_2$  e elevação de  $PaCO_2$  (15).

A  $SpO_2$  manteve-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie (92 a 98%) sem suplementação de  $O_2$  durante todo o experimento (21), embora em M90 e P30 tenha ocorrido redução dessa taxa em relação ao M0. Essa redução não teve repercussão clínica, contudo esse parâmetro não deve ser negligenciado uma vez que ruminante em decúbito lateral, sedados e sem suplementação de  $O_2$  têm maior predisposição a hipoxemia (22).

A redução da temperatura, que foi significativa de P10 até P30, é efeito da depressão do sistema nervoso central e da redução da atividade muscular (23), embora a menor temperatura tenha se mantido apenas 0,5 grau abaixo do considerado fisiológico para a espécie (38,5° C) (24), deve-se prevenir a hipotermia, garantindo o aquecimento do paciente principalmente em procedimentos prolongados.

No momento basal, o pH se encontrava abaixo do limite de referência encontrado na literatura para a espécie, o que pode ser justificado pelo jejum hídrico que resultou em uma discreta acidose láctica ou jejum alimentar cuja mobilização de ácidos graxos produzem corpos cetônicos que, por sua vez, implicará redução no pH (25,26), embora não se possa confirmar essa hipótese pois não foram mensurados os níveis do lactato e corpos cetônicos. No entanto,

infere-se essa suspeita a partir dos baixos níveis de bicarbonato e BE negativo (27) A elevação do pH do sangue arterial observada 30 minutos após o final da infusão pode estar relacionada ao aumento da diurese provocado pelos agonistas alfa 2-adrenérgicos que, ao reduzir reabsorção do cloro, tende a causar uma alcalose hipoclorêmica (28). Já que os níveis de cloro não foram determinados, não foi possível confirmar essa suspeita. Embora tenha se elevado, o pH permaneceu em P30 dentro do limite fisiológico para a espécie e sem implicações clínicas. Contudo, não se pode afirmar que em um animal sem acidemia inicial a elevação do pH iria manter-se em níveis fisiológicos.

A redução do número de hemácias e da hemoglobina que ocorreu em M90 e do hematócrito em M90 e P30, pode ser atribuída à inibição da atividade simpática causada pela dexmedetomidina, que promove o sequestro sanguíneo esplênico, além de ampliar o reservatório vascular com marginalização celular (29). Contudo, esse efeito foi temporário e sem implicação clínica uma vez que, além de se manter dentro de limites considerados normais para a espécie (30,31) e após o fim da infusão estes parâmetros voltaram a se elevar. A elevação dos níveis de glicose sérica observada ocorreu pela inibição da liberação da insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, somada à elevação do glucagon e ao incremento da produção de glicose pelo fígado, que ocorrem em decorrência da ação dos agonistas alfa 2-adrenérgicos (32,33).

O aumento observado da duração dos segmentos QRS e QT não foi clinicamente significativo, já que as médias mantiveram-se dentro dos valores de referência para a espécie (34,35). A ausência de alterações nos demais parâmetros eletrocardiográficos, bem como de arritmias nos caprinos, foi atípico, uma vez que os efeitos mais conhecidos da dexmedetomidina sobre a eletrofisiologia cardíaca, além do aumento da duração dos segmentos QRS e QT, são as bradiaritmias, como bloqueio atrioventricular, pausa sinusal e parada sinusal, que estão diretamente relacionadas à redução do tônus simpático e incremento do tônus vagal, induzidos pelos agonistas alfa 2-adrenérgicos, mas que dependendo da dose utilizada não causam impacto hemodinâmico (36,37). Embora tenha o potencial de suprimir as funções dos nós sinoatrial e atrioventricular, a dexmedetomidina quando administrada em doses baixas e em infusões contínuas tende a manter o efeito simpatolítico, mas a ação vagal é minimizada, ambos efeitos capazes de mitigar as arritmias (38).

O efeito sedativo começou a ser notado a partir de 10 minutos de infusão da dexmedetomidina, porém apenas a partir de M45 todos os animais apresentaram algum tipo de sedação, que se intensificou ao longo do período de infusão até o M90, cujo escore máximo de sedação ocorreu em dois animais. Concluída a administração da dexmedetomidina a sedação reduziu gradualmente, embora um animal ainda apresentasse sedação intensa 30 minutos após

o término da infusão. De maneira semelhante, o relaxamento muscular iniciou em M20 em um animal, alcançando frequência mais elevada de animais com bom relaxamento em M75, mas só se observou relaxamento excelente aos 90 minutos após o início da infusão, e pelo menos um animal manteve relaxamento ruim durante toda a avaliação. Há que se considerar que respostas individuais ao efeito sedativo dos fármacos podem ser decorrentes de fatores comportamentais associados ao temperamento. Ainda, condição metabólica, como hipoalbuminemia, pode elevar o tempo de meia-vida e retardar a recuperação (39).

Assim, pôde-se constatar que a dexmedetomidina, administrada em infusão intravenosa contínua sem *bolus* prévio, promoveu efeito sedativo, de relaxamento muscular e ansiolítico significativos, embora com latência prolongada. Essa ação é mediada pelo efeito agonista nos autoceptores supraespinhais localizados no *locus ceruleus*, responsável pelo sono e vigília e modulação da resposta simpática (37,40). A ação sedativa da dexmedetomidina em *bolus* de 5 µg/kg em caprinos tem sido avaliada. A sedação iniciou-se após oito minutos, intensificando o relaxamento aos 15 minutos após a administração, mas o tempo hábil de sedação obtido não foi descrito (41). Embora no presente estudo a infusão intravenosa contínua de 2,1 µg/kg/h de dexmedetomidina sem *bolus* prévio tenha causado efeito sedativo moderado apenas a partir de 45 minutos de infusão, em condições clínicas é possível realizar o *bolus* anteriormente à infusão a fim de abreviar a latência, conquanto considere-se a possibilidade de piora das funções cardiovasculares do paciente (17). A concentração plasmática de dexmedetomidina necessária para promover níveis de sedação de leve a moderada se encontra num intervalo de 0,5 a 1,2 ng/mL (42). Ao mesmo tempo, outros autores concluíram que, em caprinos submetidos à infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina sem *bolus* prévio, a concentração acima de 0,45 ng/mL é atingida após 30 minutos de infusão, o que justifica a latência relatada no presente estudo (11). Ainda, os efeitos sedativos pós-infusão, que persistiram até o final das avaliações, foram semelhantes aos relatados em humanos (43). Nestes, a sedação permaneceu por até duas horas, após 60 minutos de infusão intravenosa contínua. O tempo de meia-vida de eliminação da dexmedetomidina pode variar entre duas e três horas, contudo o *clearance* irá se reduzir com o declínio do débito cardíaco que suscita em hipoperfusão hepática, principal via de biotransformação (39).

A analgesia iniciou aos 10 minutos de infusão e aumentou gradativamente, passando a significativa a partir dos 45 minutos e chegando ao máximo aos 90 minutos. Após o término da infusão o efeito analgésico reduziu paulatinamente, mas todos os animais ainda apresentavam algum grau de analgesia 30 minutos após o final da infusão. A analgesia observada possivelmente decorreu da estimulação de heteroceptores no corno dorsal da medula, o que

inibe a ativação de neurônios nociceptivos e a liberação da substância P (37,40). Neste sentido, o resultado obtido no presente estudo foi semelhante a outro ensaio clínico que administrou a dexmedetomidina em caprinos, na dose de 5 µg/kg, pela via intramuscular, resultando em elevação do limiar algico a partir de 15 minutos após a aplicação, com limiar mais elevado aos 30 minutos (41). Na literatura pesquisada, não houve avaliação clínica da eficiência analgésica da dexmedetomidina para o manejo da dor trans- e pós-cirúrgica em caprinos, o que sugere a necessidade de mais estudos aplicados.

De forma geral, foi possível verificar que dentre as alterações nos parâmetros fisiológicos dos caprinos, causados pela infusão intravenosa contínua da dexmedetomidina, a bradicardia foi sem dúvida a mais significativa. Ainda que essa redução não tenha gerado repercussão clínica na PAS, PAM e PAD, serve de alerta para que este fármaco, nesta dose e modo de administração, não seja indicado para qualquer paciente, principalmente para aqueles cujo débito cardíaco seja dependente, sobremaneira, do cronotropismo cardíaco, como os com déficit de contratilidade ou restrição de pré ou pós carga (44). Nesses casos, a bradicardia provavelmente reduzirá débito cardíaco e irá precipitar uma hipoperfusão sistêmica.

O efeito antálgico da dexmedetomidina em infusão intravenosa contínua na taxa de 2,1 µg/kg/h foi mais intenso e mais precoce que o seu efeito ansiolítico, contudo ambos obtidos com mais de 30 minutos de infusão, o que indica a necessidade de realização de *bolus* inicial caso seja necessário abreviar o início do procedimento. No entanto, sabe-se que o uso de *bolus* prévio pode intensificar os efeitos adversos cardiovasculares, como a bradicardia e o efeito bifásico na pressão arterial (17). Ainda, se faz necessário considerar que em procedimentos mais complexos e cruentos é imperativa a utilização dos bloqueios locorreionais para complementar a analgesia promovida pela dexmedetomidina, que é principalmente visceral.

## **5. Conclusão**

A infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina em caprinos Moxotó, na taxa de 2,1 µg/kg/h, sem *bolus* prévio, promove níveis de sedação, analgesia e relaxamento muscular adequados para realização de procedimentos não invasivos, embora com elevado período de latência. Não causou depressão respiratória, nem impacto nas variáveis hematológicas e bioquímicas, mas promoveu bradicardia.

## **6. Declaração de conflito de interesse**

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## 7. Agradecimentos

Os autores agradecem à Fazenda NUPEÁRIDO da UFCG por ter cedido os animais para a execução do experimento, ao Hospital Veterinário Universitário Prof. Ivon Macêdo Tabosa - Universidade Federal de Campina Grande - Campus de Patos – PB e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da UFCG por liberar o local para a realização do ensaio clínico.

## 8. Referências

1. Velázquez-Delgado PI, Gutierrez-Blanco E, Torres-Acosta F de J, Ortega-Pacheco A, Aguilar-Caballero AJ, Dzikiti BT. Comparison of Propofol or Isoflurane Anesthesia Maintenance, Combined with a Fentanyl-Lidocaine-Ketamine Constant-Rate Infusion in Goats Undergoing Abomasotomy. *Anim an open access J from MDPI [Internet]*. 2021 Feb 13 [cited 2021 May 20];11(2):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33668487>
2. Vieitez V, Álvarez Gómez de Segura I, López Rámis V, Santella M, Ezquerra LJ. Total intravenous anaesthesia in a goat undergoing craniectomy. *BMC Vet Res [Internet]*. 2017 [cited 2021 May 20];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915921/>
3. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesth Prog [Internet]*. 2015 Mar 1 [cited 2021 Jan 31];62(1):31–8. Available from: </pmc/articles/PMC4389556/?report=abstract>
4. Kästner SBR. A2-agonists in sheep: a review. *Vet Anaesth Analg [Internet]*. 2006 Mar [cited 2018 Aug 13];33(2):79–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475998>
5. Portier K, Ida KK. The ASA physical status classification: What is the evidence for recommending its use in veterinary anesthesia? -A systematic review [Internet]. Vol. 5, *Frontiers in Veterinary Science*. Frontiers Media S.A.; 2018 [cited 2021 May 18]. p. 204. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
6. Silva GL, Deschk M, Trein TA, Siqueira CE, Games BMM, Okamura CYO, et al. Effects of a constant rate infusion of propofol with or without fentanyl on rumen motility in calves (partial results). *Ars Vet [Internet]*. 2015 May 4 [cited 2021 Jul 17];30(3):1–108. Available from: <http://www.arsveterinaria.org.br/ars/article/view/847>
7. Daradka M, Ismail ZB. Evaluation of the clinical and analgesic effects of subarachnoid ketamine-lidocaine administration in goats undergoing mastectomy. *Vet Med Res Reports [Internet]*. 2014 May 12 [cited 2021 Aug 3];5:35. Available from: <https://www.dovepress.com/evaluation-of-the-clinical-and-analgesic-effects-of-subarachnoid-ketam-peer-reviewed-fulltext-article-VMRR>
8. Yakan S, Aksoy O, Ermutlu CS. Comparison of use of isoflurane or sevoflurane for anaesthesia induced by mask in calves. *Acta Sci Vet [Internet]*. 2021 [cited 2021 Jul



- 19];48. Available from:  
<https://www.seer.ufrgs.br/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/108239>
9. Silva PDS, Fantinato-Neto P, Silva ANE, Junior EHB, Carregaro AB. Thoracolumbar epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine with or without methadone in goats. *Ir Vet J* [Internet]. 2017 May 26 [cited 2021 Feb 22];70(1):15. Available from: <http://irishvetjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13620-017-0093-x>
  10. De Carvalho LL, Nishimura LT, Borges LP, Cerejo SA, Villela IOJ, Auckburally A, et al. Sedative and cardiopulmonary effects of xylazine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in sheep. *Vet Anaesth Analg*. 2016 Mar 1;43(2):179–88.
  11. Kästner SBR, Boller J, Kutter APN, Pakarinen SM, Ramela MP, Huhtinen MK. Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane. *Small Rumin Res* [Internet]. 2007 Aug [cited 2020 Apr 28];71(1–3):75–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921448806001258>
  12. Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S. Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anesthetized goat. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 11];41(7):830–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9265924/>
  13. Ribeiro NL, Pimenta Filho EC, Arandas JKG, Ribeiro MN, Saraiva EP, Bozzi R, et al. Multivariate characterization of the adaptive profile in Brazilian and Italian goat population. *Small Rumin Res*. 2015 Feb 1;123(2–3):232–7.
  14. Ribeiro MN, Ribeiro NL, Bozzi R, Costa RG. Physiological and biochemical blood variables of goats subjected to heat stress – A review. *J Appl Anim Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Aug 4];46(1):1036–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09712119.2018.1456439>
  15. Kutter APN, Kästner SBR, Bettschart-Wolfensberger R, Huhtinen M. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane. *Vet Rec* [Internet]. 2006 Nov 4 [cited 2021 Feb 11];159(19):624–9. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/66407/>
  16. Szaluś-Jordanow O, Czopowicz M, Moroz A, Mickiewicz M, Garncarz M, Bagnicka E, et al. Comparison of oscillometric, Doppler and invasive blood pressure measurement in anesthetized goats. *PLoS One* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jul 17];13(5). Available from: [/pmc/articles/PMC5965870/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
  17. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesth Prog* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Feb 5];62(1):31–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4389556/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000000/)
  18. Waite SJ, Cater JE, Waghorn GC, Suresh V. Effect of sedatives on rumen motility in sheep. *Small Rumin Res*. 2021 Mar 1;196:106284.
  19. Samimi AS, Molaei MM, Azari O, Ebrahimpour F. Comparative evaluation of sedative

- and clinical effects of dexmedetomidine and xylazine in dromedary calves (*Camelus dromedarius*). *Vet Anaesth Analg* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];47(2):224–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298719303204>
20. Borges LDS, Rocha FSB. Physiological variables of undefined breed goats raised in extensive system. *REDVET Rev Electrónica Vet* [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 8];18(11):1–14. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/322616379\\_Physiological\\_variables\\_of\\_undefined\\_breed\\_goats\\_raised\\_in\\_extensive\\_system](https://www.researchgate.net/publication/322616379_Physiological_variables_of_undefined_breed_goats_raised_in_extensive_system)
  21. Salah E, Abouelfetouh M, Englar R, ... MD-V, 2021 undefined. Cardiorespiratory Effects of Three Infusion Doses of Adenosine in Conscious Goats: A Preliminary Study. *mdpi.com* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 11]; Available from: <https://www.mdpi.com/2306-7381/8/8/158>
  22. Carroll GL, Hartsfield SM. General anesthetic techniques in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jul 19];12(3):627–61. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072015303911?casa\\_token=djDd2pEDbK4AAAAA:SLO5W0XcF44lq1TAhRx1q6vt9V2czQwuPXPpy\\_jueLBIjItWMRUGGHUjdDG0nGDLXZ-HcGT7ywA](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072015303911?casa_token=djDd2pEDbK4AAAAA:SLO5W0XcF44lq1TAhRx1q6vt9V2czQwuPXPpy_jueLBIjItWMRUGGHUjdDG0nGDLXZ-HcGT7ywA)
  23. El-Kammar MH, Gad SB. Evaluation of the sedative, analgesic, clinicophysiological and haematological effects of intravenous detomidine, detomidine-butorphanol, romifidine and romifidine-butorphanol in standing donkeys. *Equine Vet Educ*. 2014;
  24. Ribeiro NL, Costa RG, Filho ECP, Ribeiro MN, Bozzi R. Effects of the dry and the rainy season on endocrine and physiologic profiles of goats in the Brazilian semi-arid region. <https://doi.org/10.1080/1828051X20171393320> [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2021 Aug 4];17(2):454–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1828051X.2017.1393320>
  25. Argolo EP, Firmino PR, Soares JO, Nunes TL, Abrantes MR, Sousa RS, et al. Clinical responses to acute blood loss in goats. *Semin Agrar*. 2018 Mar 1;39(2):583–92.
  26. Ferreira J, Silveira RMF, de Sousa JER, de Vasconcelos AM, Guilhermino MM, Façanha DAE. Evaluation of homeothermy, acid-base and electrolytic balance of black goats and ewes in an equatorial semi-arid environment. *J Therm Biol*. 2021 Aug 1;100.
  27. Nunes TL, De Oliveira MGC, De Paiva ALC, G?? Bezerra TC, J??nior RAB, De Paula VV. Blood gas and electrolyte values of (*Capra hircus*) Canindé breed goats raised in the northeastern semiarid. *Rev Bras Med Vet* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 17];36(3):255–60. Available from: <https://www.rbmv.org/BJVM/article/view/535>
  28. Ringer SK, Schwarzwald CC, Portier K, Mauch J, Ritter A, Bettschart-Wolfensberger R. Blood glucose, acid-base and electrolyte changes during loading doses of alpha2-adrenergic agonists followed by constant rate infusions in horses. *Vet J*. 2013 Dec 1;198(3):684–9.
  29. Biermann K, Hungerbühler S, Mischke R, Kästner SBR. Sedative, cardiovascular,

- haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. *Vet Anaesth Analg*. 2012;39(2):137–50.
30. Ribeiro NL, Costa RG, Filho ECP, Ribeiro MN, Bozzi R. Effects of the dry and the rainy season on endocrine and physiologic profiles of goats in the Brazilian semi-arid region. <https://doi.org/10.1080/1828051X20171393320> [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2021 Aug 10];17(2):454–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1828051X.2017.1393320>
  31. Façanha DAE, Ferreira J, Silveira RMF, Nunes TL, de Oliveira MGC, de Sousa JER, et al. Are locally adapted goats able to recover homeothermy, acid-base and electrolyte equilibrium in a semi-arid region? *J Therm Biol*. 2020 May 1;90:102593.
  32. Shah Z, Hu ML, Qiu ZY, Zhou FY, Zeng J, Wan J, et al. Physiologic and biochemical effects of electroacupuncture combined with intramuscular administration of dexmedetomidine to provide analgesia in goats. *Am J Vet Res*. 2016 Mar 1;77(3):252–9.
  33. Aher VD. Comparative evaluation of haemato biochemical changes after intravenous administration of dexmedetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-midazolam as preanaesthetic with propofol anaesthesia in dog [Internet]. Vol. 3, ~ 71 ~ *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*. 2018 [cited 2020 Apr 11]. Available from: <http://www.ccari.res.in/wasp2.0/index.php>
  34. Pogliani FC, Birgel EH, Monteiro BM, Grisi Filho JHH, Raimondo RFS. The normal electrocardiogram in the clinically healthy Saanen goats. *Pesqui Vet Bras*. 2013 Dec; 33(12):1478–82.
  35. Azeez O, Basiru A, Akorede G, Adah S. Electrocardiographic parameters in West African Dwarf and Red Sokoto (Maradi) goats. *Sokoto J Vet Sci* [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2021 Jun 22];16(2):41. Available from: <http://dx.doi.org/10.4314/sokjvs.v16i2.6>
  36. Lin G-Y, Robben JH, Murrell JC, Aspegrén J, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* [Internet]. 2008 Mar; 35(2):141–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1467298716307644>
  37. Valtolina C, Robben JH, Uilenreef J, Murrell JC, Aspegrén J, McKusick BC, et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2009;36(4):369–83.
  38. Hogue CW, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* [Internet]. 2002;97(3):592–8. Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/97/3/592/336333/0000542-200209000-00012.pdf>
  39. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Vol. 56, *Clinical Pharmacokinetics*. 2017. p. 893–913.

40. Ahmad RA, Amarpal, Mudasir BG. Dexmedetomidine: Systemic effects and clinical application in animals. *Pharma Innov J* [Internet]. 2018;7(1):272–8. Available from: [www.thepharmajournal.com](http://www.thepharmajournal.com)
41. Shah Z, Hu ML, Qiu ZY, Zhou FY, Zeng J, Wan J, et al. Physiologic and biochemical effects of electroacupuncture combined with intramuscular administration of dexmedetomidine to provide analgesia in goats. *Am J Vet Res*. 2016 Mar 1;77(3):252–9.
42. Kim KM, Seo KH, Lee JM, Park EY, Park J. Target-controlled infusion of dexmedetomidine effect-site concentration for sedation in patients undergoing spinal anaesthesia. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Aug 17];45(2):347–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.13085>
43. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* [Internet]. 2000 [cited 2021 Mar 14];90(3):699–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702460/>
44. Vincent JL. Understanding cardiac output. *Crit Care* [Internet]. 2008 Aug 22 [cited 2021 Aug 12];12(4):174. Available from: [/pmc/articles/PMC2575587/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875587/)

## CONCLUSÃO GERAL

Diante dos resultados expostos nos três capítulos, infere-se que há evidências que sugerem que, em pequenos ruminantes, a dexmedetomidina é capaz de reduzir, significativamente, a frequência cardíaca, o débito cardíaco e pressão arterial de oxigênio e aumentar a pressão arterial de gás carbônico. A dose de infusão contínua intravenosa de 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de dexmedetomidina em caprinos é suficiente para abolir o estímulo elétrico mínimo capaz de eliciar reação em animais não sedados. Essa mesma dose, sem *bolus* prévio, promove níveis de sedação, analgesia e relaxamento muscular adequados para realização de procedimentos em situação de campo, embora com elevado período de latência. Não causa depressão respiratória, nem impacto nas variáveis hematológicas e bioquímicas, mas promove bradicardia. Por fim, conclui-se que a dexmedetomidina em infusão intravenosa contínua na dose de 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  em caprinos Moxotó pode ser considerada uma alternativa viável para procedimentos em condição de campo, desde que o animal se apresente hemodinamicamente estável e seja implementada analgesia complementar.