



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

Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam associados à
remifentanila e à dexmedetomidina, em cadelas

Patos/PB
2022

Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam associados à remifentanila e à dexmedetomidina, em cadelas

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Patos/PB
2022

P436a

Pereira, Sóstenes Arthur Reis Santos.

Anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam associados à remifentanila e à dexmedetomidina, em cadelas / Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira. – Patos, 2022.

66 f. : il. color.

Tese (Doutorado em Ciência e Saúde Animal) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2022.

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

Referências.

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

CDU 636.09(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
PÓS-GRADUACÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL
Rua Aprígio Veloso, 882, - Bairro Universitário, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

FOLHA DE ASSINATURA PARA TESES E DISSERTAÇÕES

SÓSTENES ARTHUR REIS SANTOS PEREIRA

**ANESTESIA INTRAVENOSA CONTÍNUA COM TILETAMINA-ZOLAZEPAM
ASSOCIADOS À REMIFENTANILA E À DEXMEDETOMIDINA EM CADELAS**

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

Aprovada em: 05/09/2022

BANCA EXAMINADORA:

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

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

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza (Examinador Interno - PPGCSA/UFCG)

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

Profa. Dra. Fernanda Vieira Henrique (Examinador Externo - UFPI)



Documento assinado eletronicamente por **PEDRO ISIDRO DA NOBREGA NETO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 05/09/2022, às 19:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Lucélia de Araújo, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 19:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI no 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANTONIO FERNANDO DE MELO VAZ, COORDENADOR(A)**, em 06/09/2022, às 09:07, 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 **ALMIR PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 06/09/2022, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI no 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Vieira Henrique, Usuário Externo**, em 06/09/2022, às 11:39, 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 **2668123** e o código CRC **11863620**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, o autor da vida, por sempre me abençoar. Foi por causa Dele que eu ainda não parei e desisti. Minha inspiração.

À minha vizinha, Maria Paulina da Conceição, que completou, nesse ano, 103 anos de vida. Ela é o presente de Deus na vida de toda minha família. Te amo, Vovó.

Aos meus pais, Alban Reis e Severina Marta, por serem meu exemplo de vida, por não medirem esforços para conduzir minha educação, minha formação, isto é o que carrego de mais valioso. À minha irmã, Camila Carla, por fazer parte dessa família incrível, pois, depois de Deus, nada é mais importante que a família. A vocês meu muito obrigado. Amo vocês!

As minhas grandes amigas, Laysa e Luanna, por estarmos juntos até hoje, pelo amor, pelo companheirismo, vocês fizeram os meus dias melhores. São pessoas como vocês que dão significado a nossa vida, a nossa existência.

Ao meu orientador, Prof. Pedro Isidro, pelos 10 anos de orientação e paciência. Nossa jornada começou no ano de 2012, no meu primeiro projeto de pesquisa, antes mesmo de ser seu aluno de graduação. Obrigado por todo conhecimento compartilhado, por toda conduta, pelas grandes coisas, por me conceder trabalhar em uma área que admiro tanto, e pelas pequenas coisas, como corrigir os minuciosos erros de português em minhas redações. Obrigado, também, pela confiança depositada em mim, pela liberdade de pesquisar aquilo que eu mais me identificava, por me confiar a execução dos experimentos dos seus outros orientados de graduação. Isso tudo refletiu no profissional que sou hoje, em tudo aquilo que aprendi como pesquisador.

À Anestesiologia Veterinária, a área que me adotou como filho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Campina Grande do Campus de Patos, Paraíba, por realizar mais um sonho. Logo no início da pós-graduação, eu fui testado pelo destino a continuar ou não na pós-graduação dessa instituição. Alguns colegas diziam que aqui não era um local que me faria crescer, que não tinha suporte, que não temos equipamentos e infraestrutura adequada. Mas, quando olho para trás, vejo que conseguimos nos igualar a grandes pesquisas e a publicações de grandes centros universitários, mesmo com tão pouco. Hoje eu sei que era exatamente aqui que eu deveria estar. Que esse lugar, mais do que qualquer outro, me preparou para o que tenho enfrentado fora dos muros da UFCG.

Às equipes dos três experimentos que compõem essa tese. Em especial ao Prof. Fernando Vaz, que participou efetivamente de todos os meus experimentos de doutorado, sempre dando o suporte necessário no laboratório. Muito obrigado!

Aos docentes e funcionários que sempre lutaram pelo bem do Hospital Veterinário, fazendo todo o possível para que este continuasse de portas abertas mesmo diante de todas as dificuldades encontradas. Vocês são os pilares desse Hospital.

E aos queridos “ANIMAIS”, pois vocês são a essência de tudo isso.

Muito OBRIGADO a todos!

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	14
LISTA DE SÍMBOLOS	16
INTRODUÇÃO GERAL	17
CAPÍTULO I: Qualidade anestésica e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila em cadelas submetidas à ovariectomia	20
ABSTRACT	21
RESUMO.....	22
1 INTRODUÇÃO.....	23
2 MATERIAL E MÉTODOS	25
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4 CONCLUSÃO	32
CAPÍTULO II: Qualidade da anestesia e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam, dexmedetomidina e remifentanila em cadelas	39
RESUMO.....	40
1 INTRODUÇÃO.....	41
2 MATERIAL E MÉTODOS	42
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4 CONCLUSÕES	50
CAPÍTULO III: Cardiovascular effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam, dexmedetomidine and remifentanil in female dogs	52
ABSTRACT	53
1 INTRODUCTION.....	54
2 MATERIAL AND METHODS	54
3 RESULTS AND DISCUSSION	56
4 CONCLUSION	63
CONCLUSÃO GERAL	66

RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e a qualidade da anestesia intravenosa (IV) contínua com tiletamina-zolazepam associados à remifentanila ou à remifentanila-dexmedetomidina, em cadelas. No Capítulo I seis cadelas foram pré-medicadas com acepromazina (0,1 mg/kg) por via intramuscular (IM) e induzidas à anestesia com tiletamina-zolazepam (2 mg/kg, IV); a manutenção anestésica foi realizada pela infusão IV de tiletamina-zolazepam (2 mg/kg/h) e de remifentanila (10 µg/kg/h) durante um período de 90 minutos, no qual as cadelas foram submetidas à cirurgia de ovariectomia (OH). Nos Capítulos II e III oito cadelas foram pré-medicadas com dexmedetomidina (2 µg/kg, IM) e, após 15 minutos, a anestesia foi induzida com tiletamina-zolazepam (2 mg/kg, IV) e mantida pela infusão IV contínua de tiletamina-zolazepam (2 mg/kg/h), de dexmedetomidina (2 µg/kg/h) e de remifentanila (10 µg/kg/h), durante 60 minutos. Os parâmetros que foram mensurados em todos os animais, imediatamente antes da administração da medicação pré-anestésica (M-15); imediatamente antes da indução anestésica (M0); cinco minutos após o início da infusão contínua (M5); e a cada 10 minutos após o início da infusão, por um período de 90 minutos (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 e M90) foram: eletrocardiografia (ECG), ecocardiografia (ECO), frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (TR), hemogasometria arterial, glicemia, miorelaxamento, analgesia, qualidade e duração da recuperação anestésica. Os resultados de tais avaliações foram distribuídos nos três capítulos que compõem a tese. No Capítulo I ocorreu aumento significativo da PA durante o pinçamento dos pedículos ovarianos, sendo necessário aumentar a dose de remifentanila para 12 µg/kg/h em todos os animais. A glicemia aumentou estatisticamente três minutos após o pinçamento da cérvix sendo observada hiperglicemia. Ocorreu redução da *f*, caracterizando bradipneia. Foi observado hipoxemia e acidose metabólica. O miorelaxamento e a recuperação anestésica foram classificados como excelentes em todas as cadelas. Concluiu-se que a anestesia empregada promove miorelaxamento intenso, boa recuperação anestésica e não altera gravemente as funções cardiorrespiratórias, porém não produz analgesia satisfatória. No Capítulo II observou-se hipertensão arterial após a extubação, discreta bradicardia, bradipneia e hipercapnia durante todo o período de infusão IV contínua. Evidenciou-se analgesia satisfatória diante do pinçamento interdigital e da eletroestimulação induzidos nos animais. A recuperação anestésica foi classificada excelente em 75% das cadelas. Concluiu-se que o protocolo anestésico produz analgesia e miorelaxamento satisfatórios, excelente recuperação anestésica e reduz significativamente as funções cardíaca e, principalmente, respiratória. No Capítulo III ocorreu redução da FC e aumento da PA. A duração dos intervalos entre as ondas P e Q (PQms) e Q e T (QTms) aumentaram significativamente. Houve elevação do diâmetro ventricular esquerdo em sístole (DVEs) e do volume sistólico final (VSF) e redução do débito cardíaco (DC) e das frações de ejeção (FEj) e de encurtamento (FE). Concluiu-se que o protocolo experimental reduz a frequência cardíaca e os índices de função sistólica do ventrículo esquerdo e provoca importantes alterações eletrocardiográficas. Os resultados obtidos, nesta tese, permitem concluir que a associação de tiletamina-zolazepam com remifentanila causa mínimas alterações fisiológicas e não produz analgesia satisfatória e que a adição da dexmedetomidina ao protocolo produz analgesia satisfatória, contudo, produz depressão cardiorrespiratória importante, enfatizando os riscos desse protocolo em cadelas acometidas por doenças cardiorrespiratórias.

PALAVRAS-CHAVE: Agonista α_2 adrenérgico; anestesia dissociativa; benzodiazepínico; cães; cirurgia; infusão contínua; opioide.

ABSTRACT

The aim was to evaluate the cardiorespiratory effects and the quality of continuous intravenous (IV) anesthesia with tiletamine-zolazepam associated with remifentanyl or remifentanyl-dexmedetomidine in female dogs. In Chapter I six female dogs were premedicated with acepromazine (0.1 mg/kg) intramuscularly (IM) and induced to anesthesia with tiletamine-zolazepam (2 mg/kg, IV); anesthetic maintenance was performed by IV infusion of tiletamine-zolazepam (2 mg/kg/h) and remifentanyl (10 µg/kg/h) for a period of 90 minutes, in which the female dogs was submitted to ovariohysterectomy (OH). In Chapters II and III, eight female dogs were premedicated with dexmedetomidine (2 µg/kg, IM) and, after 15 minutes, anesthesia was induced with tiletamine-zolazepam (2 mg/kg, IV) and maintained by continuous IV infusion of tiletamine-zolazepam (2 mg/kg/h), dexmedetomidine (2 µg/kg/h) and remifentanyl (10 µg/kg/h), for 60 minutes. The parameters that were measured in all animals, immediately before the administration of pre-anesthetic medication (M-15); immediately before anesthetic induction (M0); five minutes after the start of continuous infusion (M5); and every 10 minutes after the start of the infusion, for a period of 90 minutes (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 and M90) were: electrocardiography (ECG), echocardiography (ECO), heart rate (HR), blood pressure (BP), respiratory rate (RR), rectal temperature (RT), arterial blood gas analysis, blood glucose, myorelaxation, analgesia, quality and duration of anesthetic recovery. The results of such evaluations were distributed in the three chapters which compose the thesis. In Chapter I, there was a significant increase in BP during the clamping of the ovarian pedicles, making it necessary to increase the dose of remifentanyl to 12 µg/kg/h in all animals. Blood glucose increased statistically three minutes after the cervix clamping and hyperglycemia was observed. There was a reduction in RR, characterizing bradypnea. Hypoxemia and metabolic acidosis were observed. Myorelaxation and anesthetic recovery were classified as excellent in all female dogs. It was concluded that the anesthesia used promotes intense myorelaxation, good anesthetic recovery and does not seriously alter cardiorespiratory functions, but does not produce satisfactory analgesia. In Chapter II, arterial hypertension was observed after extubation, discrete bradycardia, bradypnea and hypercapnia during the entire period of continuous IV infusion. Satisfactory analgesia was evidenced against of interdigital pinching and electrical stimulation induced in the animals. Anesthetic recovery was classified excellent in 75% of female dogs. It was concluded that the anesthetic protocol produces satisfactory analgesia and myorelaxation, excellent anesthetic recovery and significantly reduces cardiac and, mainly, respiratory functions. In Chapter III, there was a reduction in HR and an increase in BP. The duration of the intervals between P and Q waves (PQms) and Q and T (QTms) increased significantly. There was an increase in left ventricular diameter in systole (LVDs) and end-systolic volume (ESV) and a reduction in cardiac output (CO) and ejection fractions (EF) and fractional shortening (FS). It was concluded that the experimental protocol reduces heart rate and left ventricular systolic function indices and causes important electrocardiographic alterations. The results obtained in this thesis allow us to conclude that the association of tiletamine-zolazepam with remifentanyl causes minimal physiological alterations and does not produce satisfactory analgesia, however, produces important cardiorespiratory depression, emphasizing the risks of this protocol in female dogs affected by cardiorespiratory diseases.

KEY-WORDS: α 2 adrenergic agonist; benzodiazepine; dissociative anesthesia; dogs; continuous infusion; opioid; surgery.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

	Pág.
FIGURA 1 – Par de agulhas de aço inoxidável espaçadas por 3 cm, inseridas por via subcutânea na base ventral da cauda e conectadas aos eletrodos do estimulador elétrico.	44

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

	Pág.
TABELA 1 – Mediana \pm desvio interquartílico da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), da frequência respiratória (<i>f</i>) em movimentos por minuto (mpm) e do miorelaxamento (Mio) em escores; e média \pm desvio padrão da pressão arterial média (PAM) em milímetros de mercúrio (mmHg), da temperatura retal (TR) em graus Célsius ($^{\circ}$ C) e da glicose sérica em miligrama por decilitro (mg/dL) de cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).....	36
TABELA 2 – Média \pm desvio padrão da duração da onda P (Pms), do complexo QRS (QRSms) e do intervalo QT (QTms), em milissegundos, e da amplitude da onda P (PmV) e da onda T (TmV), em milivolts; e mediana \pm desvio interquartílico da duração do intervalo PQ (PQms), em milissegundos e da amplitude da onda R (RmV), em milivolts, de cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg) e anestesiadas com infusão intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).	37
TABELA 3 – Mediana \pm desvio interquartílico do potencial hidrogeniônico (pH), das pressões parciais arteriais de oxigênio (PaO ₂) e de dióxido de carbono (PaCO ₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO ₂), em percentual (%), do dióxido de carbono plasmático total (TCO ₂), em milimol por litro (mmol/L), e do excesso de base (EB) em mmol/L; e média \pm desvio padrão do bicarbonato (HCO ₃ ⁻), em mmol/L, de cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).....	38

CAPÍTULO 2

Pág.

TABELA 1 – Mediana \pm desvio interquartílico da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), da frequência respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm), da saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2), em percentual (%), e da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração ($EtCO_2$) em milímetros de mercúrio (mmHg); e média \pm desvio padrão da pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), da temperatura retal (TR) em graus Célsius ($^{\circ}C$), de cadelas pré-medicadas com dexmedetomidina ($2 \mu g/kg$) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam ($2 mg/kg/h$), dexmedetomidina ($2 \mu g/kg/h$) e remifentanila ($10 \mu g/kg/h$).46

TABELA 2 – Mediana \pm desvio interquartílico das respostas à estimulação elétrica (REE) e ao pinçamento interdígital (RPI) e do miorelaxamento (MIO), em escores; e média \pm desvio padrão da glicemia (GLI), em miligrama por decilitro (mg/dL), de cadelas pré-medicadas com dexmedetomidina ($2 \mu g/kg$) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam ($2 mg/kg/h$), dexmedetomidina ($2 \mu g/kg/h$) e remifentanila ($10 \mu g/kg/h$).46

CAPÍTULO 3

TABELA 1 – Median \pm interquartile deviation of heart rate (HR), in beats per minute (bpm); and mean \pm standard deviation of systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial pressure, in millimeters of mercury (mmHg), of female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu g kg^{-1}$) and anesthetized intravenously continuous treatment with tiletamine-zolazepam ($2 mg kg^{-1} hour^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu g kg^{-1} hour^{-1}$) and remifentanil ($10 \mu g kg^{-1} hour^{-1}$)57

TABELA 2 – Median \pm interquartile deviation of P wave duration (Pms), QRS complex (QRSms) and PQ (PQms) and QT (QTms) intervals, in milliseconds, and amplitude of P waves (PmV) and T waves (TmV), in millivolts; and mean \pm standard deviation of R wave amplitude (RmV), in millivolts, of female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu g kg^{-1}$) and anesthetized intravenously continuous treatment with tiletamine-zolazepam ($2 mg kg^{-1} hour^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu g kg^{-1} hour^{-1}$) and remifentanil ($10 \mu g kg^{-1} hour^{-1}$).58

TABELA 3 – Prevalence of 1st and 2nd degree atrioventricular blocks (1st and 2nd AVB, respectively) and sinus arrhythmia (SA) diagnosed in female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) and anesthetized by continuous intravenous route with tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and remifentanil ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$)60

TABELA 4 – Median \pm interquartile deviation of left ventricular diameter in diastole (LVDd) and in systole (LVDs) in millimeters (mm), end-systolic volume (ESV) in milliliters (mL), and cardiac output (CO) in liters per minute (L minute⁻¹); and mean \pm standard deviation of end-diastolic volume (EDV), in mL, and of ejection fraction (EF) and fractional shortening (EF), in percentage (%), of female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) and anesthetized by continuous intravenous route with tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and remifentanil ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$)61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS	Arritmia sinusal
BAV 1°	Bloqueio atrioventricular de 1° grau
BAV 2°	Bloqueio atrioventricular de 2° grau
Bpm	Batimento por minuto
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
EB	Excesso de base
ECG	Eletrocardiografia
EtCO ₂	Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração
DC	Débito cardíaco
DVE _d	Diâmetro ventricular esquerdo em diástole
DVE _s	Diâmetro ventricular esquerdo em sístole
<i>F</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
FE	Frações de encurtamento
FE _j	Frações de ejeção
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLI	Glicemia
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
M	Momento
Mio	Miorrelaxamento
MPA	Medicação pré-anestésica
Mpm	Movimento por minuto
PaCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
pH	Potencial hidrogeniônico

Pms	Duração da onda P em milissegundos
PmV	Amplitude da onda P em milivolts
PQms	Duração do intervalo PQ em milissegundos
QRSms	Duração do complexo QRS em milissegundos
QTms	Duração do intervalo QT em milissegundos
REE	Resposta à estimulação elétrica
RmV	Amplitude da onda R em milivolts
RPI	Resposta ao pinçamento interdigital
RS	Ritmo sinusal
SaO ₂	Saturação arterial de oxihemoglobina
SpO ₂	Saturação periférica de oxihemoglobina
TCO ₂	Dióxido de carbono plasmático total
TR	Temperatura retal
VDF	Volume diastólico final
VSF	Volume sistólico final
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
<	Menor que
>	Maior que
≤	Menor ou igual que
°C	Graus Célsius
α ₁	Receptor alfa um adrenérgico
α ₂	Receptor alfa dois adrenérgico
μ	Receptor mu
μg/kg ou μg kg ⁻¹	Micrograma por quilograma
μg/mL ou μg mL ⁻¹	Micrograma por mililitro
μg/kg/h ou μg kg ⁻¹ hora ⁻¹	Micrograma por quilograma por hora
Cm	Centímetro
H	Hora
Kg	Quilograma
L/min ou L minuto ⁻¹	Litro por minuto
m ²	Metro quadrado
mA	Miliamperes
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/kg ou mg kg ⁻¹	Miligrama por quilograma
mg/mL ou mg/mL ⁻¹	Miligrama por mililitro
mg/kg/h ou mg kg ⁻¹ hora ⁻¹	Miligrama por quilograma por hora
Min	Minuto
mL	Mililitro
mL/kg/h	Mililitro por quilograma por hora
Mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
Ms	Milissegundo
mV	Milivolt
UI/mL ou UI mL ⁻¹	Unidade internacional por mililitro

INTRODUÇÃO GERAL

A anestesia intravenosa é uma modalidade comum de administração dos fármacos utilizados na rotina dos anestesistas veterinários. A utilização de fármacos anestésicos diretamente na circulação sanguínea permite uma rápida distribuição farmacológica até o local de ação, com início da anestesia geralmente rápido. A dose utilizada pode ser ajustada de acordo com o resultado desejado, podendo essa ser mantida em infusão contínua durante protocolos de manutenção anestésica intravenosa. Contudo, após sua administração, o efeito não pode ser revertido prontamente e há possibilidade da ocorrência de efeitos indesejáveis como resultado da elevada, embora transitória, concentração plasmática atingida (MASSONE; CORTOPASSI, 2009).

Na anestesia e/ou analgesia intravenosa contínua, as concentrações plasmáticas dos fármacos são mantidas na circulação sanguínea a partir da precisa administração intravenosa de doses de infusão que atendam à distribuição farmacológica em todos os tecidos, compensem os processos de metabolização e de eliminação e que possibilitem a manutenção adequada da anestesia e da analgesia (DUKE, 2013).

Na literatura veterinária os estudos com tiletamina-zolazepam em cães são escassos, principalmente sobre sua utilização por via intravenosa contínua. Sarturi (2014) estudou a analgesia pós-operatória promovida pela infusão contínua de 3,6 mg/kg/h de tiletamina-zolazepam em cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à ovariectomia, e observou que a infusão melhorou significativamente a analgesia no pós-operatório imediato, diminuindo o requerimento de analgésicos, quando comparado ao grupo que não a recebeu. Todavia, Pereira *et al.* (2019) estudaram a qualidade anestésica da infusão contínua de 2 mg/kg/h de tiletamina-zolazepam em cadelas, e concluíram que para obtenção de uma analgesia satisfatória indica-se a associação de fármacos analgésicos ao protocolo de infusão contínua.

A remifentanila é um fármaco opioide derivado da fentanila que apresenta uma meia-vida de eliminação muito curta (aproximadamente seis minutos), ao ponto de não haver necessidade de administração de *bolus* inicial para atingir concentrações plasmáticas adequadas e produzir analgesia, necessitando-se iniciar a infusão intravenosa contínua do fármaco para obter alívio imediato da dor, e sua interrupção resulta no rápido desaparecimento dos efeitos analgésicos. Sendo assim, recomenda-se a administração de analgésicos adicionais com duração de ação mais sustentada para assegurar um controle contínuo e adequado da dor após o término da infusão (KUKANICH; WIESE, 2017).

Além dos opioides, a dexmedetomidina está sendo bastante estudada em associação aos mais diversos protocolos anestésicos, sendo utilizada desde uma simples medicação pré-anestésica até em um protocolo de analgesia por infusão intravenosa ou por via epidural (SOUZA, 2006; MULLER, 2019). É um fármaco agonista α_2 -adrenérgico que apresenta alta seletividade para os receptores α_2 e promove melhor miorelaxamento, analgesia e sedação com pouca depressão respiratória e efeitos colaterais, quando comparada ao demais fármacos do grupo (FANTONI; CORTOPASSI, 2009).

A dexmedetomidina é 1620 vezes mais seletiva para os receptores α_2 , em relação aos α_1 , sendo utilizada como um fármaco sedativo, miorelaxante de ação central e analgésico. Já a remifentanila é um opioide μ agonista de ação ultracurta com propriedades sedativas e potente analgesia, sendo uma excelente escolha para protocolos de infusão contínua por curtos e longos períodos. A dexmedetomidina associada à remifentanila pode reduzir o consumo dos fármacos utilizados na manutenção da anestesia devido aos seus efeitos sedativos e analgésicos sinérgicos (ZANNIN, 2019).

Diante disto, e da escassez de informações a respeito da técnica de infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam utilizada em cirurgias na espécie canina, a presente tese, composta por três capítulos, objetivou-se com a presente tese avaliar os efeitos cardiorrespiratórios, o miorelaxamento e a qualidade da anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam associados à remifentanila ou à remifentanila-dexmedetomidina, em cadelas.

No Capítulo I avaliaram-se os efeitos cardiorrespiratórios e a qualidade da anestesia e da recuperação anestésica promovidos pela infusão contínua intravenosa de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila, em cadelas pré-medicadas com acepromazina e submetidas à cirurgia eletiva de ovariectomia.

No Capítulo II analisaram-se as peculiaridades da técnica de anestesia intravenosa contínua com dexmedetomidina, associada à remifentanila e à tiletamina-zolazepam, avaliando os efeitos cardiorrespiratórios, o relaxamento muscular, a analgesia e a qualidade da anestesia e da recuperação anestésica promovidos por esses fármacos em cadelas pré-medicadas com dexmedetomidina.

No Capítulo III avaliaram-se os efeitos cardiovasculares da anestesia intravenosa contínua com a associação tiletamina-zolazepam, remifentanila e dexmedetomidina, evidenciando os efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos dessa associação em cadelas hípidas.

REFERÊNCIAS

DUKE, T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 54, n. 3, p. 276-282, 2013.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Medicação pré-anestésica. In: _____. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 217-227, 2009.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, p. 611-675, 2017.

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

MULLER, M. O. **Infusão contínua de dexmedetomidina ou xilazina como parte de protocolos balanceados para cadelas em campanhas de castração**. Curitiba: PUCP, 2019. 46 p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2019.

PEREIRA, S. A. R. S.; HENRIQUE, F. V.; MEDEIROS, L. K. G.; SILVA, J. K. C.; GOES, A. B.; VAZ, A. F. M.; SOUZA, A. P.; NÓBREGA NETO, P. I. Anesthetic quality and cardiovascular and respiratory effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam in bitches. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, n. 3, p. 214-220, 2019.

SARTURI, V. Z. **Avaliação da analgesia pós-operatória da infusão contínua de tiletamina/zolazepam em fêmeas caninas anestesiadas com isofluorano e submetidas à ovariectomia**. Uruguaiana: UFP, 2014. 43 p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, 2014.

SOUZA, S. S. **Efeitos da dexmedetomidina, por via epidural ou infusão contínua intravenosa, em gatas anestesiadas com propofol e isofluorano e submetidas a ovarioalpingoisterectomia**. São Paulo: USP, 2006. 140 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós- Graduação em Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, 2006.

ZANNIN, D. **Anestesia intravenosa total em cadelas: avaliação de variáveis cardiovasculares e do requerimento anestésico de propofol na associação de remifentanila e dexmedetomidina**. Curitiba: UFPR, 2019. 59 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, 2019.

CAPÍTULO I:

Qualidade anestésica e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila em cadelas submetidas à ovariectomia

O manuscrito foi submetido à Revista Pesquisa Veterinária Brasileira (ISSN: 0100-736X) Seropédica/RJ, Qualis A4.

Qualidade anestésica e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila em cadelas submetidas à ovariectomia^{1*}

Sóstenes A.R.S. Pereira^{2*}, Karine G. Rocha², Lylian K.G. Medeiros², Jardel A. Silva², Edla I.S. Costa², Tallyson M. Gomes², Antônio F.M. Vaz², Pedro I. Nóbrega Neto²

ABSTRACT.- Pereira S.A.R.S., Rocha K.G., Medeiros L.K.G., Silva J.A., Costa E.I.S., Gomes T.M., Vaz A.F.M. & Nóbrega Neto P.I. 2021. **Anesthetic quality and cardiovascular and respiratory effects of the continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam associated with remifentanil in female dogs submitted to ovariohysterectomy.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande, Av. Universitária s/n., Santa Cecília, Patos, PB 58.708-110, Brazil. E-mail: sostenesarthur@gmail.com.br

This study aimed to evaluate the cardiorespiratory effects and the quality of the anesthesia promoted by continuous intravenous (IV) infusion of tiletamine-zolazepam associated with remifentanil in female dogs premedicated with acepromazine and submitted to elective ovariohysterectomy (OH) surgery. Six female dogs were premedicated with acepromazine (0.1mg/kg) intramuscularly (IM) and induced anesthesia with tiletamine-zolazepam (2mg/kg) intravenously (IV), and anesthetic maintenance was performed by IV infusion of tiletamine-zolazepam (2mg/kg/h) and of remifentanil (10µg/kg/h) for a period of 90 minutes (min). Parameters was measured immediately before acepromazine administration (M-15) and anesthetic induction (M0); five min after the start of continuous infusion (M5); and every 10min after the beginning of this, for a period of 90min (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 and M90) were: electrocardiography (ECG), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), respiratory rate (RR), rectal temperature (RT), arterial blood gas analysis, blood glucose, myorelaxation, quality and duration of anesthetic recovery. HR, electrocardiographic parameters and RT did not vary statistically between the studied moments.

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Av. Universitária s/n, Sta. Cecília, Patos, PB 58708-110, Brasil. Pesquisa de doutorado com apoio CAPES. *Autor para correspondência: sostenesarthur@bol.com.br.

MAP increased significantly at M30 compared to M0, M5, M10, M20, M50 and M70; and in M40, compared to M10 and M20. And a discrete hypotension was observed in M10 and M20. Still at M30, it was necessary to increase the dose of remifentanil to $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ in all animals. Blood glucose increased statistically 3min after cervical clamping (at M60), compared to M-15 and M20 (after dermatomy), and after dermorrhaphy (at M90) compared to M-15; hyperglycemia being observed. At RR there was a reduction in M30, in relation to M-15, and bradypnea was observed. As for the hemogasometric parameters: PaO_2 presented a reduction in M30, compared to M-15 and M0; SaO_2 decreased in M30 and M40 in relation to M-15 and M0, and hypoxemia was observed; arterial pH decreased in M30 and M60 compared to M-15 and M0, demonstrating acidemia; EB did not vary between moments but characterized metabolic acidosis; PaCO_2 , HCO_3^- and TCO_2 did not vary statistically. Myorelaxation increased significantly, from M5 to M90, in relation to the initial moment (M0). Anesthetic recovery was classified as excellent for five female dogs and good for one. The mean period of anesthetic recovery was 32.1 ± 13.0 and 84.6 ± 19.8 minutes. Continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam and remifentanil in female dogs submitted to ovariohysterectomy did not produce satisfactory analgesia, promoted intense myorelaxation and good anesthetic recovery, and did not seriously alter cardiorespiratory functions.

INDEX TERMS: continuous infusion, dissociative anesthesia, dogs, opioid, surgery.

RESUMO.- [Qualidade anestésica e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila em cadelas submetidas à ovariohisterectomia]

Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e a qualidade da anestesia promovidos pela infusão contínua intravenosa (IV) de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila em cadelas pré-medicadas com acepromazina e submetidas à cirurgia eletiva de ovariohisterectomia (OH). Seis cadelas foram pré-medicadas com acepromazina ($0,1\text{mg}/\text{kg}$) por via intramuscular (IM) e induzidas à anestesia com tiletamina-zolazepam ($2\text{mg}/\text{kg}$) pela via intravenosa (IV), e a manutenção anestésica foi realizada pela infusão IV de tiletamina-zolazepam ($2\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) e de remifentanila ($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) durante um período de 90 minutos (min). Os parâmetros foram mensurados imediatamente antes da administração da acepromazina (M-15) e da indução anestésica (M0); cinco minutos após o início da infusão contínua (M5); e a cada 10min após o início desta, por um período de 90min (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 e M90) foram: eletrocardiografia (ECG), frequência cardíaca (FC), pressão arterial

média (PAM), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), hemogasometria arterial, glicemia, analgesia, miorelaxamento, qualidade e duração da recuperação anestésica. A FC, os parâmetros eletrocardiográficos e a TR não variaram estatisticamente entre os momentos estudados. A PAM aumentou significativamente em M30, em comparação com M0, M5, M10, M20, M50 e M70; e em M40, em comparação com M10 e M20. Foi observada uma discreta hipotensão em M10 e M20. Em M30, foi necessário aumentar a dose de remifentanila para $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ em todos os animais. A glicemia aumentou estatisticamente três minutos após o pinçamento da cêrvix (em M60), em relação ao M-15 e ao M20, e após a dermorráfia (em M90) em relação ao M-15; sendo observada hiperglicemia. Na f ocorreu uma redução em M30, em relação ao M-15, e foi observada bradipneia. Quanto aos parâmetros hemogasométricos: a PaO_2 reduziu em M30, em comparação com M-15 e M0; a SaO_2 diminuiu em M30 e M40 em relação a M-15 e M0, e foi observado hipoxemia; o pH arterial reduziu em M30 e M60 em comparação com M-15 e M0, demonstrando acidemia; o EB não variou entre os momentos mas caracterizou acidose metabólica; a PaCO_2 , o HCO_3^- e o TCO_2 não variaram estatisticamente. O miorelaxamento aumentou significativamente, do M5 ao M90, em relação ao M0. A recuperação anestésica foi classificada como excelente todas as cadelas. O período médio de recuperação anestésica foi de $32,1 \pm 13,0$ e $84,6 \pm 19,8$ minutos, para posicionamento em decúbito esternal e para retorno da deambulação, respectivamente. A infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam e remifentanila em cadelas submetidas à ovariectomia não produz analgesia satisfatória, promove miorelaxamento intenso e boa recuperação anestésica e não altera gravemente as funções cardiorrespiratórias.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: anestesia dissociativa, infusão contínua, cães, cirurgia, opioide.

1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos gerais intravenosos modificam a excitabilidade neuronal diminuindo gradualmente a atividade cerebral e induzindo sedação e hipnose de grau moderado a profundo, de acordo com o plano anestésico descrito por Guedel (1921). Entretanto outras substâncias anestésicas injetáveis, do grupo das ciclo-hexaminas, não compartilham esse conceito clássico. A fenciclidina, o primeiro anestésico do grupo, induzia anestesia produzindo um estado semelhante à catalepsia, observando um aumento da função motora seguido de ataxia, caracterizado pelo estágio intermediário de anestesia, com posturas bizarras e comportamento tipo alucinatório (Valadão 2009).

O termo anestesia dissociativa foi descrito por Corssen e Domino (1966) com base nos efeitos psíquicos e eletroencefalográficos da cetamina, fármaco mais estudado e utilizado do grupo, que, quando aplicada no homem, produz aumento da atividade na porção frontal do córtex cerebral. A cetamina induz anestesia por interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo seletivamente alguns centros cerebrais, por bloqueio dos estímulos sensitivos no tálamo (Berry 2017).

O cloridrato de cetamina e o cloridrato de tiletamina são os anestésicos dissociativos mais comumente usados em medicina veterinária. A tiletamina tem duração de ação, em média, três vezes maior do que a cetamina e está disponível apenas em associação com o benzodiazepínico zolazepam, em partes iguais, visando reduzir os efeitos adversos do agente dissociativo, melhorar a indução anestésica e produzir miorelaxamento. Existe, ainda, uma particularidade relacionada com a farmacocinética do zolazepam nos cães, nos quais a meia-vida plasmática é de uma hora, contra 1,2 horas da tiletamina, prevalecendo o efeito da tiletamina durante a recuperação anestésica, com a ocorrência de excitação e vocalização (Valadão 2011). No entanto, a recuperação agitada não foi observada quando um fármaco fenotiazínico foi utilizado como medicação pré-anestésica nos protocolos que usaram a associação tiletamina-zolazepam como anestesia de cães (Almeida et al. 2000, Pereira 2008, Pereira et al. 2019).

Entre os fármacos analgésicos utilizados nos protocolos de infusão contínua, os fármacos do grupo das fentanilas são os de escolha e são tipicamente administrados por infusão intravenosa. A remifentanila vem trazendo uma nova perspectiva para o desenvolvimento da anestesia intravenosa contínua, por ser um agente agonista μ , sintético, de curta duração de ação, ao ponto de não haver necessidade de *bolus* inicial para atingir concentrações plasmáticas adequadas, por possuir latência muito curta em consequência da alta lipossolubilidade. Desta forma, a remifentanila é considerada como fármaco de escolha para o período transoperatório, preferencialmente em infusões contínuas (Fantoni & Mastrocinque 2009, Kukanich & Wiese 2017).

Objetivou-se com o presente estudo avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e a qualidade da anestesia e da recuperação anestésica promovidos pela infusão contínua intravenosa de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila, em cadelas pré-medicadas com acepromazina e submetidas à cirurgia eletiva de ovariohisterectomia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) Institucional (protocolo nº 129/2018).

Foram utilizadas seis cadelas, sem raça definida, clinicamente saudáveis, pesando $14,8 \pm 3,2$ kg (média \pm desvio padrão), com idade variando entre um e oito anos. As cadelas foram obtidas junto a tutores que buscavam a cirurgia eletiva de ovariectomia (OH). Cada tutor assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando a participação de seu animal na pesquisa.

Os animais foram alocados no canil do Hospital Veterinário Universitário onde passaram por um período de adaptação de 15 dias, antes da realização do experimento. Ao chegarem ao Hospital as cadelas foram desverminadas e alocadas em baias de cimento medindo 3m^2 , onde permaneceram durante todo o período experimental, recebendo água fresca e ração comercial, trocadas duas vezes ao dia, todos os dias.

Três dias antes do procedimento anestésico-cirúrgico foi realizado exame físico e coleta de sangue venoso de cada animal para avaliação hematológica e bioquímica (hemograma e dosagens de ureia, creatinina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina), com o objetivo de comprovar que os mesmos estavam aptos a serem submetidos ao experimento.

Os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 12 horas e hídrico de quatro horas, previamente à anestesia (Henrique et al. 2019). Foram realizadas tricotomia e antissepsia das regiões: abdominal ventral, correspondente ao campo operatório; dorsal dos antebraços direito e esquerdo, para introdução de cateteres 22G nas veias cefálicas e administração da fluidoterapia com solução Ringer com Lactato ($5\text{mL}/\text{kg}/\text{h}$) e, com o auxílio de uma torneira de três vias, administração da infusão contínua anestésica no braço esquerdo, e da infusão analgésica no braço direito; e da face externa da orelha esquerda, para introdução de um cateter 24G na artéria auricular média e mensuração da pressão arterial média.

A medicação pré-anestésica (MPA) foi realizada com acepromazina ($0,1\text{mg}/\text{kg}$), por via intramuscular (IM) e, após 15 minutos (min.), a anestesia foi induzida administrando-se a associação tiletamina-zolazepam em *bolus*, na dose de $2\text{mg}/\text{kg}$, pela via intravenosa (IV). Ato contínuo, iniciou-se a infusão IV contínua de tiletamina-zolazepam, na dose de $2\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$, e de remifentanila, na dose de $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, durante um período de 90min. Ambas as infusões (de tiletamina-zolazepam e de remifentanila) foram realizadas empregando diferentes bombas de infusão.

Em seguida, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre uma calha cirúrgica revestida com um colchão térmico, respirando ar ambiente espontaneamente sem

intubação endotraqueal. O procedimento cirúrgico foi realizado segundo a técnica de ovariohisterectomia descrita por MacPhail (2014). Todas as cirurgias foram realizadas pelos mesmos cirurgião e auxiliar, bem como as anestésias pelo mesmo anestesista.

Após o término das infusões anestésicas, os animais foram colocados sobre um colchão térmico no piso da sala de recuperação anestésica e ali permaneceram até assumirem espontaneamente a posição quadrupedal.

Os animais receberam, ao final do fornecimento de tiletamina-zolazepam e remifentanila, administrações de meloxicam (0,1mg/kg) e dipirona (25mg/kg), ambos por via IV. Após a completa recuperação anestésica, foram devolvidos aos seus respectivos tutores, com a prescrição de meloxicam na dose de 0,1mg/kg, a cada 24 horas, durante três dias, e dipirona na dose de 25mg/kg, a cada 12 horas, durante cinco dias, ambos por via oral; além da indicação de limpeza diária da ferida cirúrgica com solução de NaCl 0,9%, seguida da aplicação tópica de rifamicina até o 10º dia pós-operatório, quando a sutura cutânea foi removida.

Os parâmetros que foram mensurados em todos os animais, imediatamente antes da administração da acepromazina (M-15); imediatamente antes da indução anestésica (M0); cinco minutos após o início da infusão contínua (M5); e a cada 10min após o início da infusão, por um período de 90min (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 e M90), foram os seguintes: *eletrocardiografia (ECG)*, mediante o emprego de um eletrocardiógrafo computadorizado, na velocidade de 50mm/s, calibração de voltagem de 1cm para cada 1 milivolt (1mV = 1cm) e derivação DII. Os eletrodos cutâneos foram aplicados nas regiões das articulações umeroradioulnares e femorotibiopatelares. Foram registradas a duração (Pms) e a amplitude da onda P (PmV), em milissegundos - ms - e milivolts - mV, respectivamente, a duração do intervalo entre as ondas P e Q (PQms) e do complexo QRS (QRSms), a amplitude da onda R (RmV), a duração do intervalo QT (QTms) e a amplitude da onda T (TmV). A presença de qualquer achado eletrocardiográfico anormal foi registrada; *frequência cardíaca (FC)*, em batimentos por minuto (bpm), obtida a partir do intervalo entre duas ondas R do traçado eletrocardiográfico; *pressão arterial média (PAM)*, em milímetros de mercúrio (mmHg), mediante cateterização da artéria auricular média e conexão a um manômetro aneroide através de um sistema canular preenchido com solução salina heparinizada, na concentração de 50UI/mL, mantendo a interface ar-solução à altura da articulação escapuloumeral; *frequência respiratória (f)*, em movimentos por minuto (mpm), obtida por meio da inspeção dos movimentos respiratórios; e *temperatura retal (TR)*, em graus Célsius (°C), obtida pela introdução de um termômetro clínico digital no reto, mantendo-se o mesmo em contato com a mucosa retal.

Também foi avaliada a *hemogasometria arterial*, mediante coleta de 1mL de sangue da artéria auricular média por meio da torneira de três vias que conecta o cateter arterial ao sistema de mensuração da PAM. As variáveis hemogasométricas foram registradas nos momentos M-15, M0, M10, M30, M60 e M90 e correspondiam a: potencial hidrogeniônico (pH); pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) e pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg; saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em percentual (%); e dióxido de carbono plasmático total (TCO₂), excesso de base (EB) e bicarbonato (HCO₃⁻), em milimol por litro (mmol/L). Os valores dos gases foram corrigidos para a temperatura retal, anotada no momento da coleta da amostra e, para a hemoglobina, mensurada no M-15.

Para avaliação da analgesia foram colhidos 2mL de sangue da veia jugular para determinação dos níveis séricos de glicose, em miligrama por decilitro (mg/dL), antes da realização da medicação pré-anestésica (M-15) e três minutos após os momentos considerados por Souza et al. (2002) como os mais dolorosos na cirurgia de ovariohisterectomia: a dermatotomia, o pinçamento dos pedículos ovarianos e a dermorrafia. E, seguindo critérios avaliados no estudo piloto, realizado no primeiro animal desse estudo, o pinçamento da cérvix também foi considerado como um destes momentos dolorosos. Estas etapas foram executadas três minutos antes dos momentos M20 (dermatotomia), M30 (pinçamento dos pedículos ovarianos), M60 (pinçamento da cérvix) e M90 (dermorrafia).

Ademais, durante a realização do procedimento cirúrgico, caso houvesse aumento da PAM superior a 10% em relação ao valor mensurado no momento experimental imediatamente anterior, a dose de infusão de remifentanila era aumentada para 12µg/kg/h, assim permanecendo até o final do procedimento cirúrgico, semelhante ao citado por Henrique et al. (2019) como medida de resgate analgésico transcirúrgico.

O miorelaxamento foi avaliado nos mesmos momentos citados para a avaliação paramétrica (exceto no M-15), de acordo com a resposta de rigidez muscular ou de contração muscular oposta aos movimentos de extensão e/ou flexão gerados pelo avaliador no membro pélvico. Este parâmetro foi classificando em: excelente (escore 2), quando se evidenciou ausência de contração muscular; bom (escore 1), quando houve leve ou moderada contração muscular; e ruim (escore 0), quando o animal apresentava rigidez muscular ou movimentos espontâneos dos membros.

A qualidade da recuperação anestésica foi avaliada em escores: excelente (escore 2), quando o animal repousava tranquilamente, apesar de responsivo; boa (escore 1), quando apresentava moderada excitação; ou ruim (escore 0), quando apresentava agitação, tremores e/ou mioclonias. A manifestação de reações indesejáveis como vocalização, tremores,

comportamento de fuga e/ou agitação, vômito e defecação foi verificada e, caso ocorresse, devidamente anotada.

A duração da recuperação anestésica foi registrada em minutos, compreendendo o tempo decorrido entre o término da infusão contínua e a adoção espontânea do decúbito esternoabdominal (recuperação esternal) e da posição quadrupedal (recuperação total).

A análise estatística foi realizada empregando o programa BioEstat 5.3 ao nível de 5% de significância ($p < 0,05$). Os dados obtidos foram submetidos, inicialmente, ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos estão apresentados como média \pm desvio padrão e os não paramétricos como mediana \pm desvio interquartil. Utilizou-se a análise de variância para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey (distribuição paramétrica) ou o teste de Friedman (distribuição não paramétrica) para verificar a variação entre os momentos experimentais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O procedimento cirúrgico, iniciado, aproximadamente, 16min após o início das infusões, transcorreu conforme o esperado, tendo uma duração média de $70,3 \pm 1,2$ minutos, não havendo nenhuma intercorrência.

A FC não apresentou alterações estatísticas ao longo da anestesia (Tabela 1) e todas as medianas mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para espécie, de 60 a 160bpm (Feitosa 2020). Portanto, os fármacos em teste não interferiram negativamente neste parâmetro.

A PAM aumentou significativamente em M30, em comparação aos valores médios obtidos em M0, M5, M10, M20, M50 e M70; e em M40, em comparação com M10 e M20 (Tabela 1). Foi observada uma discreta hipotensão em M10 e M20 quando consideramos normais os valores de PAM entre 80 e 120mmHg (Haskins 2017). Esta hipotensão provavelmente deveu-se ao bloqueio de receptores α_1 -adrenérgicos periféricos que a acepromazina promove, gerando esse efeito hemodinâmico (Cortopassi & Fantoni 2009), visto que houve uma tendência à diminuição da PAM a partir de M0, quando o valor médio obtido estava no limite inferior de normalidade para espécie. Além disso, essa diminuição pode ter sido potencializada pela ação hipotensora provocada pela remifentanila (Tirel et al. 2005). Entretanto, os valores normalizaram-se a partir de M30 devido à elevação da PAM observada após o pinçamento dos pedículos ovarianos. A tiletamina, por sua vez, promove um aumento na PAM (Valadão 2009), o que também pode ter ajudado a manter os valores dentro dos padrões de normalidade.

Ainda em M30, também foi observada uma média de PAM superior a 10% da mensurada em M20, levando assim à necessidade de aumento da dose de infusão de remifentanila para $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ em todos os animais, a partir dos 30min de infusão. Vale salientar que M30 é o momento correspondente a três minutos após o pinçamento dos pedículos ovarianos, considerado por Sousa et al. (2002) como a etapa de maior estímulo doloroso durante a cirurgia de OH. Desta forma, corroborando Brown et al. (2007) e Henrique et al. (2019), que utilizaram a mensuração da PAM como parâmetro para avaliação da dor transoperatória, o protocolo anestésico utilizado nesse estudo não foi capaz de eliminar a dor aguda provocada pelo pinçamento dos pedículos ovarianos.

Os níveis séricos de glicose aumentaram estatisticamente três minutos após o pinçamento da cérvix (em M60), em relação ao M-15 e ao M20, e após a dermorrafia (em M90) em relação ao M-15 (Tabela 1). Além disso, houve uma tendência ao aumento da glicemia já após a dermatotomia (em M20) que, apesar de não significativo estatisticamente, levou a um quadro de hiperglicemia transitória com valores médios acima de $120\text{mg}/\text{dL}$ (Nelson 2004). Resultados semelhantes foram observados por Henrique et al. (2019), que utilizaram o cortisol e a glicose como marcadores de dor transoperatória na cirurgia de OH e observaram uma tendência de elevação de ambos a partir da dermatotomia, e que também se agravaram de acordo com os outros estímulos algícos provocados pelo procedimento de OH. Entretanto, de acordo com Simões e Duarte (2009), o uso de benzodiazepínicos interfere no aumento da curva glicêmica em resposta ao estresse cirúrgico, principalmente quando utilizados em infusão contínua. Porém, no presente estudo, mesmo sob infusão de zolazepam, fármaco benzodiazepínico, as cadelas apresentaram elevação da glicemia e hiperglicemia transoperatória. Sendo assim, com base nos achados de glicemia e de PAM neste experimento, o protocolo utilizado não foi capaz de abolir a dor aguda promovida pela cirurgia de OH.

Quanto à frequência respiratória, ocorreu uma redução significativa em M30, em relação ao M-15 (Tabela 1). Após o início da infusão contínua, os valores medianos da f permaneceram abaixo dos limites fisiológicos para cães, de 18 a 36mpm (Feitosa 2020). Conseqüentemente, depreende-se que o protocolo anestésico induziu bradipneia em decorrência dos fármacos utilizados que, de maneira geral, são depressores do sistema respiratório. A associação tiletamina-zolazepam, quando administrada pela via IV, promove depressão respiratória transitória imediatamente após sua administração (Valadão & Pacchini 2001). Além disso, a infusão de remifentanila pode contribuir com a redução da f , uma vez que este fármaco é potencialmente depressor do centro respiratório (Nora et al. 2007, Fantoni & Mastrocinque 2009).

A TR não variou significativamente ao longo dos momentos estudados (Tabela 1) e manteve-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, que variam de 37,5 a 39,2°C (Feitosa 2020). Valores similares foram observados por Pereira et al. (2019), que preveniram a hipotermia com a utilização de colchão térmico durante anestesia por infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) em cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg). Nessas condições, o protocolo experimental estudado não ocasionou hipotermia nas cadelas submetidas à cirurgia eletiva de ovariectomia.

Os parâmetros eletrocardiográficos Pms, PmV, PQms, QRSms, RmV, QTms e TmV, não variaram estatisticamente entre os momentos estudados (Tabela 2) e apresentaram valores médios e medianos dentro dos intervalos de referência para cães (Santilli et al. 2020). Logo, o protocolo anestésico estudado não alterou a condução elétrica cardíaca nessa espécie.

Quanto aos parâmetros hemogasométricos, a PaO₂ apresentou uma redução significativa em M30 em comparação com M-15 e M0 (Tabela 3), no entanto, durante todo o período experimental os valores medianos mantiveram-se dentro dos padrões de normalidade que, para cães em respiração espontânea com ar ambiente, variam entre 80 e 110mmHg (Haskins 2017). Já a SaO₂ diminuiu estatisticamente em M30 e M60 em relação a M-15 e M0, e foram observadas saturações inferiores a 90%, valor mínimo de normalidade deste parâmetro em caninos (Haskins 2017), durante todo o período de infusão dos fármacos. Sendo assim, com base nos achados de PaO₂ e SaO₂, o protocolo anestésico induziu uma hipoxemia que se agravou, discretamente, aos 30min de infusão contínua, quando os fármacos induziram uma maior redução da *f*. À vista disso, para uma melhor oxigenação sanguínea indica-se a suplementação de oxigênio durante o período de infusão do presente protocolo.

Apesar disso, a PaCO₂, variável fundamental para identificação de alcalose ou acidose respiratórias, não variou estatisticamente e exibiu valores discretamente inferiores ao intervalo de referência para a espécie canina (35 a 45mmHg) em M-15 e M60 (Haskins 2017). Logo, no presente experimento, os valores de PaCO₂ não revelaram evidência de alcalose ou acidose respiratória (Tabela 3). Ademais, a discreta hipocapnia verificada aos 60min de infusão pode estar associada a uma típica diminuição compensatória da PaCO₂ observada durante quadros de acidose metabólica (DiBartola 2012).

O pH arterial reduziu significativamente em M30 e M60 em comparação com M-15 e M0 e demonstrou medianas inferiores aos valores de referência para caninos, que são de 7,36 a 7,44 (Vanova-Uhrikova et al. 2017), a partir dos 30min de infusão contínua até o fim do período experimental. Simultaneamente, o excesso de base, apesar de não ter variado significativamente entre os momentos estudados, também demonstrou a partir do M30 medianas abaixo dos limites

fisiológicos para cães, de -5,5 a -0,9mmol/L (Vanova-Uhrikova et al. 2017), o que pode ter influenciado as alterações observadas no pH. Diante destes, e dos demais resultados da hemogasometria, pode-se afirmar que a infusão contínua de tiletamina-zolazepam associados à remifentanila induziu um quadro de acidose metabólica primária aos 30min de infusão contínua, com compensação respiratória a partir dos 60min. Resultados semelhantes foram observados por Pereira (2008), avaliando a anestesia promovida por um *bolus* da associação tiletamina-zolazepam (3mg/kg, IV) em cadelas pré-medicadas com levomepromazina (1mg/kg, IV) que receberam ou não infusão contínua IV de remifentanila (18µg/kg/h) durante 45min, e verificaram acidemia com médias de pH e EB abaixo dos valores de referência para espécie, em ambos os grupos, durante todo o período experimental. No entanto, esta alteração clínica não necessita de correção terapêutica imediata ou de administração de fluidos cristaloides ou alcalinizantes, visto que esta é uma conduta indicada quando o pH sanguíneo está abaixo de 7,2 (Andrei 2014).

Quanto aos valores do HCO_3^- e do TCO_2 , estes permaneceram dentro dos limites fisiológicos para cães que são de 17,2 a 23,0mmol/L e de 18,0 a 24,1mmol/L (Vanova-Uhrikova et al. 2017), respectivamente (Tabela 3). Em ambos os parâmetros não foi observada variação estatística significativa entre os momentos experimentais. Todavia, mesmo não sendo observada alteração quanto aos valores médios de HCO_3^- , houve uma tendência à diminuição destes após o início da infusão anestésica que provavelmente influenciou na redução do EB, uma vez que o mesmo é calculado a partir do HCO_3^- (Vanova-Uhrikova et al. 2017).

Os escores de miorelaxamento aumentaram significativamente, do M5 ao M90, em relação ao momento inicial da avaliação deste parâmetro (M0) (Tabela 1), evidenciando-se total flacidez muscular durante todo o período de infusão contínua. Em M0 100% das cadelas apresentaram miorelaxamento bom e entre M5 e M90, 100% apresentaram miorelaxamento excelente. O miorelaxamento observado se deve ao efeito do benzodiazepínico presente na associação anestésica, o zolazepam, que produz relaxamento muscular através de sua ação sobre os reflexos supraespinhais, que são responsáveis pelo tônus e pelo bloqueio da transmissão dos neurônios intercalares (Cortopassi & Fantoni 2009).

No M80 um dos animais apresentou movimento de língua e outro vocalizou durante cinco min, efeito comum da anestesia dissociativa, tendo em vista que esses fármacos não suprimem os reflexos protetores de deglutição e tosse, assim como os reflexos faríngeos e laríngeos (Valadão 2009).

A qualidade da recuperação anestésica foi classificada como excelente em todos os animais, não ocorrendo nenhuma alteração durante esse período. O período médio de

recuperação anestésica foi de $32,1 \pm 13,0$ minutos para o posicionamento em decúbito esternoabdominal e $84,6 \pm 19,8$ minutos para o retorno à posição quadrupedal. Pereira et al. (2019) evidenciaram que o uso da associação de tiletamina-zolazepam em um *bolus* de 2mg/kg e manutenção anestésica com a mesma associação, na dose de 2mg/kg/h, durante 60 minutos, resultou em um período de recuperação de $15,1 \pm 7,7$ minutos para posicionamento em decúbito esternal e $45,5 \pm 23,1$ para retorno da deambulação. Sendo assim, pode-se supor que o aumento do tempo de recuperação verificado no nosso estudo deva-se ao maior tempo de infusão da associação tiletamina-zolazepam, possibilitando algum acúmulo dos fármacos no organismo do paciente.

4 CONCLUSÃO

A infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam associados a remifentanila em cadelas pré-medicadas com acepromazina e submetidas à ovariectomia não produz analgesia satisfatória, promove miorelaxamento intenso e excelente recuperação anestésica e não altera gravemente as funções cardiorrespiratórias.

Agradecimentos.- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

Declaração de conflito de interesse.- Os autores não possuem nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Andrei G.B. 2014. Avaliação clínica da acidose metabólica: estudo de casos em animais de companhia. Dissertação de Mestrado, Universidade de Lisboa, Lisboa. 83p.
- Almeida E.M.P., Nunes N., Fantinatti A.P., Santos P.S.P., Bolzan A.A. & Rezende M.L. 2000. Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. 37(3).
- Berry S.H. 2017. Anestésicos injetáveis, p.829-891. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 5º ed. Roca, Rio de Janeiro.
- Brown S., Atkins C., Bagley R., Car A., Cowgil L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P. & Stepien R. 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. J. vet. intern. med. 21(3):542-558.

- Corssen G. & Domino E.F. 1966. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth. Analg.* 45:29-40.
- Cortopassi S.R.G. & Fantoni D.T. 2009. Medicação pré-anestésica, p.217-227. In: _____. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2º ed. Roca, São Paulo.
- DiBartola S.P. 2012. Acid-base disorders, p. 217-295. In: _____. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice*. 4º ed. Elsevier, Saint Louis.
- Fantoni D.T. & Mastrocinque S. 2009. Fisiopatologia e controle da dor aguda, p.521-544. In: _____. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2º ed. Roca, São Paulo.
- Feitosa F.L.F. 2020. Exame físico geral ou de rotina, p.47-64. In: _____. *Semiologia Veterinária: a Arte do Diagnóstico*. 4º ed. Roca, São Paulo.
- Guedel A.E. 1921. Third stage ether anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball. *Penn. Med. J.* 24:375-380.
- Haskins S.C. 2017. Monitoramento de pacientes anestesiados, p.270-353. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. *Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 5º ed. Roca, Rio de Janeiro.
- Henrique F.V., Pereira S.A.R.S., Medeiros L.K.G., Batista L.F., Silva J.A., Oliveira L.V.S.X., Dias D.C.A., Souza A.P. & Nóbrega Neto P.I. 2019. Anestesia intravenosa contínua com dextrocetamina e detomidina em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e pré-medicadas com midazolam e morfina. *Acta. Sci. Vet.* 47(1):1650.
- Kukanich B. & Wiese A.J. 2017. Opioides, p.611-675. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. *Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 5º ed. Roca, Rio de Janeiro.
- Macphail C.M. 2014. Surgery of the reproductive and genital systems, p.780-853. In: Fossum T.W., Dewey C.W., Horn C.V., Johnson A.L., Macphail C.M. Radlinsky M.G., Schulz K.S. & Willard M.D. *Small Animal Surgery*. 4º ed. Elsevier, Saint Louis.
- Nelson R.W. 2004. Diabetes melito, p.1516-1539. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5º ed. Guanabara Koogan, São Paulo.
- Nora F.S., Klipel R., Ayala G. & Oliveira Filho G.R. 2007. Remifentanil: o regime de infusão faz diferença na prevenção das respostas circulatórias à intubação traqueal? *Rev. Bras. Anesthesiol.* 57(3):247-260.
- Pereira S.A.R.S., Henrique F.V., Medeiros L.K.G., Silva J.K.C., Goes A.B., Vaz A.F.M., Souza A.P. & Nóbrega Neto P.I. 2019. Anesthetic quality and cardiovascular and respiratory effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam in bitches. *Pesq. Vet. Bras.* 39(3):214-220.

- Pereira T. 2008. Infusão contínua de remifentanil em cadelas pré-medicadas com levomepromazina e anestesiadas com tiletamina-zolazepam. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 56p.
- Santilli R., Moïse N.S., Pariaut R. & Perego M. 2020. Eletrocardiografia de cães e gatos: diagnóstico de arritmias. 2º ed. MedVet, São Paulo.
- Simões D.M.N. & Duarte R. 2009. Anestesia no cão e gato diabético, p.374-386. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. Anestesia em Cães e Gatos. 2º ed. Roca, São Paulo.
- Souza A.P., Pompermayer L.G., Lavor M.S.L., Duarte T.S. & Silva R.M.N. 2002. Butorfanol na anestesia com propofol em gatas pré-tratadas com levomepromazina. Ciênc. Rural. 32(4):589-594.
- Tirel O., Chanavaz C., Bansard J.Y., Carré F., Ecoffey C., Senhadji L. & Wodey E. 2005. Effect of remifentanil with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children. Anesth. 60:982-989.
- Vanova-Uhrikova I., Rauserova-Lexmaulova L., Rehakova K., Scheer P. & Doubek J. 2017. Determination of reference intervals of acid-base parameters in clinically healthy dogs. J. Vet. Emerg. Crit. Care. 27(3):325-332.
- Valadão C.A.A. 2009. Anestesia dissociativa, p.237-245. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. Anestesia em Cães e Gatos. 2º ed. Roca, São Paulo.
- Valadão C.A.A. 2011. Anestesia dissociativa, p.73-84. In: Massone F. Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas. 6º ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Valadão C.A.A. & Pacchini C.E. 2001. Efeitos cardiorrespiratórios da tiletamina-zolazepam em cães hipovolêmicos. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 53(1):44-51.

Legendas das Tabelas

Tabela 1. Mediana \pm desvio interquartilico da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), da frequência respiratória (*f*) em movimentos por minuto (mpm) e do miorelaxamento (Mio) em escores; e média \pm desvio padrão da pressão arterial média (PAM) em milímetros de mercúrio (mmHg), da temperatura retal (TR) em graus Célsius ($^{\circ}$ C) e da glicose sérica em miligrama por decilitro (mg/dL) de cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).

Tabela 2. Média \pm desvio padrão da duração da onda P (Pms), do complexo QRS (QRSms) e do intervalo QT (QTms), em milissegundos, e da amplitude da onda P (PmV) e da onda T (TmV), em milivolts; e mediana \pm desvio interquartílico da duração do intervalo PQ (PQms), em milissegundos e da amplitude da onda R (RmV), em milivolts, de cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg) e anestesiadas com infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).

Tabela 3. Mediana \pm desvio interquartílico do potencial hidrogeniônico (pH), das pressões parciais arteriais de oxigênio (PaO₂) e de dióxido de carbono (PaCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em percentual (%), do dióxido de carbono plasmático total (TCO₂), em milimol por litro (mmol/L), e do excesso de base (EB) em mmol/L; e média \pm desvio padrão do bicarbonato (HCO₃⁻), em mmol/L, de cadelas pré-medicadas com acepromazina (0,1mg/kg) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam (2mg/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).

Tabela 1

Ms	Parâmetros					
	FC	PAM	<i>f</i>	TR	Mio	Glicose
M-15	90,0 ± 26,0 ^a	94,6 ± 12,5 ^{abc}	36,0 ± 23,0 ^a	38,6 ± 0,5 ^a	-	117,3 ± 12,9 ^a
M0	100,0 ± 36,0 ^a	80,0 ± 8,1 ^{bc}	24,0 ± 23,0 ^{ab}	38,5 ± 0,5 ^a	1 ± 0 ^a	-
M5	152,0 ± 70,0 ^a	81,6 ± 7,8 ^{bc}	16,0 ± 5,0 ^{ab}	37,9 ± 0,6 ^a	2 ± 0 ^b	-
M10	104,0 ± 28,0 ^a	76,0 ± 11,0 ^b	16,0 ± 4,0 ^{ab}	38,0 ± 0,7 ^a	2 ± 0 ^b	-
M20	100,0 ± 20,0 ^a	74,3 ± 9,9 ^b	14,0 ± 9,0 ^{ab}	37,8 ± 0,7 ^a	2 ± 0 ^b	126,6 ± 9,2 ^{ac}
M30	76,0 ± 33,0 ^a	119,0 ± 22,5 ^a	14,0 ± 7,0 ^b	37,8 ± 0,7 ^a	2 ± 0 ^b	134,2 ± 8,8 ^{abc}
M40	96,0 ± 19,0 ^a	105,0 ± 12,7 ^{ac}	14,0 ± 6,0 ^{ab}	37,8 ± 0,6 ^a	2 ± 0 ^b	-
M50	92,0 ± 36,0 ^a	92,6 ± 14,6 ^{bc}	14,0 ± 9,0 ^{ab}	37,8 ± 0,6 ^a	2 ± 0 ^b	-
M60	96,0 ± 48,0 ^a	99,0 ± 8,4 ^{abc}	14,0 ± 9,0 ^{ab}	37,8 ± 0,6 ^a	2 ± 0 ^b	157,7 ± 24,4 ^b
M70	120,0 ± 66,0 ^a	93,3 ± 12,2 ^{bc}	16,0 ± 9,0 ^{ab}	37,9 ± 0,5 ^a	2 ± 0 ^b	-
M80	100,0 ± 98,0 ^a	94,3 ± 11,8 ^{abc}	18,0 ± 7,0 ^{ab}	38,0 ± 0,4 ^a	2 ± 0 ^b	-
M90	96,0 ± 84,0 ^a	95,0 ± 14,3 ^{abc}	14,0 ± 9,0 ^{ab}	38,1 ± 0,3 ^a	2 ± 0 ^b	147,1 ± 18,9 ^{bc}

- Ms (momentos). Médias ou medianas seguidas de letras diferentes na mesma coluna diferem entre si, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

- Valores de referência: FC (60,0 - 160,0bpm); PAM (80,0 - 120,0mmHg); *f* (18,0 - 36,0mpm); TC (37,5 - 39,2°C); Glicose (80 - 120mg/dL). Fonte: Haskins (2017), Feitosa (2010) e Nelson (2004).

Tabela 2

Ms	Parâmetros						
	Pms	PmV	PQms	QRSms	RmV	QTms	TmV
M-15	32,6 ± 8,4 ^a	0,18 ± 0,05 ^a	92,0 ± 22,5 ^a	43,6 ± 10,2 ^a	1,41 ± 1,04 ^a	194,6 ± 25,1 ^a	0,29 ± 0,09 ^a
M0	31,8 ± 7,0 ^a	0,12 ± 0,05 ^a	80,0 ± 25,5 ^a	40,0 ± 6,1 ^a	1,25 ± 1,12 ^a	213,6 ± 29,7 ^a	0,28 ± 0,07 ^a
M5	39,0 ± 13,1 ^a	0,23 ± 0,13 ^a	92,0 ± 20,5 ^a	43,0 ± 6,4 ^a	1,48 ± 0,87 ^a	197,8 ± 24,8 ^a	0,27 ± 0,09 ^a
M10	38,8 ± 8,5 ^a	0,22 ± 0,10 ^a	87,0 ± 37,0 ^a	42,8 ± 2,6 ^a	1,56 ± 0,91 ^a	209,8 ± 30,9 ^a	0,26 ± 0,09 ^a
M20	38,0 ± 6,1 ^a	0,21 ± 0,06 ^a	87,0 ± 30,0 ^a	41,4 ± 5,0 ^a	1,58 ± 0,84 ^a	226,8 ± 27,1 ^a	0,24 ± 0,09 ^a
M30	39,6 ± 3,8 ^a	0,19 ± 0,05 ^a	92,0 ± 32,0 ^a	43,2 ± 3,3 ^a	1,84 ± 1,01 ^a	227,8 ± 20,0 ^a	0,43 ± 0,17 ^a
M40	38,0 ± 3,7 ^a	0,24 ± 0,06 ^a	92,0 ± 21,5 ^a	46,6 ± 4,9 ^a	1,88 ± 1,07 ^a	223,8 ± 20,8 ^a	0,39 ± 0,17 ^a
M50	37,2 ± 8,6 ^a	0,20 ± 0,06 ^a	92,0 ± 28,5 ^a	42,6 ± 4,2 ^a	1,78 ± 1,16 ^a	211,6 ± 17,8 ^a	0,28 ± 0,20 ^a
M60	38,0 ± 7,6 ^a	0,22 ± 0,07 ^a	80,0 ± 14,0 ^a	41,0 ± 6,4 ^a	1,70 ± 0,98 ^a	208,0 ± 19,4 ^a	0,25 ± 0,14 ^a
M70	38,0 ± 5,4 ^a	0,20 ± 0,07 ^a	84,0 ± 19,5 ^a	41,8 ± 9,1 ^a	1,28 ± 1,12 ^a	205,6 ± 23,7 ^a	0,25 ± 0,17 ^a
M80	37,2 ± 5,4 ^a	0,24 ± 0,06 ^a	84,0 ± 20,5 ^a	38,6 ± 4,4 ^a	1,16 ± 1,06 ^a	204,8 ± 24,2 ^a	0,21 ± 0,14 ^a
M90	36,4 ± 8,6 ^a	0,22 ± 0,09 ^a	82,0 ± 20,5 ^a	37,8 ± 3,1 ^a	1,17 ± 1,00 ^a	204,0 ± 24,0 ^a	0,22 ± 0,12 ^a

- Ms (momentos). Médias ou medianas seguidas de letras diferentes na mesma coluna diferem entre si, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

- Valores de referência: Pms (< 40 ms); PmV ($< 0,40$ mV); PQms (60 - 130ms); QRSms (< 70 ms); RmV (< 3 mV); QTms (150 - 240ms). Fonte: Santilli et al. 2020.

Tabela 3

	Momentos					
	M-15	M0	M10	M30	M60	M90
pH	7,39 ± 0,08 ^a	7,43 ± 0,10 ^a	7,36 ± 0,05 ^{ab}	7,31 ± 0,07 ^b	7,33 ± 0,09 ^b	7,34 ± 0,05 ^{ab}
PaO ₂	90,5 ± 3,0 ^a	90,5 ± 1,2 ^a	88,5 ± 3,2 ^{ab}	86,0 ± 7,0 ^b	88,0 ± 6,0 ^{ab}	91,0 ± 2,7 ^{ab}
PaCO ₂	34,0 ± 11,2 ^a	35,5 ± 3,7 ^a	36,0 ± 4,0 ^a	37,5 ± 8,2 ^a	34,0 ± 7,0 ^a	35,0 ± 1,7 ^a
HCO ₃ ⁻	21,2 ± 5,8 ^a	22,9 ± 3,3 ^a	20,7 ± 2,2 ^a	18,4 ± 2,1 ^a	17,0 ± 3,6 ^a	18,4 ± 1,5 ^a
SaO ₂	90,2 ± 0,6 ^a	90,9 ± 1,9 ^a	88,8 ± 2,1 ^{ab}	86,5 ± 2,3 ^b	87,7 ± 6,1 ^b	88,8 ± 2,1 ^{ab}
TCO ₂	22,6 ± 9,8 ^a	22,3 ± 6,9 ^a	22,2 ± 4,7 ^a	19,1 ± 4,2 ^a	18,2 ± 5,0 ^a	19,9 ± 3,1 ^a
EB	-1,5 ± 9,4 ^a	-0,5 ± 7,7 ^a	-3,4 ± 5,7 ^a	-8,5 ± 4,1 ^a	-7,9 ± 6,5 ^a	-6,1 ± 4,0 ^a

- Médias ou medianas seguidas de letras diferentes na mesma coluna diferem entre si, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

- Valores de referência: pH (7,36 - 7,44); PaO₂ (80 - 110mmHg); PaCO₂ (35 - 45mmHg); HCO₃⁻ (17,2 - 23,0mmol/L); SaO₂ (> 90%); TCO₂ (18,0 - 24,1mmol/L); EB (-5,5 - -0,9mmol/L). Fonte: Vanova-Uhrikova et al. (2017) e Haskins (2017).

CAPÍTULO II:

Qualidade da anestesia e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam, dexmedetomidina e remifentanila em cadelas

O manuscrito foi submetido à Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ISSN: 1678-4162) Belo Horizonte/MG, Qualis B1.

Qualidade da anestesia e efeitos cardiorrespiratórios da infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam, dexmedetomidina e remifentanila em cadelas

Anesthetic quality and cardiorespiratory effects of the continuous infusion of tiletamine-zolazepam, dexmedetomidine and remifentanil in female dogs

Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira^{1*}, Jardel de Azevedo Silva¹,
Paula Frassinette de Azevedo Pereira¹, Ermano Lucena de Oliveira¹, Karine Gomes Rocha¹,
Antônio Fernando de Melo Vaz¹, Pedro Isidro da Nóbrega Neto¹

¹ Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde
Animal

RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e a qualidade da anestesia intravenosa (IV) contínua com tiletamina-zolazepam associados à dexmedetomidina e à remifentanila em cadelas. Foram utilizadas oito cadelas híbridas, sem raça definida, com idade de $2,1 \pm 0,8$ anos e pesando $17,45 \pm 3,2$ kg (média \pm desvio padrão). Após jejum, as cadelas foram pré-medicadas com dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$, via intramuscular) e, após 15 minutos, a anestesia foi induzida com tiletamina-zolazepam ($2 \text{mg}/\text{kg}$, IV). Em seguida, iniciou-se a infusão IV contínua de tiletamina-zolazepam ($2 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$), de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) e de remifentanila ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), por 60 minutos. Observou-se bradicardia em M40 e M50, hipertensão arterial em M70, e bradipneia e hipercapnia durante todo o período de infusão. Evidenciou-se analgesia e miorelaxamento satisfatórios. A recuperação anestésica foi classificada como excelente em 75% dos animais. A duração da recuperação anestésica foi de $40,63 \pm 11,84$ minutos. A anestesia de cadelas com o protocolo estudado foi de qualidade satisfatória, porém com efeitos depressores cardiorrespiratórios importantes.

Palavras-chave: agonista α_2 -adrenérgico, benzodiazepínico, cães, dissociativa, opioide.

* Autor para correspondência: sostenesarthur@gmail.com

ABSTRACT

The aim was to evaluate the cardiorespiratory effects and the quality of continuous intravenous (IV) anesthesia with tiletamine-zolazepam associated with dexmedetomidine and remifentanyl in female dogs. Eight healthy female dogs, mixed breed, aged 2.1 ± 0.8 years and weighing 17.45 ± 3.2 kg (mean \pm standard deviation) were used. After fasting, the female dogs were premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$, intramuscularly) and, after 15 minutes, anesthesia was induced with tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg}/\text{kg}$, IV). Then, continuous IV infusion of tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) and remifentanyl ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) was started for 60 minutes. Bradycardia was observed in M40 and M50, arterial hypertension in M70, and bradypnea and hypercapnia throughout the infusion period. Satisfactory analgesia and myorelaxation were evidenced. Anesthetic recovery was classified as excellent in 75% of the animals. The duration of anesthetic recovery was 40.63 ± 11.84 minutes. The anesthesia of female dogs with the protocol studied was of satisfactory quality, but with important cardiorespiratory depressant effects.

Keywords: α_2 adrenergic agonist, benzodiazepine, dissociative, dogs, opioid.

1 INTRODUÇÃO

A técnica de anestesia intravenosa contínua vem sendo realizada com mais frequência devido às boas propriedades farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos injetáveis mais recentes. Entre essas características estão rápida biotransformação e curta duração de ação, permitindo assim uma rápida recuperação da anestesia. Pesquisas têm demonstrado que o uso isolado de apenas um agente anestésico em infusão contínua causa maior depressão cardiorrespiratória, e que a associação de um ou mais agentes analgésicos reduz a taxa de infusão anestésica, minimiza os efeitos colaterais e possibilita uma anestesia mais segura e prática (Oliveira *et al.*, 2007).

Praticamente todos os fármacos utilizados na anestesiologia veterinária apresentam efeito depressor sobre a função dos principais órgãos vitais do animal. Assim, o objetivo da anestesia intravenosa contínua é otimizar a utilização dos medicamentos para minimizar estes efeitos depressores em cada paciente submetido à anestesia. Isso inclui a seleção e a dosagem dos agentes anestésicos, analgésicos e miorelaxantes apropriados para manutenção de uma anestesia balanceada, eficiente e segura (Kruse-Elliott, 2012).

Dessa maneira, objetivou-se com este estudo analisar a técnica de anestesia intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam associados à dexmedetomidina e à remifentanila, avaliando os efeitos cardiorrespiratórios, o relaxamento muscular, a analgesia e a qualidade da recuperação anestésica, em cadelas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) Institucional (protocolo 50/2021).

Foram utilizadas oito cadelas hípidas, sem raça definida, com idade de $2,1 \pm 0,8$ anos (média \pm desvio padrão) e pesando, em média, $17,4 \pm 3,2$ kg. Todas as cadelas passaram por um período de adaptação prévio de 15 dias em canis individuais de cimento (com área de 3m^2), mesmo local onde permaneceram durante todo o experimento, recebendo água tratada e ração comercial para cães, trocadas diariamente duas vezes ao dia.

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de oito horas e hídrico de quatro horas (Henrique et al. 2019), previamente à anestesia. Foram realizadas tricotomia e antisepsia das seguintes regiões: dorsal dos antebraços direito e esquerdo e lateral da região tibial esquerda, para introdução de cateteres 22G nas veias cefálicas e safena lateral e administração dos fármacos; face convexa da orelha esquerda, para introdução de um cateter 24G na artéria auricular média e mensuração da pressão arterial média; e ventral da cauda para introdução de duas agulhas 22G e realização da eletroestimulação.

Inicialmente, as cadelas foram pré-medicadas com dexmedetomidina (Dexdomitor®, Zoetis, Brasil) ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$), por via intramuscular (IM) e, após 15 minutos (min), a anestesia foi induzida administrando-se um *bolus* da associação tiletamina-zolazepam (Telazol®, Zoetis, Brasil), na dose de $2 \text{mg}/\text{kg}$, pela via intravenosa (IV). Em seguida, realizou-se a intubação endotraqueal com sonda do tipo Murphy conectada a um circuito semifechado com fluxo de $0,5 \text{L}/\text{min}$ de oxigênio a 100% e a ventilação durante todo o procedimento foi espontânea.

Após a intubação, iniciou-se a infusão IV contínua de tiletamina-zolazepam, na dose de $2 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$, de dexmedetomidina, na dose de $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, e de remifentanila (Remifas®, Cristália, Brasil), na dose de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, durante um período de 60 min. As três infusões foram executadas em bombas distintas (RS700VET, RZ Equipamentos Veterinários, Brasil) e foram diluídas com solução de NaCl a 0,9%, nas seguintes concentrações e taxas: tiletamina-zolazepam a $0,5 \text{mg}/\text{mL}$ e $4 \text{mL}/\text{kg}/\text{h}$; a dexmedetomidina a $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ e $1 \text{mL}/\text{kg}/\text{h}$; e a remifentanila a $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ e $1 \text{mL}/\text{kg}/\text{h}$.

Os animais foram contidos sobre uma mesa em decúbito lateral direito durante todo o período de infusão dos fármacos, após a qual foram colocados sobre um colchão térmico no piso da sala de recuperação anestésica e ali permaneceram até assumirem espontaneamente a posição quadrupedal.

Os parâmetros foram mensurados imediatamente antes da administração da dexmedetomidina (M-15); imediatamente antes da indução anestésica (M0); cinco minutos após o início da infusão contínua (M5); e a cada 10 min após o início da infusão, por um período de 90 min (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 e M90).

A frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), foi obtida a partir do intervalo entre duas ondas R do traçado eletrocardiográfico.

As pressões arteriais média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), foi mensurada mediante conexão do cateter implantado na artéria auricular média esquerda ao monitor multiparamétrico (RM 1000 VET, RZ Equipamentos Veterinários, Brasil) através de um sistema canular preenchido com solução salina heparinizada, na concentração de 50 UI/mL, mantendo a interface ar-solução à altura do manúbrio esternal.

Com o auxílio do monitor multiparamétrico empregado para o registro da PAM, ainda foram obtidas as seguintes variáveis: a saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2), em percentual (%), com o emissor/sensor posicionado em regiões corpóreas hipopigmentadas como lábios e mamas e, durante o período de infusão, na língua do animal; a concentração de dióxido de carbono ao final da expiração ($EtCO_2$), em mmHg, com o sensor de capnografia sidestream conectado ao circuito de ventilação; e a temperatura retal (TR), em graus Célsius ($^{\circ}C$), com o sensor introduzido no reto do animal. A $EtCO_2$ foi mensurada apenas enquanto o animal permaneceu com a sonda endotraqueal (entre M5 e M60).

A frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), foi obtida por meio da inspeção dos movimentos respiratórios.

A avaliação da analgesia foi realizada pela resposta à estimulação elétrica (REE) e pela resposta ao pinçamento interdigital (RPI), que foram executadas durante o período de infusão contínua (do M5 ao M60). A REE foi avaliada de acordo com metodologia adaptada de Figueiró *et al.* (2016), utilizando um estimulador elétrico (TENS MT-10, Medical Cirúrgica, Brasil) (Fig.1). Cada estímulo (de 30 Hertz e 400 microssegundos) foi aplicado aumentando a corrente constante (em miliampères - mA) até que uma resposta positiva (movimentação de cabeça ou membros) fosse observada ou até um estímulo máximo de 40 mA. O grau de analgesia foi classificado em bom (score 0), quando confirmava ausência de resposta a estimulação, ou ruim (score 1), quando houve resposta positiva.

Figura 1 - Par de agulhas de aço inoxidável espaçadas por 3 cm, inseridas por via subcutânea na base ventral da cauda e conectadas aos eletrodos do estimulador elétrico.



A RPI foi avaliada com o auxílio de uma pinça hemostática de Kelly de 14 cm, aplicada nas membranas interdigitais dos membros pélvicos e fechada até a primeira trava da cremalheira. O grau de analgesia foi classificado em: excelente (score 0), ausência de retração do membro ou qualquer manifestação motora; bom (score 1), discreta retração do membro ou flexão da pata; e ruim (score 2), presença de desconforto, manifestação motora de cabeça e membros e/ou vocalização.

A glicemia (GLI) foi mensurada nos momentos M-15, M0, M10, M30, M60 e M90, a partir da coleta de 2 mL de sangue da veia jugular para sua determinação, em miligrama por decilitro (mg/dL). A GLI foi efetuada por meio de processo cinético colorimétrico em analisador automático (Cobas C 111, Roche, Brasil) com emprego de kits comerciais.

A avaliação do miorelaxamento foi realizada nos mesmos momentos citados para a avaliação paramétrica (exceto no M-15), de acordo com a resposta de rigidez muscular ou de contração muscular oposta aos movimentos de extensão e/ou flexão gerados pelo avaliador no

membro pélvico. Este parâmetro foi classificando em: excelente (escore 2), quando se evidenciou ausência de contração muscular; bom (escore 1), quando houve leve ou moderada contração muscular; e ruim (escore 0), quando apresentava rigidez muscular ou movimentos espontâneos dos membros.

A qualidade da recuperação anestésica também foi classificada em escores: excelente (escore 2), quando o animal repousava tranquilamente, apesar de responsivo; boa (escore 1), quando apresentava moderada excitação; ou ruim (escore 0), quando apresentava agitação, tremores e/ou mioclonias. Quaisquer manifestações de reações indesejáveis, como vocalização, tremores, comportamento de fuga e/ou agitação, vômito e defecação foram anotadas.

A duração da recuperação anestésica foi registrada em minutos, compreendendo o tempo decorrido entre o término da infusão dos fármacos e a adoção espontânea, pelos pacientes, da posição quadrupedal.

A análise estatística foi realizada empregando o programa BioEstat 5.3 ao nível de 5% de significância ($p < 0,05$). Os dados obtidos foram submetidos, inicialmente, ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos estão apresentados como média \pm desvio padrão e os não paramétricos como mediana \pm desvio interquartilico. Utilizou-se a análise de variância para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey (distribuição paramétrica) ou o teste de Friedman (distribuição não paramétrica) para verificar a variação entre os momentos experimentais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se uma redução significativa da FC entre os momentos M20 e M60, em relação ao valor basal (M-15) (Tab. 1), e uma discreta bradicardia em M40 e M50, com valores medianos abaixo de 60 bpm (Feitosa, 2020). A redução da FC provavelmente deveu-se à infusão da dexmedetomidina e da remifentanila. A dexmedetomidina, fármaco alfa-2-adrenérgico, tipicamente induz bradicardia devido a um reflexo mediado por barorreceptores em resposta ao aumento da resistência vascular sistêmica (Rankin, 2017). Já com o uso da remifentanila, fármaco opioide com alta afinidade pelos receptores μ , é comum a ocorrência de bradicardia em cães, em consequência da atividade parassimpática aumentada mediada centralmente no coração (KuKanich e Wiese, 2017). Assim, a depressão cardíaca observada no presente estudo possivelmente deveu-se a um somatório dos efeitos da dexmedetomidina com os da remifentanila.

Tabela 1 - Mediana \pm desvio interquartílico da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), da frequência respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm), da saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2), em percentual (%), e da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração ($EtCO_2$) em milímetros de mercúrio (mmHg); e média \pm desvio padrão da pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), da temperatura retal (TR) em graus Célsius ($^{\circ}C$), de cadelas pré-medicadas com dexmedetomidina ($2 \mu g/kg$) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam ($2 mg/kg/h$), dexmedetomidina ($2 \mu g/kg/h$) e remifentanila ($10 \mu g/kg/h$). Ms (momentos)

Ms	Parâmetros					
	FC	PAM	f	SpO_2	$EtCO_2$	TR
M-15	118,0 \pm 49,7 ^a	79,2 \pm 8,4 ^a	36,0 \pm 23,5 ^{bd}	98,0 \pm 2,2 ^a	-	39,0 \pm 0,5 ^a
M0	75,0 \pm 23,7 ^{ab}	90,1 \pm 11,3 ^a	30,0 \pm 15,7 ^{bc}	97,0 \pm 4,5 ^a	-	38,8 \pm 0,5 ^{ac}
M5	67,0 \pm 13,7 ^{ab}	95,3 \pm 9,1 ^{ac}	8,0 \pm 8,0 ^a	98,5 \pm 2,5 ^a	41,5 \pm 12,5 ^a	38,5 \pm 0,4 ^{cd}
M10	64,0 \pm 15,5 ^{ab}	87,2 \pm 8,3 ^a	8,5 \pm 11,0 ^a	97,0 \pm 4,7 ^a	50,5 \pm 12,7 ^{ac}	38,5 \pm 0,5 ^{cd}
M20	62,0 \pm 19,0 ^b	86,3 \pm 12,1 ^a	9,5 \pm 9,0 ^{ac}	98,0 \pm 4,5 ^a	56,0 \pm 12,0 ^{bc}	38,4 \pm 0,6 ^{ce}
M30	62,0 \pm 19,0 ^b	90,1 \pm 13,6 ^a	10,5 \pm 8,7 ^{acd}	99,0 \pm 4,0 ^a	56,0 \pm 21,2 ^b	38,3 \pm 0,6 ^{bde}
M40	59,0 \pm 20,5 ^b	88,5 \pm 14,6 ^a	11,5 \pm 10,7 ^{ab}	98,5 \pm 5,0 ^a	56,5 \pm 10,2 ^b	38,2 \pm 0,7 ^{bde}
M50	59,0 \pm 15,0 ^b	85,2 \pm 11,4 ^a	12,5 \pm 10,5 ^{ab}	98,5 \pm 1,7 ^a	59,0 \pm 10,5 ^b	38,0 \pm 0,7 ^{be}
M60	60,5 \pm 10,5 ^b	89,7 \pm 13,9 ^a	12,5 \pm 7,5 ^{ab}	99,0 \pm 2,7 ^a	57,5 \pm 11,7 ^b	37,9 \pm 0,7 ^b
M70	71,5 \pm 29,0 ^{ab}	125,6 \pm 23,8 ^b	32,0 \pm 41,5 ^{bc}	96,5 \pm 2,0 ^a	-	37,9 \pm 0,6 ^b
M80	72,5 \pm 41,0 ^{ab}	114,2 \pm 20,6 ^{bc}	35,0 \pm 18,0 ^{bd}	96,0 \pm 6,0 ^a	-	37,9 \pm 0,6 ^b
M90	76,5 \pm 28,0 ^{ab}	111,7 \pm 18,3 ^{bc}	28,0 \pm 19,0 ^b	96,0 \pm 3,0 ^a	-	37,8 \pm 0,6 ^b

a, b, c, d, e - Médias ou medianas seguidas de letras diferentes na mesma coluna diferem entre si, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

A PAM apresentou uma elevação em M70, em relação a todos os momentos que antecederam este; e em M80 e M90, em relação a M-15, a M0 e aos momentos entre M10 e M60 (Tab. 1). Ocorreu hipertensão arterial no M70. O aumento da pressão arterial, a partir do M70, pode estar relacionado com o rápido período de recuperação anestésica, que também foi marcado por uma rápida extubação endotraqueal. Esta, ocorreu, em média, $9,50 \pm 2,39$ minutos após o final da infusão contínua (em M60). A extubação traqueal está quase sempre associada ao aumento da atividade simpatoadrenal, podendo resultar em resposta pressora e hipertensão transitória, que pode persistir por até 10 minutos após a extubação (Luthra *et al.*, 2017), semelhante ao que foi observado na presente pesquisa.

A f reduziu estatisticamente em M5 e M10, em comparação com M-15, M0, M70, M80 e M90; em M20, em comparação com M-15, M80 e M90; e, em M30, em relação ao M90 (Tab. 1). Clinicamente ocorreu bradipneia nos primeiros 20 minutos de infusão contínua, com valores medianos abaixo da normalidade de 10 a 30 mpm (Futema, 2010). A administração da dexmedetomidina pode reduzir a frequência respiratória e induzir um ritmo respiratório peculiar, caracterizado por curtos períodos de pausa respiratória (Pleyers *et al.*, 2020), semelhante ao observado no presente estudo. A remifentanila, por sua vez, pertence ao grupo dos opioides, que induzem respiração lenta, superficial e irregular (Bateman *et al.*, 2021). Já a infusão intravenosa contínua da associação tiletamina-zolazepam pode promover redução da f e bradipneia em cadelas (Pereira *et al.*, 2019). Sendo assim, pode-se afirmar que o protocolo anestésico produziu depressão respiratória que perdurou durante todo período da infusão contínua, vindo a ser restabelecida, espontaneamente, 10 minutos após final da infusão.

A SpO₂ não variou significativamente (Tab. 1), mas em alguns momentos experimentais a mediana foi menor que o limite mínimo da variação considerada normal para a espécie canina, de 98 a 100% (Matthews, 2012). No entanto, os valores mantiveram-se acima do limite inferior para animais anestesiados (> 95%) (Futema, 2010), demonstrando que, apesar da depressão respiratória observada, a oxigenação tecidual foi mantida em níveis considerados normais.

A EtCO₂ aumentou estatisticamente a partir do M20, em relação ao M5; e a partir do M30, em relação ao M10 (Tab. 1). Todas as medianas analisadas apresentaram valores acima do intervalo de referência para pequenos animais que é, de 30 a 40 mmHg (Matthews, 2012). À vista disso, o protocolo anestésico gerou um quadro de hipercapnia que se agravou aos 20 minutos de infusão contínua. Todavia, apenas uma EtCO₂ igual ou maior que 65 mmHg é indicativa de hipoventilação e hipercapnia grave (Matthews, 2012). Possivelmente, a redução da frequência respiratória levou a um aumento da EtCO₂. E, para obtenção de uma ventilação pulmonar satisfatória, indica-se o auxílio de ventilação mecânica ao presente protocolo, a fim de prevenir a hipoventilação e, conseqüentemente, a hipercapnia.

A TR reduziu significativamente a partir de M5, em comparação a M-15; a partir de M30, em relação ao M0; a partir de M50, em relação ao M5 e M10; e a partir do M60, em comparação com M20 (Tab. 1). Entretanto, este parâmetro manteve-se dentro da normalidade para a espécie canina, de 37,5 a 39,2 °C (Futema, 2010), mesmo sem o aquecimento preventivo dos animais pelo colchão térmico durante a anestesia. Sendo assim, o protocolo empregado não interferiu fisiologicamente na TR.

A REE e a RPI não variaram estatisticamente ao longo da anestesia (Tab. 2), o que evidenciou uma analgesia satisfatória durante todo o período de infusão dos fármacos. Smith *et*

al. (2017) observaram que a infusão de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de dexmedetomidina reduziu a dose de propofol necessária para abolir reações positivas ao estímulo elétrico em cães, semelhante ao observado na presente pesquisa. Quanto à remifentanila, quando empregada nas doses de 7,5, 15 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ em cães anestesiados com uma dose fixa de propofol e submetidos à estimulação elétrica, promoveu analgesia satisfatória apenas com 15 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Gimenes *et al.*, 2011). Contudo, Akashi *et al.* (2020) constataram que a associação de dexmedetomidina e remifentanila para determinação da concentração alveolar mínima de sevoflurano em cães, também avaliados com estimulação elétrica, produziu uma interação sinérgica positiva, mesmo quando a dexmedetomidina e a remifentanila foram usadas em doses baixas, de 0,5 e 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ e de 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, respectivamente. Salienta-se que todos esses estudos avaliaram a analgesia desses fármacos em associação a protocolos de anestesia geral, e que no presente estudo resultados semelhantes foram obtidos, com anestesia dissociativa. Sendo assim, também deve-se considerar o efeito analgésico da associação tiletamina-zolazepam. Pereira *et al.* (2019) avaliaram a infusão de 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ da associação tiletamina-zolazepam, observaram uma moderada analgesia frente ao estímulo elétrico nociceptivo e indicaram a associação de fármacos analgésicos ao protocolo de infusão. Isto posto, pode-se considerar que a analgesia observada na presente pesquisa deve-se aos efeitos sinérgicos da dexmedetomidina, da remifentanila e da tiletamina-zolazepam.

O miorrelaxamento aumentou estatisticamente durante todo o período de infusão contínua, entre M5 e M60, em comparação com M0 (Tab. 2), demonstrando total flacidez muscular com escore considerado excelente durante todo o período de anestesia. O miorrelaxamento observado deve-se aos fármacos miorrelaxantes utilizados, o benzodiazepínico zolazepam, presente na associação anestésica dissociativa da tiletamina, e o agonista α_2 -adrenérgico, a dexmedetomidina. O efeito miorrelaxante dos benzodiazepínicos ocorre sobre a musculatura esquelética e é consequência da atuação depressora sobre os reflexos supraespinais, responsáveis pelo tônus muscular e por bloqueio da transmissão no nível de neurônios intercalares, todos estes via receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Spinosa e Górnaiak, 2017). Já os agonistas α_2 -adrenérgicos atuam nos receptores α_2 que estão distribuídos por todo o corpo, proporcionando analgesia, sedação e relaxamento muscular (Rankin, 2017). Além disso, ainda há o sinergismo entre o zolazepam e a dexmedetomidina em relação aos efeitos miorrelaxantes de ação central (Massone, 2011).

Tabela 2 - Mediana \pm desvio interquartílico das respostas à estimulação elétrica (REE) e ao pinçamento interdigital (RPI) e do miorelaxamento (MIO), em escores, de cadelas pré-medicadas com dexmedetomidina (2 μ g/kg) e anestesiadas por via intravenosa contínua com tiletamina-zolazepam (2 mg/kg/h), dexmedetomidina (2 μ g/kg/h) e remifentanila (10 μ g/kg/h).

Momentos	Parâmetros		
	REE	RPI	MIO
M-15	-	-	-
M0	-	-	0,0 \pm 1,0 ^a
M5	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 1,0 ^a	2,0 \pm 0,0 ^b
M10	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 1,0 ^a	2,0 \pm 0,0 ^b
M20	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 0,7	2,0 \pm 0,0 ^b
M30	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 0,0 ^a	2,0 \pm 0,0 ^b
M40	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 0,0 ^a	2,0 \pm 0,0 ^b
M50	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 0,0 ^a	2,0 \pm 0,0 ^b
M60	0,0 \pm 0,0 ^a	0,0 \pm 0,0 ^a	2,0 \pm 0,0 ^b
M70	-	-	2,0 \pm 1,7 ^{ab}
M80	-	-	1,0 \pm 1,7 ^{ab}
M90	-	-	0,5 \pm 1,0 ^{ab}

^{a, b} - Médias ou medianas seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem entre si, de acordo com o Teste de Tukey ou de Friedman ($p < 0,05$).

O escore médio da qualidade da recuperação anestésica foi de $1,75 \pm 0,43$ (média \pm desvio padrão), sendo a mesma classificada como boa em dois animais e como excelente nos demais. A duração média da recuperação anestésica foi de $40,63 \pm 11,84$ minutos, para adoção espontânea, pelas cadelas, da posição quadrupedal. Este resultado foi similar ao citado por Pereira *et al.* (2019), que obtiveram um período médio de recuperação de $45,5 \pm 23,1$ minutos após a administração intravenosa contínua da associação de tiletamina-zolazepam nas mesmas doses e duração utilizadas no presente estudo, porém, em cadelas pré-medicadas com acepromazina. Portanto, a adição da infusão de 2 μ g/kg/h de dexmedetomidina e de 10 μ g/kg/h de remifentanila, não prolongou o período de recuperação anestésica. Salienta-se que no presente estudo as cadelas foram pré-medicadas com 2 μ g/kg de dexmedetomidina, e que a acepromazina administrada no estudo de Pereira *et al.* (2019), interferiu na duração da recuperação anestésica.

4 CONCLUSÕES

A infusão intravenosa contínua de tiletamina-zolazepam associados à dexmedetomidina e à remifentanila em cadelas produz analgesia e miorelaxamento satisfatórios e excelente recuperação anestésica, porém com efeitos depressores cardiorrespiratórios intensos, que contraindicam o seu emprego em pacientes acometidos por doenças cardiorrespiratórias.

REFERÊNCIAS

- AKASHI, N.; MURAHATA, Y.; KISHIDA, H. *et al.* Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanil and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.47, p.490-498, 2020.
- BATEMAN, J.T.; SAUNDERS, S.E.; LEVITT, E.S. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. *Br J Pharmacol.*, 2021.
- FEITOSA, F.L.F. Exame físico geral ou de rotina. In: _____. *Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico*. 4ª ed. São Paulo: Roca, 2020. p. 47-64.
- FIGUEIRÓ, M.R.; SOARES, J.H.; ASCOLI, F.O. *et al.* Isoflurane MAC determination in dogs using three intensities of constant-current electrical stimulation. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.43, n.5, p.464-471, 2016.
- FUTEMA, F. Avaliação pré-anestésica. In: FANTONI, D.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2010. p.73-82.
- GIMENES, A.M.; AGUIAR, A.J.A.; PERRI, S.H.V.; NOGUEIRA, G.P. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.38, p.54-62, 2011.
- HENRIQUE, F.V.; PEREIRA, S.A.R.S.; MEDEIROS, L.K.G. *et al.* Anestesia intravenosa contínua com dextrocetamina e detomidina em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e pré-medicadas com midazolam e morfina. *Acta. Sci. Vet.*, v.47, p.1650, 2019.
- KRUSE-ELLIOTT, K.T. Agentes de indução e anestesia intravenosa total. In: CARROLL, G.L. *Anestesia e analgesia de pequenos animais*. 1ª ed. Barueri: Manole, 2012. p.93-108.
- KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioides. In: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. *et al.* *Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p.610-675.

LUTHRA, A.; PRABHAKAR, H.; RATH, G.P. Alleviating stress response to tracheal extubation in neurosurgical patients: a comparative study of two infusion doses of dexmedetomidine. *J. Neurosci. Rural Pract.*, v.8, n.1, p.49-56, 2017.

MASSONE, F. Anestesiologia veterinária - farmacologia e técnicas, texto e atlas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 428p.

MATTHEWS, N.S. Monitoramento. *In*: CARROLL, G.L. Anestesia e analgesia de pequenos animais. 1ª ed. Barueri: Manole, 2012. p.27-42.

OLIVEIRA, F.A.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A.N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. *R. Cienc. Agrovet.*, v.6, n.2, p.170-178, 2007.

PEREIRA, S.A.R.S.; HENRIQUE, F.V.; MEDEIROS, L.K.G. *et al.* Anesthetic quality and cardiovascular and respiratory effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam in bitches. *Pesq. Vet. Bras.*, v.39, n. 3, p.214-220, 2019.

PLEYERS, T.; LEVIONNOIS, O.; SIEGENTHALER, J. *et al.* Investigation of selected respiratory effects of (dex)medetomidine in healthy beagles. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.47, n.5, p.667-671, 2020.

RANKIN, D.C. Sedativos e tranquilizantes. *In*: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. *et al.* Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária. 5ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p.577-610.

SMITH, C.K.; SEDDIGHIB, R.; COXC, S.K. *et al.* Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.44, p.1287-1295, 2017.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L. Tranquilizantes, agonistas de α_2 -adrenorreceptores e relaxantes musculares de ação central. *In*: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.283-300.

CAPÍTULO III:

Cardiovascular effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam, dexmedetomidine and remifentanil in female dogs

O manuscrito será submetido à Revista
Veterinary Anaesthesia and Analgesia
(ISSN: 1467-2995), Qualis A1.

Cardiovascular effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam, dexmedetomidine and remifentanil in female dogs

Sóstenes ARS Pereira, Jardel A Silva, Ermano L Oliveira, Paula FA Pereira, Antônio FM Vaz, Pedro I Nóbrega-Neto

ABSTRACT

Aim To evaluate the action of continuous intravenous anesthesia with tiletamine-zolazepam associated with dexmedetomidine and remifentanil on heart rate, blood pressure and electrocardiographic and echocardiographic variables in female dogs.

Study design Experimental, randomized.

Animals Eight healthy female dogs, mixed breed, aged 2.1 ± 0.8 years and weighing 17.4 ± 3.2 kg (mean \pm standard deviation) were used.

Methods The female dogs were premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$), intramuscularly (IM). After 15 minutes, anesthesia was induced with tiletamine-zolazepam (2 mg kg^{-1}), intravenously (IV), and continued with continuous IV infusion of tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and remifentanil ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), over a period of 60 minutes. Parameters were measured before dexmedetomidine administration; before anesthetic induction; five minutes after the start of the continuous infusion; and every 10 minutes after the start of the infusion, for a period of 90 minutes.

Results There was a reduction in heart rate (HR) and an increase in blood pressure (BP). The durations of the intervals between P and Q waves (PQms) and Q and T (QTms) increased significantly. There was a 1st (1st BAV) and 2nd (2nd BAV) atrioventricular block, sinus arrhythmia. There was an increase in left ventricular diameter in systole (LVDs) and end-systolic volume (ESV), and a reduction in ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) and cardiac output (CO).

Conclusions and clinical relevance The experimental protocol significantly reduces heart rate, increases blood pressure, reduces left ventricular systolic function rates and causes important electrocardiographic alterations, conditions that can be risky in patients with cardiovascular diseases.

Keywords: α_2 adrenergic agonist, benzodiazepine, dogs, dissociative, opioid.

1 INTRODUCTION

Maintenance doses of intravenous anesthesia are based on signs of the anesthetic plane, cardiorespiratory alterations and response to painful stimuli. As agents of this technique, mainly, hypnotics and analgesics that have a short or medium half-life during the different moments of administration are used. Continuous infusion methods aim to maintain the plasma levels of the administered drugs, in such a way that there is abolition or reduction of the nociceptive response caused during the surgical procedure, and that promotes minimal depression of the cardiorespiratory system, with a quiet and fast anesthetic recovery (Aguiar 2009; Cortopassi 2011).

The most important way to ensure “safe anesthesia” is careful monitoring. It not only ensures that the anesthesia is reversible, but also that the patient is adequately anesthetized, with rapid recovery and without permanent damage to vital organs. The patient should be monitored using all possible techniques: both direct (eg, pulse palpation, observation of respiration and mucous membrane staining) and indirect (eg, pulse oximetry and electrocardiogram) methods should be used (Matthews 2012).

The aim was to evaluate the action of continuous intravenous anesthesia with tiletamine-zolazepam associated with dexmedetomidine and remifentanil on heart rate, blood pressure and electrocardiographic and echocardiographic variables in female dogs.

2 MATERIAL AND METHODS

The research was approved by the Institutional Committee on Ethics in the Use of Animals (CEUA) (protocol 50/2021).

Eight healthy female dogs, mixed breed, aged between 2.1 ± 0.8 years and weighing 17.4 ± 3.2 kg (mean \pm standard deviation) were used. All female dogs were submitted to a previous adaptation period of 15 days in individual kennels, in which they remained throughout the experiment, receiving treated water and commercial dog feed, changed twice a day.

After an eight-hour food and four-hour hydric fasting (Henrique et al. 2019), the female dogs were submitted to trichotomy and antiseptics of the dorsal region of the right and left forearms and lateral of the left tibial region, for introduction of 22G catheters into the veins cephalic and saphenous and administration of drugs separately; and from the external surface of the left ear, for the introduction of a 24G catheter into the middle auricular artery and measurement of mean arterial pressure.

Pre-anesthetic medication was performed with dexmedetomidine (Dexdomitor®, Zoetis, Brazil) at a dose of $2 \mu\text{g kg}^{-1}$, intramuscularly (IM). After 15 minutes, a *bolus* of the tiletamine-zolazepam association (Telazol®, Zoetis, Brazil) at a dose of 2 mg kg^{-1} was administered intravenously (IV). Then, endotracheal intubation was performed with a Murphytype probe connected to a semi-closed circuit with a flow of $0.5 \text{ L minute}^{-1}$ of 100% oxygen, without mechanical ventilation.

After intubation, was started a continuous IV infusion of tiletamine-zolazepam at a dose of $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$, dexmedetomidine at a dose of $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$, and remifentanil (Remifas®, Cristália, Brazil), at a dose of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$, over a period of 60 minutes. Each infusion was performed by an infusion pump (RS700VET, RZ Equipamentos Veterinários, Brazil) and diluted with 0.9% NaCl solution at the following concentrations and rates: tiletamine-zolazepam at 0.5 mg mL^{-1} and $4 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$; dexmedetomidine at $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ and $1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$; and remifentanil at $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ and $1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$.

The animals were positioned on a table in right lateral decubitus throughout the period of drug infusion, after which they were placed on a thermal mattress on the floor of the anesthetic recovery room and remained there until they spontaneously assumed the quadrupedal position.

Parameters were measured immediately before dexmedetomidine administration (M-15); immediately before anesthetic induction (M0); five minutes after the start of continuous infusion (M5); and every 10 minutes after starting the infusion, for a period of 90 minutes (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80 and M90).

Systolic, diastolic and mean arterial pressures (SAP, DAP and MAP, respectively), in millimeters of mercury (mmHg), were measured by connecting the catheter implanted in the left middle auricular artery to the multiparameter monitor (RM 1000 VET, RZ Veterinary Equipment, Brasil) through a cannular system filled with heparinized saline solution, at a concentration of 50 IU mL^{-1} , keeping the air-solution interface at the level of the sternal manubrium.

Heart rate, in beats per minute (bpm), left ventricular diameter in diastole (LVDd) and left ventricular diameter in systole (LVDs), in millimeters (mm), end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV), in milliliters (mL), ejection fraction (EFj) and fractional shortening (FS), in percentage (%), and cardiac output (CO), in liters per minute (L minute^{-1}), were measured through computerized echocardiograph (SonoScape E2V®, SonoScape Medical, China), according to the methodology described by Bonn (2011).

Electrocardiography (ECG) was measured using a computerized electrocardiograph (InCardio Agile®, InPulse Animal Health, Brazil), at a speed of 50 mm second⁻¹, voltage calibration of 1 cm for every 1 millivolt (1 mV = 1 cm) and derivation DII. The cutaneous electrodes were applied in the regions of the humeroradioulnar and femorotibiopatellar joints. Were recorded the duration (Pms) and amplitude of the P wave (PmV), in milliseconds - ms - and millivolts - mV, respectively, the duration of the QRS complex (QRSms), the amplitude of the R wave (RmV), the duration of the intervals between P and Q waves (PQms) and Q and T (QTms) and the amplitude of the T wave (TmV). The presence of any abnormal electrocardiographic findings was recorded.

Statistical analysis was performed using the BioEstat 5.3 program at a 5% significance level ($p < 0.05$). The data obtained were initially submitted to the Shapiro-Wilk normality test. Parametric data are presented as mean \pm standard deviation and non-parametric data as median \pm interquartile deviation. Analysis of variance for repeated samples was used followed by Tukey's test (parametric distribution) or Friedman's test (non-parametric distribution) to verify the variation between experimental moments.

3 RESULTS AND DISCUSSION

HR decreased significantly between M20 and M60, in relation to M-15 (Table 1), and in M60, in relation to M0, and there was a discrete bradycardia in M40 and M50, with median values below 60 bpm (Feitosa 2020). This reduction was possibly due to the administration of dexmedetomidine and remifentanil. Akashi et al. (2020), researching the infusions of different doses of dexmedetomidine and remifentanil in dogs anesthetized with sevoflurane, found that the infusion of 1 and 5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ of dexmedetomidine induced bradycardia, when compared to animals that received saline solution, and observed that remifentanil infusion associated or not with dexmedetomidine potentiated bradycardia, similar to what was observed in the present study.

Table 1 Median \pm interquartile deviation of heart rate (HR), in beats per minute (bpm); and mean \pm standard deviation of systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial pressure, in millimeters of mercury (mmHg), of female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) and anesthetized intravenously continuous treatment with tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and remifentanyl ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$).

Moments	Parameters			
	HR	SAP	DAP	MAP
M-15	118.0 \pm 48.5 ^a	103.5 \pm 10.3 ^a	71.6 \pm 5.5 ^a	79.2 \pm 8.4 ^a
M0	75.0 \pm 23.7 ^{ab}	116.5 \pm 12.8 ^{ac}	77.0 \pm 10.3 ^a	90.1 \pm 11.3 ^a
M5	67.5 \pm 9.7 ^{ab}	117.7 \pm 11.8 ^{ac}	83.7 \pm 8.8 ^{ac}	95.3 \pm 9.1 ^{ac}
M10	64.5 \pm 17.0 ^{ab}	110.8 \pm 7.2 ^a	75.5 \pm 9.6 ^a	87.2 \pm 8.3 ^a
M20	62.5 \pm 18.0 ^b	109.2 \pm 13.7 ^a	75.8 \pm 12.9 ^a	86.3 \pm 12.1 ^a
M30	62.5 \pm 17.7 ^b	111.7 \pm 14.9 ^a	80.2 \pm 15.3 ^a	90.1 \pm 13.6 ^a
M40	59.5 \pm 13.7 ^b	109.8 \pm 15.1 ^a	77.8 \pm 14.1 ^a	88.5 \pm 14.6 ^a
M50	59.5 \pm 13.7 ^b	106.8 \pm 12.8 ^a	75.2 \pm 10.7 ^a	85.2 \pm 11.4 ^a
M60	61.0 \pm 10.5 ^b	111.6 \pm 12.7 ^a	78.7 \pm 13.3 ^a	89.7 \pm 13.9 ^a
M70	71.5 \pm 27.5 ^{ab}	155.2 \pm 25.9 ^b	111.2 \pm 21.8 ^b	125.6 \pm 23.8 ^b
M80	71.5 \pm 40.0 ^{ab}	141.2 \pm 26.1 ^{bc}	100.3 \pm 17.4 ^{bc}	114.2 \pm 20.6 ^{bc}
M90	75.5 \pm 27.0 ^{ab}	141.5 \pm 23.1 ^{bc}	100.6 \pm 20.4 ^{bc}	111.7 \pm 18.3 ^{bc}

^{a, b, c} - Means or medians followed by different letters in the same column differ from each other, according to Tukey's or Friedman's Test ($p < 0.05$).

SAP increased significantly at M70, in relation to the moments between M-15 and M60; and at M80 and M90, in relation to the M-15 and the moments between M10 and M60. In DAP and MAP there was also an increase in M70, compared to all the moments that preceded this one; and at M80 and M90, compared to M-15, M0 and the moments between M10 and M60 (Table 1). The increase in blood pressure observed from M70 may be related to the short period of anesthetic recovery, with extubation occurring at 9.50 ± 2.39 minutes after the end of continuous infusion. The stimulus caused by tracheal extubation can lead to a transient increase in blood pressure (Luthra et al. 2017), similar to what was observed in our study. In addition, there is a routine elevation of blood pressure during the use of α_2 -adrenergic agonist drugs in dogs, due to the increase in peripheral vascular resistance and subsequent increase in blood

pressure (Valverde & Skelding 2019). Complementarily, tiletamine promotes an increase in blood pressure (Valadão 2009).

Regarding the electrocardiographic evaluation, it was observed that the PmV did not vary throughout the electrocardiographic evaluation (Table 2) and remained within the normal range for the canine species, which is 0.4 mV (Santili et al. 2020). Pms, on the other hand, increased significantly in M70, compared to M-15, and remained within the canine reference value, which is a maximum of 40 ms. P wave duration may increase in the presence of atrial pressure overload (Santili et al. 2020), which can be observed in cases of arterial hypertension (Dagli et al. 2008), as evidenced by the increase in blood pressure at M70.

Table 2 Median \pm interquartile deviation of P wave duration (Pms), QRS complex (QRSms) and PQ (PQms) and QT (QTms) intervals, in milliseconds, and amplitude of P waves (PmV) and T waves (TmV), in millivolts; and mean \pm standard deviation of R wave amplitude (RmV), in millivolts, of female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) and anesthetized intravenously continuous treatment with tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and remifentanyl ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$).

Moments	Parameters						
	Pms	PmV	PQms	QRSms	RmV	QTms	TmV
M-15	34 ± 7^a	0.16 ± 0.03^a	108.0 ± 26.0^a	40 ± 4^a	1.11 ± 0.43^a	176 ± 36^a	0.11 ± 0.07^a
M0	38 ± 7^{ab}	0.18 ± 0.03^a	126.0 ± 19.5^{ab}	42 ± 7^a	1.13 ± 0.47^a	202 ± 61^{ab}	0.15 ± 0.11^a
M5	40 ± 6^{ab}	0.16 ± 0.03^a	122.0 ± 35.5^{ab}	44 ± 7^a	1.25 ± 0.45^a	210 ± 37^{ab}	0.15 ± 0.12^{ab}
M10	40 ± 6^{ab}	0.14 ± 0.07^a	132.0 ± 33.5^{ab}	42 ± 7^a	1.27 ± 0.46^a	218 ± 47^b	0.20 ± 0.18^{ab}
M20	40 ± 7^{ab}	0.15 ± 0.03^a	130.0 ± 34.7^b	46 ± 7^a	1.28 ± 0.49^a	210 ± 43^b	0.17 ± 0.20^{ab}
M30	40 ± 7^{ab}	0.16 ± 0.04^a	133.0 ± 36.0^b	42 ± 4^a	1.20 ± 0.45^a	218 ± 48^b	0.19 ± 0.11^{ab}
M40	38 ± 4^{ab}	0.15 ± 0.04^a	131.0 ± 31.0^b	42 ± 8^a	1.19 ± 0.51^a	212 ± 53^b	0.15 ± 0.15^a
M50	40 ± 3^{ab}	0.13 ± 0.06^a	127.0 ± 22.0^b	44 ± 4^a	1.20 ± 0.43^a	218 ± 53^b	0.16 ± 0.21^{ab}
M60	40 ± 3^{ab}	0.16 ± 0.05^a	132.0 ± 25.5^b	46 ± 7^a	1.24 ± 0.49^a	218 ± 52^b	0.17 ± 0.19^{ab}
M70	40 ± 4^b	0.13 ± 0.04^a	129.0 ± 36.0^{ab}	42 ± 8^a	1.13 ± 0.49^a	222 ± 41^b	0.28 ± 0.17^b
M80	40 ± 6^{ab}	0.18 ± 0.05^a	128.0 ± 26.5^b	44 ± 3^a	1.21 ± 0.47^a	214 ± 56^{ab}	0.24 ± 0.18^{ab}
M90	40 ± 0^{ab}	0.16 ± 0.04^a	118.0 ± 34.5^{ab}	44 ± 7^a	1.17 ± 0.48^a	218 ± 40^b	0.26 ± 0.20^{ab}

^{a, b} - Means or medians followed by different letters in the same column differ from each other, according to Tukey's or Friedman's Test ($p < 0.05$).

- Reference values: Pms (≤ 40 ms); PmV (≤ 0.4 mV); PQms (60 - 130 ms); QRSms (≤ 70 ms); RmV (≤ 3 mV); QTms (150 - 240 ms); TmV (0.05 a 1 mV). Source: Santili et al. 2020.

The PQms increased statistically between moments M20 and M60 and at M80, in relation to the baseline period (M-15) (Table 2) and presented median values above the reference interval, which is 60 to 130 ms (Santili et al. 2020), between M10 and M40 and in M60. PQms is inversely proportional to heart rate, so in tachycardia the interval duration is short and in bradycardia it is long (Santili et al. 2020). Similar results were observed in the present study during times of significant decrease in HR, with a significant increase in PQms. In addition, the PQms elevations occurred due to the presence of 1st degree atrioventricular block, in the moments when it occurred more frequently (more than 50% of the animals) (Table 3). These observations are common in anesthesia using α_2 adrenergic receptor agonists, such as dexmedetomidine, which increase parasympathetic tone and cause a marked delay in atrioventricular nodal conduction, leading to atrioventricular block and bradyarrhythmias (Muir 2017).

QRSms and RmV did not vary over the studied moments (Table 2) and remained within the reference intervals for dogs, less than 70 ms and 3 mV, respectively (Santili et al. 2020), demonstrating that the anesthetic protocol used did not change ventricular depolarization and force of contraction.

A significant increase in QTms was observed between moments M10 and M70 and at M90, compared to M-15 (Table 2). Like the duration of the PQ interval, the duration of the QT interval increases with a decrease in heart rate, as observed in the present study. However, this finding has no clinical relevance, as all medians remained within the reference values for the species, from 150 to 240 ms (Santili et al. 2020). That said, the anesthetic protocol studied did not interfere with the physiology in the phases of depolarization and repolarization of the ventricular myocardium.

TmV showed a significant increase at M70 compared to M-15, M0 and M40 (Table 2), but remained in the normal range for dogs, from 0.05 to 1 mV (Santili et al. 2020). Consequently, the anesthesia administered did not interfere with the physiology of ventricular repolarization.

Complementarily, in the present study, the maintenance of the physiological behavior of QRSms, RmV, QTms and TmV suggests that the administered protocol has little influence on the ventricular electrical conduction system.

The evaluation of the electrocardiographic tracing allowed the diagnosis of some arrhythmias (Table 3). First-degree atrioventricular block (AVB) was the arrhythmia that occurred most frequently, which was expected, given the use of dexmedetomidine that causes this type of arrhythmia (Muir 2017). The presence of 2nd degree AVB was also observed, of

which only one (in M70) was Mobitz type I, with a prolongation of the PQ segment present, the others were Mobitz type II. These findings corroborate the results of Fernandez-Parra et al. (2021) after administration of $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ of dexmedetomidine in dogs. Sinus arrhythmia is common in dogs (Santilli et al. 2020), however, we can observe a higher prevalence of this arrhythmia right after the administration of dexmedetomidine, which can be justified by the use of the α_2 -adrenergic agonist drug, which commonly generates bradyarrhythmias (Muir 2017).

Table 3 Prevalence of 1st and 2st degree atrioventricular blocks (1st and 2st AVB, respectively) and sinus arrhythmia (SA) diagnosed in female dogs premedicated with dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) and anesthetized by continuous intravenous route with tiletamine-zolazepam ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$), dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and remifentanil ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$).

Moments	1st AVB	2st AVB	SA
M-15	-	-	25.0% (2/8)
M0	-	12.5% (1/8)	75.0% (6/8)
M5	37.5% (3/8)	-	87.5% (7/8)
M10	62.5% (5/8)	-	87.5% (7/8)
M20	50.0% (4/8)	-	87.5% (7/8)
M30	50.0% (4/8)	-	87.5% (7/8)
M40	50.0% (4/8)	-	87.5% (7/8)
M50	37.5% (3/8)	-	87.5% (7/8)
M60	50.0% (4/8)	-	87.5% (7/8)
M70	37.5% (3/8)	25.0% (2/8)	75.0% (6/8)
M80	37.5% (3/8)	12.5% (1/8)	50.0% (4/8)
M90	37.5% (3/8)	-	62.5% (5/8)

There are few studies that use echocardiographic data as anesthetic evaluation parameters, and the vast majority analyze the effects of some pharmacological associations, being even more scarce literature that evaluates the pure cardiovascular effects of each drug (Fernandez-Parra et al. 2021).

The echocardiographic parameters of LVDD and EDV did not vary statistically during the experimental period (Table 4) and the values remained within the physiological limits for the species, from 25.0 to 48.2 mm and less than 100 mL, respectively (Boon 2011). These

findings indicate that the experimental protocol does not alter the diastolic function of healthy female dogs.

Table 4 Median \pm interquartile deviation of left ventricular diameter in diastole (LVDd) and in systole (LVDs) in millimeters (mm), end-systolic volume (ESV) in milliliters (mL), and cardiac output (CO) in liters per minute (L minute⁻¹); and mean \pm standard deviation of end-diastolic volume (EDV), in mL, and of ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS), in percentage (%), of female dogs premedicated with dexmedetomidine (2 $\mu\text{g kg}^{-1}$) and anesthetized by continuous intravenous route with tiletamine-zolazepam (2 mg kg⁻¹ hour⁻¹), dexmedetomidine (2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ hour⁻¹) and remifentanyl (10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ hour⁻¹).

Moments	Parameters						
	LVDd	LVDs	EDV	ESV	EF	FS	CO
M-15	35.4 \pm 5.5 ^a	21.0 \pm 5.3 ^a	52.4 \pm 19.4 ^a	16.7 \pm 5.9 ^a	67.2 \pm 7.7 ^a	36.7 \pm 6.2 ^a	3.5 \pm 2.8 ^a
M0	34.1 \pm 9.7 ^a	23.7 \pm 3.9 ^{ab}	47.9 \pm 34.9 ^a	20.4 \pm 8.9 ^{ac}	61.9 \pm 9.3 ^{ac}	32.6 \pm 7.1 ^{ac}	2.2 \pm 1.9 ^{ab}
M5	34.5 \pm 8.0 ^a	25.3 \pm 3.7 ^{ab}	49.2 \pm 26.7 ^a	23.2 \pm 8.5 ^{abc}	51.6 \pm 7.4 ^{bc}	25.7 \pm 4.3 ^{bc}	1.5 \pm 0.6 ^b
M10	35.9 \pm 8.8 ^a	27.1 \pm 4.8 ^b	53.3 \pm 32.2 ^a	25.9 \pm 8.4 ^{abc}	48.0 \pm 7.5 ^b	23.2 \pm 4.5 ^b	1.5 \pm 1.0 ^b
M20	34.6 \pm 6.5 ^a	25.8 \pm 2.3 ^{ab}	49.4 \pm 23.8 ^a	26.1 \pm 9.2 ^{abc}	51.9 \pm 6.9 ^{bc}	26.0 \pm 4.5 ^{bc}	1.4 \pm 0.8 ^b
M30	35.3 \pm 6.3 ^a	26.1 \pm 2.7 ^{ab}	52.0 \pm 23.0 ^a	27.3 \pm 11.1 ^{abc}	51.3 \pm 5.0 ^{bc}	25.5 \pm 3.0 ^{bc}	1.4 \pm 0.9 ^b
M40	33.7 \pm 6.3 ^a	25.7 \pm 3.3 ^{ab}	46.6 \pm 22.3 ^a	25.6 \pm 9.5 ^{abc}	50.9 \pm 8.3 ^{bc}	26.9 \pm 5.0 ^{bc}	1.5 \pm 0.8 ^b
M50	36.1 \pm 6.4 ^a	26.6 \pm 3.5 ^b	55.1 \pm 23.9 ^a	27.3 \pm 9.4 ^{abc}	51.5 \pm 5.2 ^{bc}	25.7 \pm 3.2 ^{bc}	1.6 \pm 0.7 ^b
M60	35.6 \pm 7.1 ^a	26.5 \pm 2.6 ^b	53.8 \pm 26.1 ^a	28.8 \pm 11.4 ^b	52.1 \pm 6.5 ^{bc}	25.9 \pm 4.5 ^{bc}	1.7 \pm 0.7 ^{ab}
M70	37.0 \pm 7.7 ^a	26.9 \pm 4.2 ^b	58.4 \pm 28.7 ^a	28.8 \pm 11.6 ^{bc}	52.2 \pm 8.3 ^{bc}	26.4 \pm 5.0 ^{bc}	2.6 \pm 1.7 ^{ab}
M80	35.0 \pm 6.0 ^a	26.6 \pm 2.8 ^b	51.7 \pm 22.1 ^a	28.1 \pm 9.6 ^{bc}	49.1 \pm 6.0 ^b	24.3 \pm 3.7 ^b	2.1 \pm 1.0 ^{ab}
M90	35.1 \pm 7.5 ^a	26.7 \pm 4.0 ^b	52.0 \pm 26.2 ^a	24.5 \pm 6.4 ^{abc}	48.5 \pm 9.1 ^b	23.4 \pm 5.2 ^b	1.7 \pm 0.4 ^{ab}

^{a, b, c} - Means or medians followed by different letters in the same column differ from each other, according to Tukey's or Friedman's Test ($p < 0.05$).

- Reference values: LVDd (25.0 a 48.2 mm); LVDs (14.7 a 35.2 mm); EDV (< 100 mL); ESV (< 30 mL); EF (57.8 a 82.1%); FS (33.7 a 45.9%). Source: Serres et al. 2008 e Boon 2011.

There was a significant increase in median LVDs values at M10 and between M50 and M90 compared to M-15 (Table 4). And, also, an elevation in the ESV in M60, M70 and M80, in relation to the M-15; and in M60, in relation to M0 (Table 4). An increase in these parameters, LVDs and ESV, may be secondary to a decreased inotropic effect or increased afterload or both (Fernandez-Parra et al. 2021). However, the medians remained within the reference range of 14.7 to 35.2 mm and less than 30 mL, respectively (Boon 2011). Similar results were observed

by Fernandez-Parra et al. (2021) after intramuscular administration of dexmedetomidine in dogs at a dose of $5 \mu\text{g kg}^{-1}$, highlighting a significant increase in left ventricular internal diameter in systole and a decrease in systolic function. Therefore, the change observed in the present study may be related to dexmedetomidine. As for the infusion of remifentanyl, in a study on its administration in propofol anesthetized dogs, the author stated that remifentanyl does not alter left ventricular systolic and diastolic function (Marques 2017). With regard to the tiletamine-zolazepam association, there are no reports of studies evaluating its echocardiographic effects. Despite this, tiletamine is a dissociative anesthetic that exerts a negative inotropic effect and increases afterload by increasing blood pressure (Berry 2017), which can act in both directions regarding the elevation of LVDs and ESV.

EF and FS showed a significant reduction from M5 until end of the experimental period, compared to M-15; and in M10, M80 and M90, compared to M0 (Table 4). Furthermore, the EF presented, from M5 until the end of the experimental period, values below the normal range for the canine species, which is from 57.8 to 82.1% (Serres et al. 2008); and the FS, from M0, with values below the range of 33.7 to 45.9% (Boon 2011). Among the most common echocardiographic indices to assess the heart's ability to eject blood into the systemic circulation at each systole are ejection fraction and fractional shortening (Boon 2011). The FS already presented a mean value below the canine reference right after the administration of dexmedetomidine (in M0), emphasizing that the greater cardiac deleterious effects are due to the α_2 -adrenergic agonist drug, a fact that is in agreement with previous studies that evaluated sedated dogs with these drugs, and demonstrated decreased left ventricular systolic function (Saponaro et al. 2013; Kellihan et al. 2015; Wang et al. 2016; Fernandez-Parra et al. 2021). Moreover, most echocardiographic alterations caused by dexmedetomidine are secondary to its vasoconstriction effects, the magnitude of which can eventually impact systolic function (Fernandez-Parra et al. 2021). In addition, the change in systolic function may have been aggravated by the association with the other infused drugs, tiletamine-zolazepam and remifentanyl.

There was a significant decrease in CO between moments M5 and M50, in relation to baseline (Table 4), with a minimum statistical reduction of 53.7% and a maximum of 59.6%. Similar results were observed after IV administration of medetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) in dogs, when cardiac output decreased by 41.7% 15 minutes after administration of the α_2 -adrenergic agonist (Saponaro et al. 2013). In dogs sedated with butorphanol (0.4 mg kg^{-1}) associated with dexmedetomidine, both by the IM route, the CO reduced by 43% and 65%, when the α_2 -adrenergic agonist was used at doses of $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ and of $10 \mu\text{g kg}^{-1}$, respectively (Kellihan et

al. 2015). When administered alone to dogs, at a single dose of $250 \mu\text{g m}^{-2}$ (approximately $10 \mu\text{g kg}^{-1}$), intravenously, dexmedetomidine caused a 61% decrease in cardiac output. In view of these studies, we can see that the higher the dose of the α_2 -adrenergic agonist drug, the greater the percentage of decrease in CO. In the present study, premedication with dexmedetomidine at a dose of $2 \mu\text{g kg}^{-1}$, by the IM route, did not induce a significant decrease in CO. However, during the infusion of $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ of this drug, the reduction in CO was similar to that observed in the literature, which cite its administration at a dose of $10 \mu\text{g kg}^{-1}$. In view of this, the association with remifentanil and tiletamine-zolazepam may have potentiated the reduction in CO, since the total dose of dexmedetomidine was only $4 \mu\text{g kg}^{-1}$. It is worth noting that tiletamine, a dissociative anesthetic, promotes an increase in CO (Valadão 2009), however, the administration of a bolus of 2 mg kg^{-1} followed by an infusion of $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ of the tiletamine-zolazepam association, was not enough to compensate for the decrease in CO. In addition, possible depressant effects of zolazepam and remifentanil, although unlikely, should be taken into account.

4 CONCLUSION

Continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam, dexmedetomidine and remifentanil in female dogs increases blood pressure, reduces heart rate and left ventricular systolic function indices, and causes important electrocardiographic alterations, effects that contraindicate its use in patients affected by cardiovascular diseases.

REFERENCES

- Aguiar AJA (2009) Anestesia intravenosa total. In: Anestesia em cães e gatos (2st edn). Fantoni DT, Cortopassi SRG (eds). São Paulo, Roca. pp. 275-297.
- Akashi N, Murahata Y, Kishida H et al. (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.

Berry SH (2017) Anestésicos injetáveis. In: Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária (5st edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ et al. (eds). Rio de Janeiro: Roca. pp. 829-891.

Boon JA (2011) *Veterinary Echocardiography* (2st edn), Oxford, Blackwell-Wiley.

Cortopassi SRG (2011) Anestesia intravenosa. In: *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas: texto e atlas colorido* (6st edn). Massone F (eds). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. pp. 39-46.

Dagli N, Karaca I, Yavuzkir M et al. (2008) Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? *Clin Res Cardiol* 97, 98-104

Feitosa FLF (2020) Exame físico geral ou de rotina. In: *Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico* (4st edn). Feitosa FLF (eds). São Paulo: Roca. pp. 47-64.

Fernandez-Parra R, Tissier R, Paz-Alvarado M et al. (2021) Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. *Res Vet Sci* 141, 129-137.

Henrique FV, Pereira SARS, Medeiros LKG et al. (2019) Anestesia intravenosa contínua com dextrocetamina e detomidina em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e pré-medicadas com midazolam e morfina. *Acta Sci Vet* 47, 1650.

Kelliham HB, Stepien RL, Hassen KM, Smith LJ (2015) Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 17, 282-292.

Luthra A, Prabhakar H, Rath GP (2017) Alleviating stress response to tracheal extubation in neurosurgical patients: a comparative study of two infusion doses of dexmedetomidine. *J Neurosci Rural Pract* 8, 49-56.

Marques MG (2017) A infusão contínua de remifentanil não altera a função sistólica e diastólica ventricular esquerda, em cães anestesiados com propofol. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual Paulista. pp. 49.

Matthews NS (2012) Monitoramento. In: Anestesia e analgesia de pequenos animais (1st edn). Carroll GL (eds). Barueri: Manole. pp. 27-42.

Muir WW (2017) Fisiologia cardiovascular. In: Lumb & Jones: anestesiologia e analgesia veterinária (5st edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ et al. (eds). Rio de Janeiro: Roca. pp. 1253-1404.

Santilli R, Moïse NS, Pariaut R, Perego M (2020) Eletrocardiografia de cães e gatos: diagnóstico de arritmias (2st edn), São Paulo, MedVet.

Saponaro V, Crovace A, De Marzo L et al. (2013) Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. Res Vet Sci 95, 687–692.

Serres F, Chetboul V, Tissier R (2008) Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. J Vet Inte Med 22, 566-577.

Valadão CAA (2009) Anestesia dissociativa. In: Anestesia em cães e gatos (2st edn). Fantoni DT, Cortopassi SRG (eds). São Paulo: Roca. pp.237-245.

Valverde A, Skelding AM (2019) Alternatives to opioid analgesia in small animal anesthesia. Vet Clin North America Small Anim Pract 49, 1013-1027.

Wang HC, Hung CT, Lee WM et al. (2016) Effects of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs. Vet Radiol Ultrasound 57, 8-15.

CONCLUSÃO GERAL

Os resultados obtidos, nos três capítulos que compõem esta tese, permitem concluir que a administração da associação tiletamina-zolazepam e remifentanila por via intravenosa contínua causa mínimas alterações fisiológicas e não produz analgesia satisfatória para o procedimento de ovariohisterectomia em cadelas pré-medicados com acepromazina.

A adição da dexmedetomidina ao protocolo anestésico produz analgesia satisfatória para o estímulo algico de pinçamento interdigital e de eletroestimulação induzidos em cadelas, contudo, produz depressão respiratória e reduz a frequência cardíaca e os índices de função sistólica do ventrículo esquerdo e provoca importantes alterações eletrocardiográficas, tornando o protocolo anestésico contraindicado em cadelas acometidas por doenças cardiorrespiratórias.

Por fim, a tiletamina-zolazepam associados à remifentanila ou à remifentanila-dexmedetomidina, nas doses utilizadas nesta tese, produz anestesia de qualidade satisfatória, com intenso miorelaxamento e excelente recuperação anestésica, e constitui-se um protocolo anestésico adequado na prática anestésica-cirúrgica de cadelas híidas.