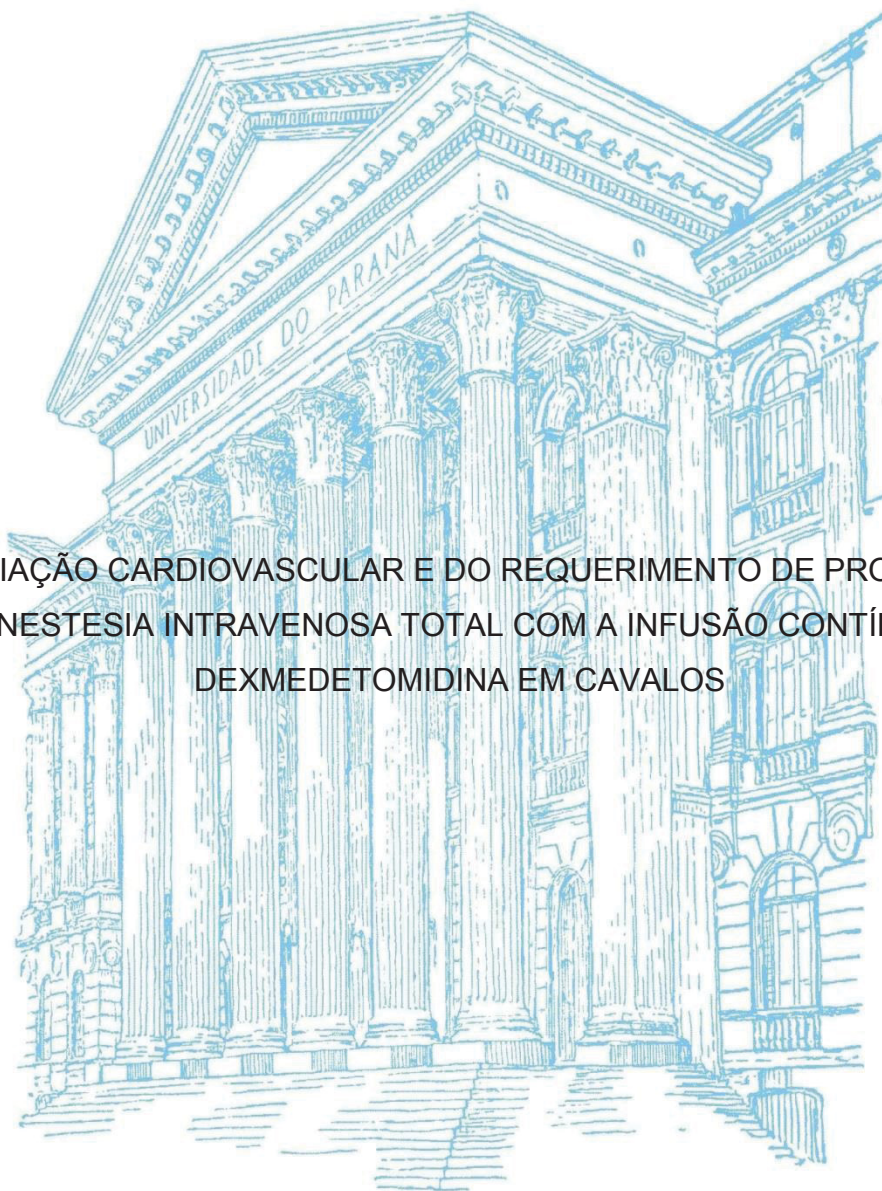


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUILHERME PAES MEIRELLES

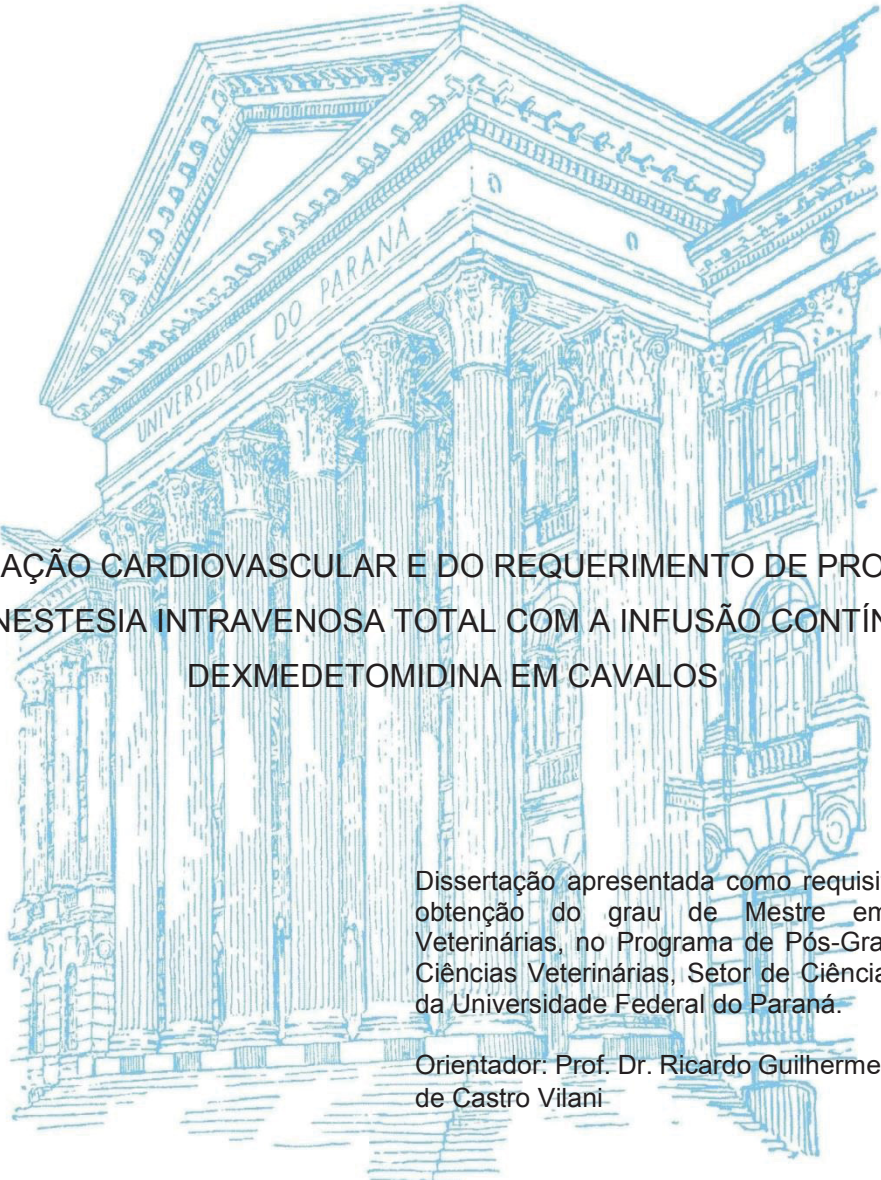
AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR E DO REQUERIMENTO DE PROPOFOL
NA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL COM A INFUSÃO CONTÍNUA DE
DEXMEDETOMIDINA EM CAVALOS



CURITIBA

2018

GUILHERME PAES MEIRELLES



AValiação Cardiovascular e do Requirimento de Propofol
na Anestesia Intravenosa Total com a Infusão Contínua de
Dexmedetomidina em Cavalos

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani

CURITIBA

2018

M514a Meirelles, Guilherme Paes
Avaliação cardiovascular e do requerimento de propofol na anestesia intravenosa total com a infusão contínua de dexmedetomidina em cavalos / Guilherme Paes Meirelles. - Curitiba, 2018.
53 p.: il.,

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
Orientador: Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani

1. Anestesia intravenosa. 2. Anestesia veterinária - Equino. 3. Farmacologia veterinária. 4. Débito cardíaco. I. Vilani, Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro. II. Título. III. Universidade Federal do Paraná.

CDU 619.7-089.5:636.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GUILHERME PAES MEIRELLES** intitulada: **AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR E DO REQUERIMENTO DE PROPOFOL NA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL COM A INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA EM CAVALOS**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Março de 2014.

RICARDO GUILHERME D OTAVIANO DE CASTRO VILANI
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MARILDA CINQUERO TAFFAREL
Avaliador Externo (UEM)

MARLOS GONÇALVES SOUSA
Avaliador Interno (UFPR)

Dedico este trabalho a minha esposa Jéssica, que com muito amor, carinho e paciência, me ajudou na realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por ter me dado forças para que eu conseguisse cumprir mais essa jornada, além de ter me dado uma família maravilhosa e amigos sinceros.

A minha esposa Jéssica, por todo apoio e incentivo nas horas mais difíceis, quando pensei em desistir. Agradeço por ter ficado ao meu lado, e por ter me aguentado nos meus piores dias. Te amo.

Aos meus pais por serem a minha referência de tantas maneiras e por estarem sempre presentes na minha vida de uma forma indispensável, sempre ao meu lado, me apoiando, ajudando e me aconselhando. Amos vocês.

Ao meu irmão que mesmo estando longe sempre torceu e me deu forças para seguir em frente.

Aos meus sogros (Valdinei e Leila) e aos meus cunhados (Celso, Amanda e Matheus), por toda a preocupação demonstrada durante essa jornada e por estarem sempre incentivando a continuar.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Vilani, por ter acreditado em minha capacidade, pela oportunidade, confiança e por toda a ajuda a mim conferida durante todos esses anos de convivência, tanto dentro da universidade como fora dela.

Ao Prof. Dr. Peterson, por ter cedido a estrutura do centro cirúrgico de grandes animais para a realização do projeto.

Ao Prof. Dr. Juan que sempre se mostrou solícito em ajudar no decorrer de todo experimento e muitas vezes ajudando quando tudo parecia dar errado.

Ao Prof. Dr. Marlos por ter aceito o convite em compor a banca e por ser um grande inspirador e exemplo de pessoa e de profissional.

A Profa. Dra. Marilda que me ajudou a dar os primeiros passos na anestesiologia e que agora contribui para a realização desse sonho. Obrigado por fazer parte dessa banca e por todos os ensinamentos.

Ao meu amigo Júlio que esteve presente em todos os procedimentos para a realização das ecocardiografias dos animais, muitas vezes ficando sem almoço porque o início do procedimento atrasava e sempre se mostrando solícito com o que era necessário.

Ao meu amigo Daniel Zannin pois sem ele esse projeto não teria acontecido. Obrigado por toda ajuda, apoio e incentivo durante esse ano que passou.

Aos meus amigos mais que especiais Gabriel Dusi, Monalisa e Eloisa que mesmo não estando presente em todos os procedimentos, me ajudaram muito ouvindo meus “surto psicóticos” e me aconselhando para que eu conseguisse terminar mais essa jornada.

As alunas de iniciação científica (Jéssica, Flávia e Samanta) e a eterna IC, Mari Cristofolini, que não mediram esforços para estarem presentes nos dias de projeto e que foram essenciais para que tudo ocorresse bem.

Aos residentes de Anestesiologia do HV-UFPR em especial a Bruna Hech, que sempre dava um jeito de manejar as escalas para estar presente nos dias de projeto e também aos demais residentes que sempre estavam dispostos a ajudar.

As residentes do setor de clínica e cirurgia de grandes animais do HV-UFPR (Flávia, Luiza e Mari), que sempre me ajudaram a cuidar dos animais, e que também me quebraram muitos galhos durante a realização do experimento.

Ao Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, por permitir a realização do experimento em suas dependências e pela ajuda com os materiais utilizados para que o projeto pudesse ser desenvolvido e aos seus funcionários que de alguma forma acabaram colaborando.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de mestrado.

Aos cavalos que fizeram parte desse estudo, pois sem eles nada disso teria sido possível.

Por fim, agradeço a todos os meus parentes e amigos que acabaram me ajudando de alguma forma e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, que permitiu a realização desse sonho.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Em cavalos, a anestesia intravenosa total (TIVA) promove melhor estabilidade cardiovascular, menor resposta ao estresse e recuperação mais tranquila quando comparada a anestesia inalatória. O propofol, principal fármaco utilizado na TIVA em outras espécies, possui propriedades sedativas e hipnóticas, porém pode causar depressão cardiorrespiratória dose dependente. Adjuvantes anestésicos são associados ao propofol para proporcionar analgesia transoperatória e reduzir sua taxa de requerimento. A dexmedetomidina é um α -2 agonista adrenérgico que pelo alto potencial sedativo e analgésico pode reduzir consideravelmente o requerimento do propofol, minimizando seus efeitos depressores. O objetivo desse estudo foi avaliar o requerimento de propofol em cavalos quando associado à infusão contínua de dexmedetomidina e as alterações cardiovasculares relacionadas. Foram utilizados seis animais anestesiados em duas oportunidades, com intervalo de 28 dias, onde dois protocolos anestésicos foram estudados: propofol, PRO ($n=6$) e propofol associado a dexmedetomidina ($2 \mu\text{g/kg/h}$), PRODEX ($n=6$). Foram avaliados o requerimento de propofol, variáveis cardiovasculares e variáveis ecocardiográficas dos animais em momentos pré e transanestésicos. A taxa requerida de propofol reduziu de $0,279 \pm 0,053 \text{ mg/kg/min}$ (PRO) para $0,075 \pm 0,035 \text{ mg/kg/min}$ (PRODEX). Ocorreu redução da FC ($45 \pm 5 \times 39 \pm 7 \text{ bpm}$), IC ($61,1 \pm 10,4 \times 47,2 \pm 8,0 \text{ mL/min/kg}$) e aumento na PAM ($93 \pm 10 \times 106 \pm 8 \text{ mmHg}$) em PRODEX, porém todos mantiveram-se dentro dos valores de referência para cavalos. A infusão de dexmedetomidina reduziu em 73% a taxa de infusão do propofol, promoveu aumento da resistência vascular sistêmica pulmonar e diminuição do débito cardíaco associado à diminuição da frequência cardíaca e elevação da pós-carga em cavalos anestesiados com propofol.

Palavras-chave: TIVA. Dexmedetomidina. IMR. débito cardíaco.

ABSTRACT

In horses, total intravenous anesthesia (TIVA) promotes better cardiovascular stability, less stress response and quieter recovery when compared to inhaled anesthesia. Propofol, the main drug used in TIVA has sedative and hypnotic properties, but can cause dose-dependent cardiorespiratory depression. Anesthetic adjuvants are associated with propofol to provide transoperative analgesia and reduce its application rate. Dexmedetomidine is an alpha-2 adrenergic agonist which, because of the high sedative and analgesic potential, can considerably reduce the requirement of propofol, minimizing its depressant effects. The objective of this study was to evaluate the requirement of propofol in horses when associated with continuous infusion of dexmedetomidine and related cardiovascular alterations. Six anesthetized animals were used on two occasions, with 28 days of interval, where two anesthetic protocols were studied: propofol, PRO (n = 6) and propofol associated with dexmedetomidine (2 µg / kg / h), PRODEX (n = 6) . The requirements of propofol, cardiovascular variables and echocardiographic variables of the animals were evaluated in pre and transanesthetic moments. The required rate of propofol was reduced from 0.279 ± 0.053 mg / kg / min (PRO) to 0.075 ± 0.035 mg / kg / min (PRODEX). There was a reduction in HR (45 ± 5 x 39 ± 7 bpm), CI (61.1 ± 10.4 x 47.2 ± 8.0 mL / min / kg) and an increase in MAP (93 ± 10 x 106 ± 8 mmHg) in PRODEX, but all remained within the reference values for horses. Dexmedetomidine infusion reduced propofol infusion rate by 73%, increased pulmonary systemic vascular resistance, and reduced cardiac output associated with decreased heart rate and post-load elevation in horses anesthetized with propofol.

Keywords: TIVA. Dexmedetomidine. MIR. cardiac output.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Posicionamento dos introdutores para inserção de: (A) Cateter de termodiluição de *Swan Ganz*, proximal ao tórax em um cavalo; (B) Cateter de polietileno de 100 cm distal ao tórax em um cavalo.....25
- Figura 2 – Artéria facial transversa de cavalo cateterizada para aferição da pressão arterial invasiva.....26
- Figura 3 – Ilustração do posicionamento dos eletrodos para realização do estímulo nociceptivo supra-máximo: primeiro eletrodo na face interna do lábio superior, entre os dentes incisivos centrais, e o segundo na altura do canino superior.....28
- Figura 4 – Taxa individual requerida de propofol quando administrado isoladamente (PRO) ou associado com 2 µg/kg/h de dexmedetomidina (PRODEX) para manutenção do plano anestésico em cavalos.....32

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Descrição dos animais submetidos a anestesia com propofol administrado isoladamente e associado com 2 µg/kg/h de dexmedetomidina....32
- Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos avaliados em cavalos submetidos à dois protocolos anestésicos. Infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável), grupo PRO (n=5) e infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável) associado a dexmedetomidina (2 mcg/kg/h), grupo PRODEX (n=5).....34
- Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos avaliados em cavalos submetidos à dois protocolos anestésicos: infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável), grupo PRO (n=5) e infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável) associado a dexmedetomidina (2 mcg/kg/h), grupo PRODEX (n=5)....36
- Tabela 4 – Coeficiente de correlação entre variáveis hemodinâmicas e variáveis ecocardiográficas dentro do grupo PRODEX (n=5).....37

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TIVA - Anestesia Total Intravenosa

EtCO₂ -pressão de gás carbônico ao final da expiração

CAM – concentração alveolar mínima

Kg – quilogramas

FC – frequência cardíaca

FR – frequência respiratória

mg – miligramas

cmH₂O – centímetros de água

% - porcentagem

cm – centímetros

PAS – pressão arterial sistólica

PAM – pressão arterial média

PAD – pressão arterial diastólica

G – gauge

mL-mililitros

pHa – potencial de hidrogênio arterial

pHv – potencial de hidrogênio venoso

CO₂ – gás carbônico

mmHg – milímetros de mercúrio

O₂ – Oxigênio

PvCO₂ – pressão venosa de oxigênio

PROPO – grupo propofol

DEX – grupo dexmedetomidina

TEMP – temperatura

SpO₂ - saturação de oxigênio

DC - Débito cardíaco

IC - Índice cardíaco;

VS - Volume sistólico;

IVS - Índice do volume sistólico;

RVS - Resistência vascular sistêmica;

IRVS - Índice de resistência vascular sistêmica;

RVP - Resistência vascular pulmonar;

IRVP - Índice de resistência vascular pulmonar

ITVE - Índice de trabalho ventricular esquerdo

ITVD - Índice de trabalho ventricular direito

PMAD - pressão média do átrio direito

VdD - diâmetro interno do ventrículo direito em diástole;

SIVd - espessura do septo interventricular em diástole;

VEd - diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole;

PLVEd - espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole;

SIVs - espessura do septo interventricular em sístole;

VEs - diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole;

PLVEs - espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole;

AE - diâmetro atrial esquerdo;

Ao - diâmetro interno da aorta;

AE/Ao - relação entre diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro aórtico;

FEC% - fração de encurtamento;

SIV% - espessamento fracional do septo interventricular;

PLVE% - espessamento fracional da parede livre do ventrículo esquerdo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
3.1 TIVA e propofol	20
3.2 Dexmedetomidina	22
4. MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 Animais.....	24
4.3 Instrumentação.....	25
4.3 Determinação da taxa requerida de propofol	28
4.4 Avaliação cardiovascular.....	29
4.5 Avaliação ecocardiográfica	30
4.6 Recuperação anestésica.....	32
4.7 Análise estatística	32
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÃO	46
8. REFERÊNCIAS	47
ANEXOS	54

1. INTRODUÇÃO

A anestesia intravenosa total (TIVA) é uma técnica amplamente utilizada na medicina equina principalmente em procedimentos a campo, não apenas pela facilidade logística com equipamentos, mas principalmente pela melhor estabilidade cardiovascular, menor resposta ao estresse e recuperação anestésica mais tranquila quando comparada à anestesia inalatória. Nos cavalos, associações anestésicas incluindo benzodiazepínicos, anestésicos dissociativos, α -2 agonistas adrenérgicos e/ou guaifenesina são as mais comumente utilizadas (LERCHE, 2013).

Frequentemente relacionada ao uso de anestésicos inalatórios, na anestesia equina é observada taxa de mortalidade mais elevada que em outras espécies de animais domésticos durante procedimentos cirúrgicos. Entre as principais causas de óbito nessa situação observa-se depressão cardiorrespiratória, hipotensão e hipoventilação transanestésica, além de miosites e fraturas no período pós-cirúrgico (JOHNSTON; STEFFEY, 1995; BETTSCHART; JOHNSTON, 2012; SENIOR, 2013).

Em seres humanos ou em outras espécies animais, destacadamente nos cães, o principal anestésico utilizado na TIVA é o propofol, devido à sua marcante propriedade hipnótica (MAMA; STEFFEY; PASCOE, 1995; SAMS et al., 2008; GALLETI et al., 2013), discretos efeitos indesejáveis, rápido metabolismo e pouco efeito cumulativo, mesmo após longos períodos de administração (BUFALARI et al., 1995; COURT et al., 2001; LANGLEY; HEEL, 1988; SMITH; AVRAMOV; WHITE, 1997). Mesmo o cavalo compartilhando os benefícios de outras espécies (DUKE-NOVAKOVSKI et al., 2015; ISHIZUKA et

al., 2014; OKU et al., 2005; UMAR et al., 2015; YAMASHITA et al., 2009), o propofol ainda não é rotineiramente utilizado, principalmente por restrições econômicas em alguns países onde seu custo pode ser elevado (UMAR et al., 2015).

Apesar das várias vantagens, o propofol possui algumas desvantagens, como ausência de analgesia e possibilidade de promover depressão respiratória e cardiovascular (TRAPANI et al., 2000), com redução da contratilidade do miocárdio, débito cardíaco (DC) e pressão arterial (PAGEL & WARLTIER, 1993; MANNARINO et al., 2012). Esses efeitos depressores, porém, são dose-dependentes, e revertidos quando encerrada a administração do anestésico ou diminuída sua taxa de infusão (AGUIAR et al., 2001). A associação dos fármacos que fornecem efeitos antinociceptivos com o propofol, além de proporcionar analgesia durante o procedimento cirúrgico, possibilita a redução da taxa de manutenção e conseqüentemente diminui a depressão cardiovascular por ele causada. (MANNARINO et al., 2014)

A dexmedetomidina é o isômero dextrógiro isolado da medetomidina, um α -2 agonista adrenérgico com propriedades analgésica, sedativa e miorelaxante (FIELDING et al., 1978; DOZE et al., 1989; THURMON et al., 1996). Devido a essas ações, os α -2 agonistas adrenérgicos reduzem o requerimento de anestésicos injetáveis (MENDES et al., 2003) e também a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios (SINCLAIR, 2003). A dexmedetomidina possui analgesia mais potente e meia vida de eliminação menor que a medetomidina (KUUSELA et al., 2000; LIN et al., 2008). Suas propriedades farmacocinéticas tornam interessante seu uso em infusão contínua na TIVA

associado ao propofol em outras espécies (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005).

Os α -2 agonistas adrenérgicos, principalmente os menos seletivos como xilazina e detomidina, promovem alguns efeitos hemodinâmicos devido a sua ação periférica e central. A ativação de receptores pré-sinápticos nas terminações nervosas periféricas, inibindo a liberação de noradrenalina, pode causar hipotensão e bradicardia (JONGE et al., 1981). Porém, ocorre a ativação de receptores adrenérgicos pós-sinápticos produzindo vasoconstrição na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, com aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial (RUFFOLO, 1985). Receptores do centro vasomotor no SNC são ativados diminuindo a ação simpática com redução progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando conseqüentemente a ação parassimpática com diminuição da frequência cardíaca e do débito cardíaco (KUBO e MISU, 1981; RUFFOLO 1985).

Esse trabalho teve como objetivo determinar a capacidade da infusão contínua de dexmedetomidina em reduzir o requerimento anestésico e interferir nos parâmetros cardiovasculares da anestesia intravenosa com propofol em cavalos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Esse trabalho teve como objetivo determinar a capacidade da infusão contínua da dexmedetomidina em reduzir o requerimento anestésico e interferir nos parâmetros cardiovasculares da anestesia intravenosa com propofol em cavalos.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a taxa de infusão requerida de propofol para manter a anestesia em cavalos isoladamente e quando associado a infusão contínua de dexmedetomidina;
- Avaliar os efeitos cardiovasculares ocasionados pela infusão contínua de propofol associado ou não à dexmedetomidina;
- Avaliar se há alteração na avaliação ecocardiográfica dos cavalos anestesiados com propofol associado ou não à dexmedetomidina.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 TIVA e propofol

A TIVA é a técnica anestésica mais utilizada na rotina cirúrgica a campo em cavalos, por possuir vantagens como melhor estabilidade cardiovascular, menor resposta ao estresse e uma recuperação mais tranquila quando comparada à anestesia inalatória (LERCHE, 2013). Outra vantagem é que esta técnica reduz o risco de morte quando comparada com anestésicos inalatórios isoflurano e halotano em cavalos (SENIOR, 2013) e vem se tornando uma opção para o controle da depressão cardiorrespiratória causadas pelo uso dos anestésicos inalatórios (NOLAN et al., 1996). O protocolo anestésico mais comumente utilizado é a associação de xilazina, cetamina e guaifenesina (MUIR, SKARDA; SHEEHAN, 1978), porém pode ocorrer dificuldade no controle da profundidade anestésica e após longos períodos de infusão a recuperação anestésica é mais lenta. Como alternativa pode-se utilizar o propofol que em seres humanos e em outras espécies é a base para esse tipo de técnica anestésica. (AHONEN et al.2000, PHILIP et al., 1997; OLIVEIRA et al. 2007).

A ação sedativa e hipnótica do propofol ocorre por meio da interação com o sistema neurotransmissor inibitório do ácido γ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. O propofol tem maior afinidade ao receptor GABA_a, que ativado, promove um aumento da condutância transmembrana do cloro, causando uma hiperpolarização da membrana celular pós-sináptica e inibição funcional do neurônio pós-sináptico (TRAPANI et al., 2000).

O propofol é um fármaco de uso exclusivo intravenoso, insolúvel em água, utilizado para manejo anestésico em seres humanos e animais, como agente

único ou em técnicas de anestesia balanceada (GALLETTI et al., 2013; MAMA, STEFFEY, PASCOE, 1995; SAMS et al., 2008). Possui rápido início de ação devido à alta lipossolubilidade e imediata distribuição ao sistema nervoso central. É metabolizado principalmente por biotransformação hepática, mas seu desaparecimento no plasma é rápido e maior que fluxo sanguíneo hepático, sugerindo sítios de biotransformação extra-hepáticos (SAMS et al., 2008).

Na utilização do propofol para manutenção anestésica em cavalos há preservação dos reflexos palpebral e corneano, tornando a avaliação do plano anestésico mais difícil. A taxa de infusão é determinada principalmente com base na experiência clínica e a manutenção da profundidade anestésica pode ser insatisfatória. A taxa de infusão requerida de propofol é de 0,14 mg/kg/minuto após sedação com xilazina (OKU et al., 2005), mas pode chegar a 0,21 mg/kg/minuto sem medicação pré-anestésica (YAMASHITA et al., 2009).

A recuperação anestésica do propofol é rápida e suave, mesmo quando administrado por *bolus* consecutivos ou longos períodos de infusão em anestésias prolongadas (GLOWASKI; WETMORE, 1999). Em procedimentos de curta duração de pacientes com doença renal ou hepática pré-existente pode ser utilizado sem retardo na recuperação dos pacientes (GLOWASKI; WETMORE, 1999; TRAPANI et al., 2000). No entanto, o propofol pode ter algumas desvantagens, como incidência de depressão respiratória e cardiovascular (TRAPANI et al., 2000). Essas alterações são dose-dependente, podendo ocorrer diminuição da frequência cardíaca, hipotensão, aumento da pressão de gás carbônico ao final da expiração, aumentos da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial e diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (AGUIAR et al., 2001). Seus efeitos colaterais podem ser

controlados reduzindo sua taxa de infusão, principalmente pela associação com medicamentos adjuvantes analgésicos, visto que o propofol não possui tal propriedade (BRANSON, 2007).

3.2 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um fármaco pertencente ao grupo dos α -2 agonistas adrenérgicos. É o isômero dextrogiro da medetomidina altamente seletivo para receptores α -2. Sua seletividade α -2: α -1 é de 1600:1, promovendo analgesia, relaxamento muscular e sedação com menor depressão respiratória que outros fármacos pertencentes ao mesmo grupo (VILELA ET AL., 2003). O efeito sedativo da dexmedetomidina é mediado centralmente no *locus coeruleus*, que consiste no núcleo localizado no tronco cerebral, local onde se encontra grande quantidade de receptores α -2 adrenérgicos (ELFENBEIN et al., 2009).

Os α -2 agonistas adrenérgicos promovem vasoconstrição periférica com consequente aumento da pressão arterial, acarretando em bradicardia reflexa, que pode ser observada nos primeiros minutos após sua administração. Posteriormente, ocorre redução do tônus simpático, acarretando em diminuição da pressão arterial, podendo ser observada presença de bloqueios atrioventriculares devido ao aumento da pressão arterial (VALADÃO et al., 2000; MURREL; HELLEBREKERS, 2005). No entanto, os α -2 agonistas adrenérgicos altamente seletivos diminuem a ocorrência de tais efeitos cardiovasculares indesejados (GROSS, 2003). Especificamente a dexmedetomidina possui potencial antiarritmogênico devido ao seu radical imidazólico, que quando se liga aos receptores imidazólicos no SNC, ativa-os, promovendo uma ação antiarritmogênica central (KHAN et al., 1999).

Efeitos respiratórios são discretos, caracterizados por diminuição da frequência respiratória e do volume minuto. O uso de 3 µg/kg de dexmedetomidina pela via intravenosa em cavalos não promoveram alterações nos valores de gases sanguíneos e quando comparado com o isoflurano na concentração de 1 CAM a dexmedetomidina promove menor depressão respiratória (TRANQUILLI et al., 2007; VILLELA et al., 2003).

A dexmedetomidina por ser um α -2 agonista adrenérgico apresenta um alto potencial analgésico, proporcionando analgesia perioperatória e redução do estresse cirúrgico (LAMONT, 2008), destacadamente quando utilizada em baixa dose intravenosa seguida de infusão contínua. O uso da dexmedetomidina na taxa de 1 µg/kg/h proporciona uma redução do potencial nociceptivo cirúrgico e previne a dor no período pós-operatório, diminuindo assim a probabilidade de desenvolvimento de dor crônica (LERVIK et al., 2012).

Um estudo realizado em cães demonstrou que a infusão de dexmedetomidina nas doses de 1, 2 e 3 µg/kg/h proporcionou redução do requerimento de isoflurano durante a anestesia geral, promovendo uma estabilidade hemodinâmica, conforto e tranquilidade dos animais durante a recuperação de cirurgias ortopédicas e de tecidos moles (UILENREEF et al., 2008).

O uso da dexmedetomidina em infusão contínua na taxa de 1,75 µg/kg/h, em cavalos anestesiados com isoflurano, mostrou uma melhor qualidade de recuperação, com menor número de tentativas de os animais ficarem em posição quadrupedal. No entanto, ocorreu redução da frequência cardíaca e da pressão parcial de oxigênio (MARCILLA et al., 2012).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná – Curitiba/Paraná/Brasil, sob protocolo número 003/2017.

4.1 Animais

Foram utilizados seis cavalos hígidos, sem raça definida, com idade variando entre três e oito anos, pesando entre 320 e 450 kg. Como forma de avaliação do estado de saúde dos animais realizou-se exame clínico (avaliação de frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), temperatura retal, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas ocular e oral e ausculta abdominal e torácica), coleta de sangue para hemograma, fibrinogênio e perfil bioquímico (ureia, creatinina, aspartato aminotransferase e gama glutamil transpeptidase), e exame ecocardiográfico transtorácico. Foram considerados critérios de inclusão a ausência de alterações nos exames clínico, laboratorial e ecocardiográfico, além de comportamento favorável ao manejo. O número de animais foi baseado em estudo semelhante para avaliação dos efeitos cardiovasculares com uso de propofol em cavalos (DUKE-NOVAKOSKI et al., 2015).

Os cavalos foram anestesiados em dois momentos diferentes, de forma aleatória e com intervalo de 28 dias entre eles. Dois protocolos anestésicos foram estudados: (1) Infusão intravenosa contínua de propofol (Propovan; Cristália, Itapira, SP, Brasil), em taxa variável, iniciando em 0,175 mg/kg/minuto (PRO, $n=6$), e (2) Infusão intravenosa contínua de propofol em taxa variável, iniciando em 0,175 mg/kg/minuto, associada à dexmedetomidina (Dexdomitor,

Zoetis, Parsippany-Troy Hills, Nova Jersey, USA) com *bolus* inicial intravenoso de 0,2 µg/kg durante cinco minutos, seguido de infusão contínua em taxa fixa de 2 µg/kg/h (PRODEX, $n=6$).

4.3 Instrumentação

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas. Após tricotomia e antissepsia, foi introduzido na veia jugular direita um cateter 14G (BD catheter Insyte; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brazil) e administrada xilazina (Sedomin 10%; Konig, São Paulo, SP, Brasil), na dose de 0,5 mg/kg. Em sequência, foi realizada tricotomia e antissepsia sobre a veia jugular esquerda, no qual por meio de introdutores 8Fr (Intro-flex, Edwards Lifescience LLA, CA, USA) foi introduzido, proximalmente ao tórax, um cateter de termodiluição de Swan Ganz 7Fr (Cateter de Swan-Ganz Termodiluição 131HF7P, Edwards Lifescience LLA, CA, USA) com sua extremidade no interior da artéria pulmonar e, distalmente, um cateter de polietileno 100 cm (Catheter Mono-Lumen Venoseld; Intra GmbH, Rehlingen-Siersburg, Sarre, Germany) com sua extremidade posicionada no átrio direito (Figura 1). O posicionamento correto de ambos os cateteres foi confirmado por meio da observação das ondas características e também pelos valores de pressão da artéria pulmonar e do átrio direito em monitor multiparamétrico (Multi-Parameter Physiologic Monitor LW9x; Digicare Biomedical Technology Inc, Boynton Beach, Florida, USA).

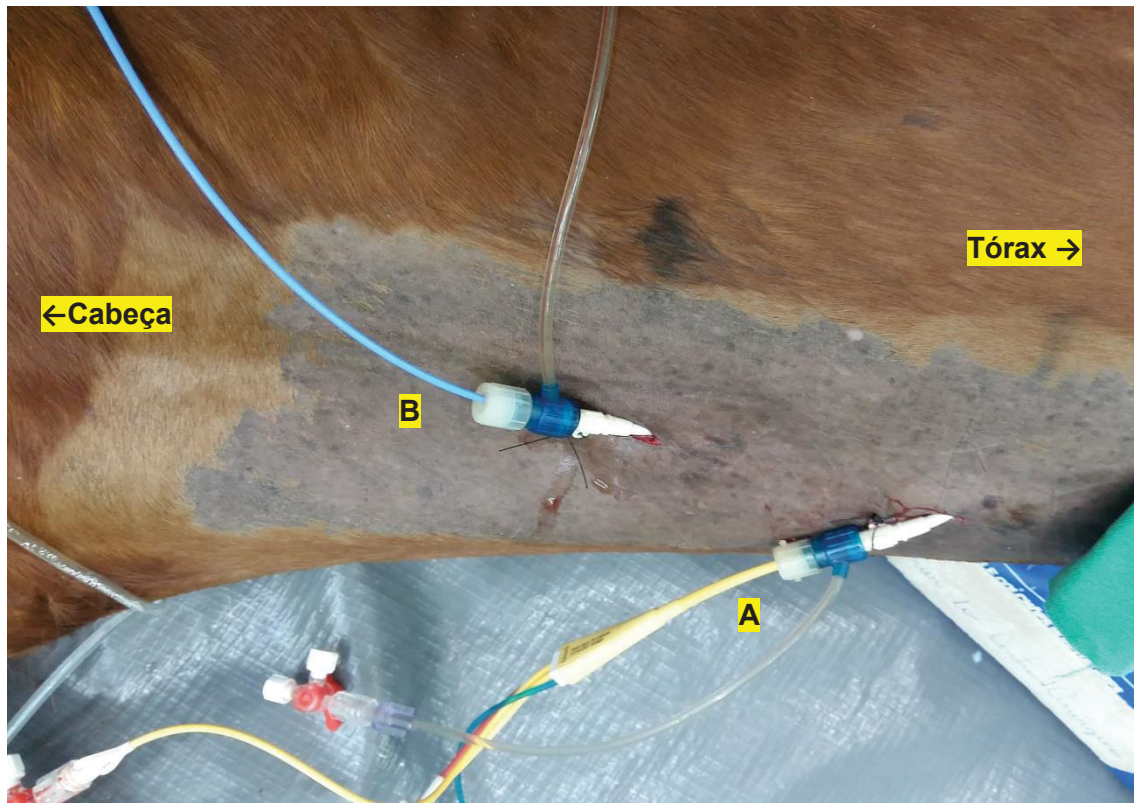


Figura 1 – Posicionamento dos introdutores na veia jugular esquerda para inserção de: (A) Cateter de termodiluição de *Swan Ganz*, proximal ao tórax em um cavalo; (B) Cateter polietileno de 100 cm distal ao tórax em um cavalo (Fonte: Arquivo pessoal).

Para mensuração das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD) foi cateterizada a artéria facial transversa, via percutânea, com cateter 20G (BD catheter Insyte; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brazil) (Figura 2).

Após três horas da aplicação da xilazina e sem outra medicação prévia, a indução anestésica foi realizada da mesma forma nos dois grupos, utilizando propofol (3 mg/kg) e dextrocetamina (Ketamin, Cristália, Itapira, SP, Brasil) (1 mg/kg), administrados durante um minuto no cateter inserido na veia jugular direita, em sala acolchoada própria para indução anestésica de cavalos. Após decúbito, os animais foram transportados por talha automática ao centro cirúrgico, imediatamente foi efetuada a intubação oro-traqueal, com o animal em decúbito dorsal, e então foram posicionados em decúbito lateral direito em mesa

acolchoada. Nenhuma indução anestésica apresentou qualquer intercorrência. O traqueotubo foi acoplado ao aparelho anestésico (Pégasus, Brasmed, Paulínia, SP, Brasil) por meio de circuito valvular. Foi instituída ventilação mecânica por pressão positiva intermitente, com 20 cmH₂O de pico inspiratório e seis movimentos por minuto, com uma relação inspiração:expiração de 1:4, em oxigênio 100%, ajustado para manter a fração expirada de gás carbônico (EtCO₂) entre 35 e 45 mmHg.

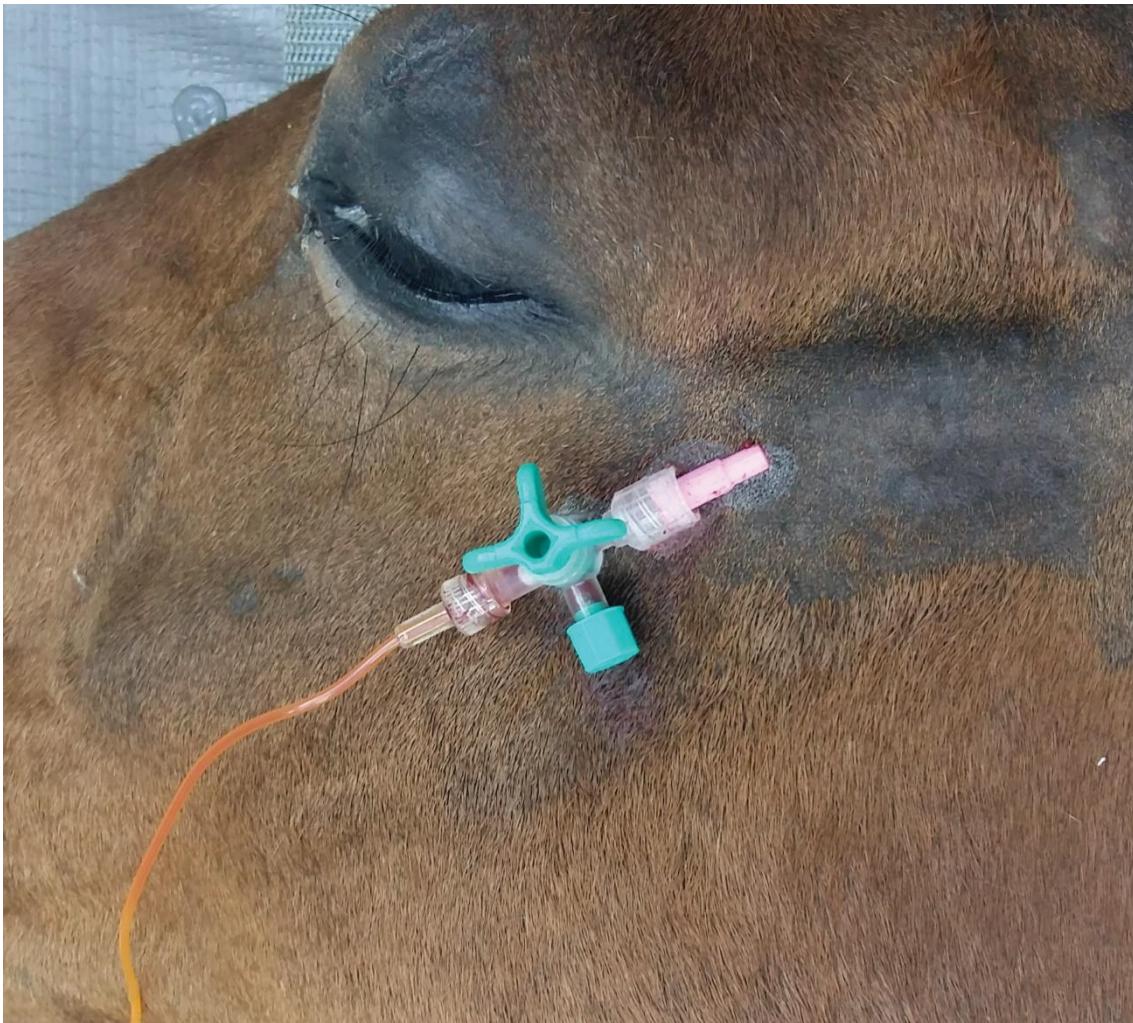


Figura 2 - Artéria facial transversa de cavalo cateterizada para aferição da pressão arterial invasiva (Fonte: Arquivo pessoal).

No mesmo momento da intubação orotraqueal foi iniciada a infusão intravenosa de propofol, em taxa inicial de 0,175 mg/kg/minuto, por meio de uma

bomba de infusão de equipo (Digicare Biomedical Technology Inc, Boynton Beach, Florida, Estados Unidos). Com esse intuito, o propofol foi transferido dos frascos-ampola para uma bolsa esterilizada com capacidade para 250 mL, conectada ao paciente por meio de um equipo compatível. Para o grupo PRODEX, a dexmedetomidina foi diluída em seringa de 60 mL com solução salina a 0,9% até uma concentração de 10 µg/mL e infundida por meio de bomba de seringa (Digicare Biomedical Technology Inc, Boynton Beach, Florida, Estados Unidos).

4.3 Determinação da taxa requerida de propofol

Estímulo nociceptivo supra-máximo foi aplicado na mucosa oral com uso de estimulador de nervos periféricos (Fisher&Paykel Innervator252), posicionando o primeiro eletrodo na face interna do lábio superior, entre os dentes incisivos centrais, e o segundo na altura do canino superior (Figura 3). Inicialmente, estímulos de 60 mA e 1 Hz foram realizados por 60 segundos, e na ausência de resposta positiva, seguia-se com estímulos de 60 mA e 150 Hz por 15 segundos. A resposta dos animais era classificada em positiva (presença de nistagmo ou resposta motora voluntária) ou negativa (ausência de nistagmo e de resposta motora voluntária). Em caso de resposta positiva, a taxa de infusão do propofol era aumentada em 0,025 mg/kg/minuto e caso a resposta fosse negativa, a taxa do propofol era diminuída em 0,025 mg/kg/minuto. Respostas em sentido contrário, isto é, uma resposta positiva seguida de uma resposta negativa ou resposta negativa seguida de positiva foram consideradas como estabilização da taxa de infusão. A média obtida por essas duas taxas foi registrada e a média de todas as estabilizações foi considerada como a taxa

requerida de propofol para o animal. Os estímulos eram realizados a partir de 30 minutos do início da infusão do propofol, com intervalos de 20 minutos, por no mínimo 90 minutos ou até estabilização da taxa de infusão.



Figura 3 – Ilustração do posicionamento dos eletrodos para realização do estímulo nociceptivo supra-máximo: primeiro eletrodo na face interna do lábio superior, entre os dentes incisivos centrais, e o segundo na altura do canino superior (Fonte: Arquivo pessoal).

4.4 Avaliação cardiovascular

Os parâmetros avaliados por meio do monitor multiparamétrico foram: FC, PAS, PAM e PAD invasivas, saturação de hemoglobina com oxigênio por oximetria de pulso (SpO_2), pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e pressão média do átrio direito (PMAD). Arritmias cardíacas foram avaliadas pelo eletrocardiograma (ECG). O DC foi avaliado por meio da técnica de

termodiluição, injetando-se manualmente 35 mL de solução de glicose a 5% (Glicose 5%; JP Indústria Farmacêutica, Ribeirão Preto, SP, Brazil) entre 0 e 4°C, pelo cateter de polietileno posicionado no átrio direito, durante cinco segundos. Para cada avaliação, o débito cardíaco foi obtido pela média de três curvas de termodiluição subseqüentes, considerando apenas as curvas que apresentaram uma variação de temperatura de no mínimo 0,2°C.

Nos cavalos que durante o procedimento a pressão arterial média foi abaixo de 60 mmHg⁻¹, era iniciada infusão de dobutamina na dose de 2µg/kg/min⁻¹, sendo esta interrompida 10 minutos antes de cada avaliação para não interferir nos resultados deste experimento.

A coleta de dados ocorreu nos seguintes momentos: imediatamente antes da indução anestésica (basal), 30 minutos após a indução (T30), 60 minutos após a indução (T60), 90 minutos após a indução (T90).

Ao final do experimento, também foram calculadas as variáveis hemodinâmicas de forma consagrada, sendo: índice cardíaco (IC), volume sistólico (VS), índice sistólico (IS), resistência vascular sistêmica (RVS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), resistência vascular pulmonar (RVP), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE), índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD), índice de trabalho cardíaco esquerdo (ITVE), índice de trabalho cardíaco direito (ITVD).

4.5 Avaliação ecocardiográfica

Com o intuito de obtenção dos parâmetros basais dispensando-se o emprego de sedativos, os animais foram contidos em tronco específico para

espécie, em ambiente tranquilo e com pouca luz (VOROZ et al., 2010) para realização de exame ecocardiográfico (ECO) transtorácico, um dia antes da primeira anestesia. Para otimizar a qualidade das imagens ecocardiográficas, foi realizada tricotomia no tórax direito, entre o 4º e 5º espaços intercostais (EIC), e o membro torácico direito foi tracionado e posicionado um pouco à frente do membro contralateral. As imagens foram obtidas em equipamento de ultrassonografia modelo MyLab 30 Gold (Genova, Itália), equipado com transdutor setorial de 2 MHz.

Em imagens transversais do ventrículo esquerdo em plano cordal, foram mensuradas em diástole e em sístole: diâmetro interno do ventrículo direito (VDd e VDs), espessura do septo interventricular (SIVd e SIVs), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (VEd e VEs) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVEd e PLVEs). Em imagens transversais, em plano aórtico, foram quantificados o diâmetro interno da aorta (Ao) e o diâmetro atrial esquerdo (AE). Estes parâmetros permitiram o cálculo das variáveis: fração de encurtamento (FEC%), espessamento fracional do septo interventricular (SIV%), espessamento fracional da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE%) e relação entre diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro aórtico (AE/Ao). A partir da avaliação dessas variáveis realizou-se o cálculo do débito cardíaco por meio do doppler da artéria pulmonar. O débito cardíaco foi avaliado a partir do espectro da velocidade da artéria pulmonar, em eixo transversal, por meio da fórmula: $DC = VTI \times \text{diâmetro transversal da A. pulmonar} \times \text{frequência cardíaca}$, onde VTI = área sob o espectro da velocidade (*Velocity Time Integral*).

A coleta de dados ocorreu nos seguintes momentos: 24 horas antes da primeira anestesia (BASAL), 30 minutos após a indução (T30), 60 minutos após a indução (T60), 90 minutos após a indução (T90).

4.6 Recuperação anestésica

A recuperação anestésica foi assistida com cordas na cauda e no cabresto sob capacete almofadado, com os cavalos já extubados. Os animais retornaram às baias após apresentar ambulação normal, onde imediatamente receberam água e alimentação a base de feno. Durante a recuperação anestésica todos os animais recuperaram-se sem nenhuma intercorrência.

4.7 Análise estatística

A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre os grupos PRO e PRODEX para dados com distribuição paramétrica foi realizada com o Teste-t de Student, enquanto os dados não paramétricos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. Mensurações paramétricas das variáveis hemodinâmicas ao longo do tempo foram submetidas ao ANOVA unidirecional e pós-teste de Tukey e pela correlação de Pearson, enquanto medidas não paramétricas foram analisadas com o teste de Kruskal-Wallis, seguido do pós-teste de Dunn e correlação de postos de Spearman. Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico STATVIEW 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA). A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

As características individuais de cada animal estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição de idade, peso e raça dos animais submetidos a anestesia com propofol administrado isoladamente e associado com 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de dexmedetomidina.

Animal	Idade	Peso	Raça
1	4 anos	450 Kg	SRD
2	2 anos	320 Kg	SRD
3	3 anos	380 Kg	SRD
4	3 anos	410 Kg	SRD
5	6 anos	415 Kg	Mangalarga
6	8 anos	390 Kg	Crioula

A taxa requerida de propofol em PRODEX foi $0,075 \pm 0,035$ mg/kg/min, significativamente menor ($p = 0,01$) que em PRO de $0,279 \pm 0,053$ mg/kg/min, com uma redução de 73,2% no requerimento do propofol (Figura 4).

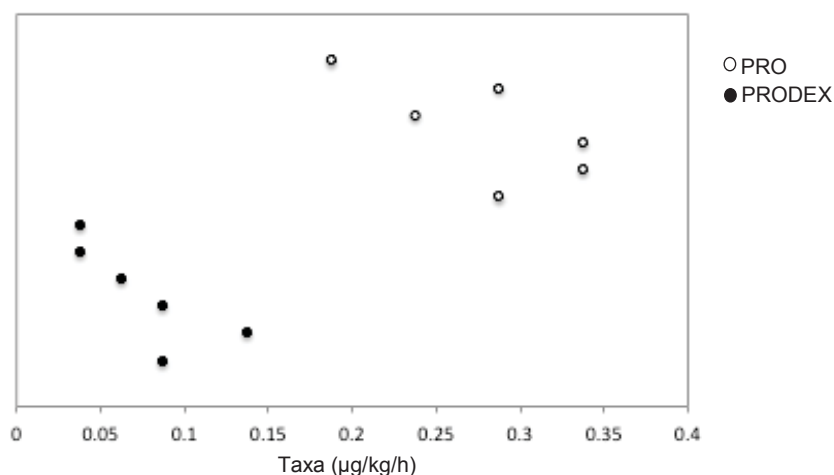


Figura 4. Taxa individual requerida de propofol quando administrado isoladamente (PRO) ou associado com 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de dexmedetomidina (PRODEX) para manutenção do plano anestésico em cavalos

A FC se manteve estável no grupo PRO, porém diminuiu gradativamente no PRODEX, com o valor significativamente mais baixo em T90. Não foi observada arritmia cardíaca em nenhum dos animais. Houve redução na PAM

em todos os animais quando comparado com o valor basal, porém em nenhum momento a PAM estava fora da faixa de valores de referência para a espécie, não sendo necessária a administração de dobutamina para nenhum cavalo. Em T60, a PAM foi significativamente mais alta no PRODEX. Os animais do grupo PRODEX apresentaram redução de DC e IC em relação ao valor basal, desde o T30 até a última avaliação. O DC e o IC foram considerados superiores no PRO a partir dos 60 minutos (Tabela 2).

Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos avaliados em cavalos submetidos à dois protocolos anestésicos. Infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável), grupo PRO (n=5) e infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável) associado a dexmedetomidina (2 mcg/kg/h), grupo PRODEX (n=5)

Variável	Grupo	Basal	T30	P	T60	P	T90	P
FC (bpm) <i>p</i>	PRO	46 ± 5	44 ± 5	0,71	40 ± 5	0,10	45 ± 5	0,80
	PRODEX	46 ± 2	44 ± 7	0,56	40 ± 6	0,1	39 ± 7	0,05
		1,00	0,84		0,91		0,13	
PAS (mmHg) <i>p</i>	PRO	158 ± 14	110 ± 11	0,003	116 ± 11	0,001	138 ± 10	0,03
	PRODEX	185 ± 28	124 ± 18	0,005	141 ± 23	0,03	128 ± 15	0,01
		0,1	0,2		0,08		0,3	
PAM (mmHg) <i>p</i>	PRO	140 ± 21	90 ± 9	0,001	93 ± 10	0,002	112 ± 11	0,026
	PRODEX	152 ± 16	101 ± 15	0,0008	106 ± 8	0,000	108 ± 14	0,002
		0,31	0,22		0,05	4	0,66	
PAD (mmHg) <i>p</i>	PRO	117 ± 5	79 ± 10	0,001	79 ± 11	0,001	99 ± 17	0,04
	PRODEX	129 ± 11	89 ± 14	0,002	100 ± 9	0,007	89 ± 10	0,002
		0,1	0,3		0,07		0,4	
PAPM (L/min) <i>p</i>	PRO	22 ± 5	9 ± 8	0,02	12 ± 5	0,01	13 ± 7	0,05
	PRODEX	27 ± 7	16 ± 3	0,01	19 ± 5	0,06	18 ± 4	0,04
		0,18	0,12		0,06		0,19	
PMAD (mmHg) <i>p</i>	PRO	2 ± 2	1 ± 2	0,4	0	0,06	1 ± 1	0,19
	PRODEX	4 ± 3	0,4 ± 0,5	0,07	2 ± 2	0,29	2 ± 1	0,35
		0,5	0,37		0,12		0,12	
DC (L/min) <i>p</i>	PRO	29,6 ± 7,9	21,2 ± 3,5	0,06	23 ± 1,7	0,1	23,2 ± 2	0,12
	PRODEX	26,5 ± 4,5	19,8 ± 1,1	0,01	19,2 ± 2,8	0,01	18,2 ± 1,7	0,005
		0,5	0,4		0,03		0,003	
IC (mL/min/Kg) <i>p</i>	PRO	76,4 ± 16,6	54,9 ± 4,7	0,02	60,5 ± 9,8	0,10	61,1 ± 10,4	0,12
	PRODEX	68,8 ± 13,2	51,2 ± 5,9	0,02	49,7 ± 7,6	0,02	47,2 ± 8,0	0,01
		0,4	0,28		0,05		0,02	
VS (L/bat) <i>p</i>	PRO	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,13	0,6 ± 0,1	0,49	0,5 ± 0,03	0,19
	PRODEX	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,08	0,5 ± 0,1	0,15	0,5 ± 0,1	0,2
		0,5	0,71		0,12		0,49	
IVS (mL/bat/Kg) <i>p</i>	PRO	1,7 ± 0,2	1,2 ± 0,02	0,07	1,5 ± 0,03	0,43	1,4 ± 0,01	0,14
	PRODEX	1,5 ± 0,3	1,18 ± 0,09	0,06	1,2 ± 0,12	0,11	1,2 ± 0,21	0,16
		0,5	0,52		0,28		0,33	
RVS (dinas/seg/cm ⁻⁵) <i>p</i>	PRO	397 ± 138	345 ± 75	0,55	323 ± 37	0,3	383 ± 36	0,8
	PRODEX	459 ± 98	407 ± 58	0,33	442 ± 73	0,76	469 ± 39	0,88
		0,4	0,18		0,01		0,08	
IRVS (dinas/seg cm ⁻⁵ m ²) <i>p</i>	PRO	2423 ± 561	2100 ± 333	0,4	1988 ± 254	0,3	2372 ± 367	0,9
	PRODEX	2830 ± 491	2521 ± 383	0,29	2727 ± 360	0,71	2902 ± 551	0,83
		0,3	0,1		0,006		0,11	
RVP (dinas seg cm ⁻⁵) <i>p</i>	PRO	359 ± 121	334 ± 60	0,7	296 ± 38	0,3	366 ± 34	0,9
	PRODEX	407 ± 96	372 ± 61	0,5	399 ± 78	0,9	430 ± 80	0,7
		0,5	0,35		0,03		0,14	
IRVP (dinas seg cm ⁻⁵ m ²) <i>p</i>	PRO	2195 ± 708	2040 ± 248	0,6	1828 ± 284	0,3	2269 ± 372	0,8
	PRODEX	2501 ± 459	2299 ± 356	0,45	2449 ± 341	0,84	2656 ± 469	0,6
		0,4	0,22		0,01		0,19	
ITVE (kg/min/m ²) <i>p</i>	PRO	0,2 ± 0,06	0,1 ± 0,02	0,003	0,1 ± 0,02	0,015	0,1 ± 0,01	0,022
	PRODEX	0,2 ± 0,05	0,1 ± 0,01	0,002	0,1 ± 0,01	0,004	0,1 ± 0,03	0,009
		0,9	0,59		0,48		0,38	
ITVD (kg/min/m ²) <i>p</i>	PRO	0,03 ± 0,006	0,1 ± 0,01	0,0036	0,01 ± 0,00	0,005	0,01 ± 0,009	0,01
	PRODEX	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,004	0,009	0,02 ± 0,00	0,04	0,02 ± 0,006	0,03
		0,4	0,2		0,25		0,36	

DC = Débito cardíaco; IC = Índice cardíaco; VS = Volume sistólico; IVS = Índice do volume sistólico; RVS = Resistência vascular sistêmica; IRVS = Índice de resistência vascular sistêmica; RVP = Resistência vascular pulmonar; IRVP = Índice de resistência vascular pulmonar; ITVE = Índice de trabalho ventricular esquerdo; ITVD = Índice de trabalho ventricular direito; PMAD = pressão média do átrio direito.

Nas mensurações ecocardiográficas realizadas em todos os momentos (BASAL, T30, T60, T90), em sístole e em diástole, em imagens transversais, em plano cordal e aórtico, as variáveis calculadas estão demonstradas na Tabela 3. Na comparação entre grupos PRO e PRODEX, houve diferença estatisticamente significativa: no VDd em T60 e T90, sendo superior no PRODEX; no SIVs em T30, inferior em PRODEX; na PLVEd em T90, superior em PRODEX; e na SIV%, inferior no PRODEX em T30 e T90.

Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos avaliados em cavalos submetidos à dois protocolos anestésicos: infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável), grupo PRO (n=5) e infusão contínua de propofol (taxa de infusão variável) associado a dexmedetomidina (2 mcg/kg/h), grupo PRODEX (n=5)

Variável	Grupo	Basal	T30	P	T60	P	T90	P
FC (bat/min) P	PRO	53 ± 7	42 ± 3	0,01	41 ± 9	0,05	46 ± 6	0,12
	PRODEX	53 ± 7	41 ± 4	0,01	40 ± 6	0,01	39 ± 7	0,01
			0,5		0,7		0,1	
DC (L/min) P	PRO	21,3 ± 6,5	20,7 ± 3	0,8	19,7 ± 6,2	0,7	22,5 ± 3,7	0,7
	PRODEX	21,3 ± 6,5	19,4 ± 1,8	0,5	19,8 ± 2,9	0,6	18,8 ± 2,1	0,4
			0,4		0,9		0,09	
VdD (mm) P	PRO	26,4 ± 14	20,6 ± 7,1	0,4	22,6 ± 2,2	0,5	19,6 ± 4,2	0,3
	PRODEX	26,4 ± 14	25,2 ± 6,6	0,8	30,6 ± 5,2	0,5	28,6 ± 5,4	0,7
			0,3		0,01		0,02	
SIVd (mm) P	PRO	23,4 ± 5,1	24,5 ± 2,4	0,7	23,5 ± 3,7	0,9	20,6 ± 2,6	0,3
	PRODEX	23,4 ± 5,1	24,3 ± 6,7	0,8	23,6 ± 5,5	0,9	25,1 ± 4,1	0,5
			0,9		0,9		0,07	
SIVs (mm) P	PRO	37,4 ± 7	38 ± 3,1	0,8	35,6 ± 3,1	0,6	34,4 ± 4,6	0,4
	PRODEX	37,4 ± 7,1	30,4 ± 5,5	0,1	33,8 ± 6,5	0,4	34,8 ± 5,4	0,5
			0,02		0,6		0,8	
VEd (mm) P	PRO	106,9 ± 16,2	82,3 ± 6,2	0,01	85,3 ± 12,9	0,04	94,9 ± 12,5	0,2
	PRODEX	106,9 ± 16,1	84,9 ± 10,9	0,03	81 ± 11	0,01	86 ± 14,1	0,06
			0,6		0,5		0,3	
VEs (mm) P	PRO	68,7 ± 14,4	52,9 ± 5,8	0,05	55 ± 10,4	0,1	60,2 ± 10	0,3
	PRODEX	68,7 ± 14,4	61 ± 10	0,3	55,5 ± 9,2	0,1	58,1 ± 9	0,2
			0,1		0,9		0,7	
PLVEd (mm) P	PRO	20,3 ± 3,8	20,7 ± 3,7	0,9	20,6 ± 2,3	0,9	18,2 ± 2,7	0,3
	PRODEX	20,3 ± 3,8	22,5 ± 2	0,3	22,2 ± 2,7	0,4	22,7 ± 2,2	0,3
			0,3		0,3		0,02	
PLVEs (mm) P	PRO	32,7 ± 5,1	32,7 ± 2,7	0,9	32,6 ± 5,2	0,9	29,3 ± 6,3	0,4
	PRODEX	32,7 ± 5,1	32,4 ± 1	0,9	33,2 ± 4,4	0,9	32,3 ± 5,2	0,9
			0,8		0,8		0,4	
Ao (mm) P	PRO	56,8 ± 5	55,3 ± 4,5	0,6	58,6 ± 8,8	0,7	55,1 ± 7,5	0,7
	PRODEX	56,8 ± 5	58,5 ± 3,2	0,5	57,6 ± 8,7	0,8	57,3 ± 8,5	0,9
			0,2		0,8		0,7	
AE (mm) P	PRO	74,7 ± 8,2	60,3 ± 12,6	0,06	62,2 ± 5,8	0,02	67,6 ± 6,8	0,1
	PRODEX	74,7 ± 8,2	64,4 ± 14	0,2	69,9 ± 10	0,4	72,2 ± 11,8	0,7
			0,6		0,2		0,4	
AE/Ao p	PRO	1,3 ± 0,05	1,1 ± 0,2	0,04	1,1 ± 0,1	0,03	1,2 ± 0,1	0,1
	PRODEX	1,3 ± 0,05	1,1 ± 0,2	0,07	1,2 ± 0,1	0,1	1,2 ± 0,1	0,4
			0,9		0,07		0,6	
FEC (%) p	PRO	35,2 ± 12	35,6 ± 6,3	0,9	35,7 ± 6	0,9	36,3 ± 8,4	0,8
	PRODEX	35,2 ± 12	28,4 ± 4	0,2	31,7 ± 6,4	0,6	32,2 ± 4,6	0,6
			0,06		0,3		0,4	
SIV (%) p	PRO	62,4 ± 30,4	56,5 ± 16,4	0,7	54,4 ± 25,2	0,6	67,5 ± 15,4	0,7
	PRODEX	62,4 ± 30,4	27,6 ± 14,4	0,05	45,4 ± 16,9	0,3	40 ± 15,8	0,2
			0,02		0,5		0,02	
PLVE (%) p	PRO	62,7 ± 21	62,1 ± 32,2	0,9	58,3 ± 15,7	0,7	63,3 ± 34,6	0,9
	PRODEX	62,7 ± 21	44,5 ± 11,8	0,1	50 ± 14,7	0,3	41,8 ± 10,5	0,08
			0,3		0,4		0,2	

FC = Frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; VdD = diâmetro interno do ventrículo direito em diástole; SIVd = espessura do septo interventricular em diástole; VEd = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; PLVEd = espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs = espessura do septo interventricular em sístole; VEs = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEs = espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; AE = diâmetro atrial esquerdo; Ao = diâmetro interno da aorta; AE/AO = relação entre diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro aórtico; FEC% = fração de encurtamento; SIV% = espessamento fracional do septo interventricular; PLVE% = espessamento fracional da parede livre do ventrículo esquerdo.

Observou-se forte correlação positiva relacionando o DC e a FC ($r = 0,72$) e PAM ($r = 0,74$) e moderada correlação positiva entre RVS e PAM ($r = 0,53$). O DC também foi moderadamente correlacionado com a FEC ($r = 0,59$) e fortemente com a SIV% ($r = 0,71$), como pode-se verificar na Tabela 4.

Tabela 4 – Coeficiente de correlação entre variáveis hemodinâmicas e variáveis ecocardiográficas dentro do grupo PRODEX (n=5).

Variáveis	FEC	SVI
RVS	-0,19	-0,28
FC	0,3	0,49
VS	0,42	0,47
DC	0,59	0,71
RVP	-0,42	-0,27

RVS = resistência vascular sistêmica; FC = frequência cardíaca; VS = volume sistólico; DC = débito cardíaco; RVP= resistência vascular pulmonar; FEC = fração de encurtamento; SVI = espessamento fracional do septo interventricular

6. DISCUSSÃO

A taxa requerida de propofol utilizado isoladamente para manutenção do plano anestésico na presença de estímulos nociceptivos neste estudo ($0,279 \pm 0,053$ mg/kg/min) foi semelhante à presumida para prevenir movimentos em resposta a estímulos dolorosos em pôneis (NOLAN; HALL, 1985). Apesar de em outro estudo utilizando exclusivamente propofol (YAMASHITA et al., 2009) a taxa requerida ter sido substancialmente menor (0,21 mg/kg/minuto), mesmo utilizando semelhante estímulo elétrico supra-máximo, o plano anestésico observado nos dois trabalhos foi diferente. Em nosso estudo os cavalos estavam em plano anestésico estável e leves movimentos de cabeça ou membros eram raros, uma vez que o nistagmo foi considerado resposta positiva ao estímulo nociceptivo. No estudo de Yamashita et al (2009) o plano anestésico foi considerado superficial e a resposta positiva a um estímulo era considerada apenas quando ocorria movimento voluntário abrupto com movimentação substancial de cabeça ou extremidades. Apesar do reflexo palpebral não desaparecer completamente durante a anestesia intravenosa com propofol, levando a aparência de um plano anestésico superficial, nistagmo e reflexo palpebral fortes precedem movimentos voluntários e são os únicos indicadores de plano anestésico inadequado nessa técnica (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005).

A taxa de infusão do propofol deve variar na associação com fármacos adjuvantes da anestesia, a qual está diretamente relacionada ao medicamento escolhido, posologia e forma de administração (SMITH et al., 1993). Os α -2 agonistas adrenérgicos, amplamente empregados na TIVA, associados à administração de propofol, têm propriedade de reduzir o requerimento de

anestésicos injetáveis (MENDES et al., 2003) e da CAM dos anestésicos halogenados (SINCLAIR, 2003). Baseado em uma regressão linear a partir da taxa de infusão mínima avaliada do propofol, apenas a pré-medicação com 1 mg/kg de xilazina diminuiu o requerimento do anestésico para 0,14 mg/kg/min em estudo prévio (OKU et al., 2005). A pré-medicação (5 a 7 µg/kg) e infusão contínua (3 a 3,5 µg/kg/h) com medetomidina é responsável por uma redução na taxa de infusão do propofol para valores próximos de 0,1 mg/kg/min (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2001; BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005; OKU et al., 2011). No entanto, infusão contínua de medetomidina na taxa de 1,25 µg/kg/h, em associação com infusão contínua de cetamina a 1 mg/kg/h não foi capaz de reduzir o requerimento de propofol para valores menores que 0,13 mg/kg/minuto em outro estudo (UMAR et al., 2015). No presente estudo, a infusão de dexmedetomidina em uma taxa de 2 µg/kg/h foi capaz de reduzir o requerimento do propofol em 73,2%, resultando em uma taxa média de 0,075 mg/kg/minuto. Resultado que demonstrou, uma possível maior potência analgésica, meia vida mais curta que a medetomidina (KUUSELA et al., 2000; LIN et al., 2008) e possível maior capacidade em reduzir o requerimento do propofol.

Outro fator que pode interferir na taxa de infusão do propofol é a idade. Segundo Kearns & Reed (1989), em seres humanos a infância é caracterizada por uma grande variabilidade farmacocinética individual. A taxa de propofol necessária para atingir o mesmo nível de hipnose é maior em crianças que em adultos, devido ao volume de distribuição diminuir com a idade (WIETASCH, et al., 2006).

Os parâmetros cardiovasculares foram comparados com o valor basal, avaliados após o término do efeito sedativo da xilazina. Provavelmente altos valores registrados nesse momento na FC, PAM e DC estão relacionados ao estresse de manipulação e de coleta de dados. A liberação aguda de adrenalina e noradrenalina no tecido cardíaco, durante o estresse, estimula receptores β -adrenérgicos aumentando o influxo de cálcio nas células do miocárdio, com consequente aumento da frequência cardíaca, contratilidade, condutividade e excitação (ADAMEOVA et al., 2009). Em alguns parâmetros, a comparação com o momento basal pode ser interpretada erroneamente e a avaliação entre grupos no mesmo momento parece ser mais fidedigna.

A introdução da dexmedetomidina na anestesia intravenosa com propofol promoveu redução no DC e aumento da RVS, RVP e da PAM, da mesma maneira que relatado em cães (LIN et al., 2008). Apesar de não ter ocorrido diminuição significativa da frequência cardíaca com a infusão contínua de dexmedetomidina quando comparada à infusão exclusivamente de propofol neste estudo e como observado em outras pesquisas com cavalos (MARCILLA et al., 2010; DUKE-NOVAKOVSKI et al., 2015), a redução do DC está correlacionada com a diminuição da FC. Na espécie equina, os α -2 agonistas adrenérgicos podem causar bradicardia significativa (CLARKE & TAYLOR, 1986; BRYANT et al., 1991; CLARK et al., 1991; BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 1999^a), que é caracterizada por uma FC menor que 30 bpm (TEIXEIRA NETO, 1999). Mesmo já tendo sido associada ao uso de medetomidina em cavalos (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 2005), a bradicardia não ocorreu com infusão contínua de dexmedetomidina.

Mesmo com a redução significativa de DC e IC com a infusão de dexmedetomidina, os valores de IC sempre estiveram dentro dos valores normais, no entanto, apresentaram-se mais altos que os observados na anestesia inalatória com isoflurano e na intravenosa com propofol quando estes foram associados com dexmedetomidina e cetamina (DUKE-NOVAKOVSKI et al., 2015).

A ação da dexmedetomidina no receptor α_2 -adrenérgico da musculatura lisa vascular promove aumento da RVS (RUFFOLO JR 1985; DUKA et al. 2000) e é responsável pela elevação da PAM (BLOOR et al., 1992), positivamente correlacionadas no presente estudo. Mesmo com o aumento da PAM após 60 minutos de infusão de dexmedetomidina, comparada com a administração exclusiva de propofol, todos os valores registrados no presente estudo, exceto pela hipertensão no momento basal onde ainda não havia sido administrado propofol e dexmedetomidina, foram de normotensão (PARVIAINEN & TRIM, 2000), independente da administração da dexmedetomidina. Mesmo que mais discretamente que a anestesia inalatória com isoflurano, o propofol diminui a RVS (MORGAN; LEGGE, 1989; BELLINZONA et al., 1991; LEPAGE et al., 1991). Esta redução, porém, foi corrigida pela infusão contínua de dexmedetomidina neste estudo.

Mesmo com sua atividade vasoconstritora, a dexmedetomidina tem se mostrado promissora para a preservação da atividade celular, apresentando efeito antiinflamatório em tecidos pulmonares de camundongos sépticos (ZHAOGUO et al., 2016) e efeitos protetores na síndrome de isquemia e reperfusão cardíaca (RIQUELME et al., 2016), cerebral (WANG, et al., 2017) e

na microcirculação e integridade da barreira epitelial intestinal durante sepse (YEH et al., 2016).

A fração de encurtamento, o espessamento fracional do septo interventricular e o espessamento fracional da parede livre do ventrículo esquerdo são parâmetros que avaliam a função sistólica ventricular na ecocardiografia. Entretanto, tais variáveis são influenciadas não somente pela contratilidade radial, mas variam conforme a frequência cardíaca (JACOBS; KNIGHT, 1985), pré-carga e pós-carga (BOROW et al. 1982). Aumento na pós-carga leva à redução do SIV%, conforme observado em T30. Já a redução na frequência cardíaca, vista em T90, ocasiona redução na SIV%. Os agonistas α 2-adrenérgicos não parecem exercer efeitos direto sob o inotropismo (FLACKE et al. 1990), e estudos prévios em cães (BLOOR et al. 1992) e gatos (PYPENDOP et al. 2011) sugerem que a redução no DC ocasionada pela dexmedetomidina esteja relacionada à redução na frequência cardíaca e aumento na pós-carga. Tanto a FE como a SIV% foram moderadamente correlacionadas com o DC neste estudo, porém foram correlacionadas apenas fracamente com VS, FC, RVS, RVP, VDd e AE. A partir dos resultados de redução da SIV% em T30 e T90, associada ao maior IRVS e IRVP a partir de T30, além de menor FC em T90, obtidos no presente estudo, porém, sem alterações no volume sistólico e índices de trabalho ventricular esquerdo e direito, sugere-se que a infusão de dexmedetomidina em associação ao propofol não curse em disfunção sistólica radial em equinos, e que tenha sido ocasionada por redução na frequência cardíaca e aumento da pós-carga.

Para o cálculo da razão AE/Ao leva-se em consideração o diâmetro aórtico ao nível das válvulas semilunares (BOON, 2011). A vasodilatação aórtica,

ocasionada pela redução da RVS, leva à diminuição da razão AE/Ao. O propofol ocasiona vasodilatação de forma dose-dependente (REGALIN et al., 2017) e apesar da RVS ter diminuído no PRO a partir de T30, o diâmetro aórtico foi considerado similar. Diferentemente do observado em felinos, nos quais a sedação com dexmedetomidina aumenta o tamanho do átrio esquerdo (JOHARD et al. 2017), no presente estudo não houve alteração na dimensão atrial esquerda em modo bidimensional, nos animais do PRODEX. Entretanto, nos equinos do PRO foi observado redução no diâmetro atrial esquerdo, e, portanto, redução na razão AE/Ao, apesar do diâmetro aórtico ao nível valvular ter sido similar ao basal.

Da mesma forma que documentado em outras espécies (JOHARD et al, 2017), o diâmetro interno do ventrículo direito em diástole aumentou nos equinos submetidos à infusão contínua com dexmedetomidina. Porém, tanto alterações no SIVs quanto na PLVEd foram documentadas no presente estudo, diferentemente do observado em felinos (JOHARD et al., 2017). Hipoteticamente, espera-se que a espessura da parede livre e do septo interventricular diminuam caso a dimensão interna do ventrículo esquerdo aumente, em função do volume ventricular esquerdo, porém, tal interação não foi constatada neste estudo.

Uma limitação do presente estudo foi o fato de a indução anestésica não ser realizada apenas com propofol, mas sim com a associação dele com uma dose baixa de dextrocetamina, o que pode ter influenciado na redução do requerimento da infusão contínua de propofol. Porém, a indução anestésica exclusivamente com propofol é inadequada, pois o cavalo pode apresentar movimentos de pedalagem o que gera riscos a segurança da equipe e do próprio

animal (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2001; YAMASHITA et al., 2009). Entretanto, com a co-indução do cavalo com cetamina há menor risco de ocorrência de tais efeitos indesejados (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2003). Apesar disso, a dose baixa utilizada de dextrocetamina e sua meia-vida de eliminação curta (LARENZA et al. 2009) provavelmente impediram sua interferência no requerimento anestésico do propofol 30 minutos após a indução, momento em que o plano anestésico começou a ser avaliado.

7. CONCLUSÃO

O requerimento anestésico de propofol isoladamente para anestesia intravenosa total em cavalos hípidos foi de 0,28 mg/kg/minuto, e a associação com a dexmedetomidina sob infusão contínua a 2 µg/kg/h reduziu em 73,2% a taxa do propofol. A infusão contínua de dexmedetomidina promoveu aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar e diminuição do débito cardíaco associado à diminuição da frequência cardíaca e elevação da pós-carga em cavalos anestesiados com propofol.

REFERÊNCIAS

- ADAMEOVA, A., ABDELLATIF, Y., DHALLA, N.S. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress induced heart disease. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**; v. 87, p. 493-514, 2009
- AGUIAR, A. J. A. et al. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 28, n. 4, p. 220-224, 2001.
- AHONEN, K.T., et al. Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery. **British Journal of Anaesthesia**. v. 85, Issue 4, p. 533-540, 2000.
- BELLINZONA, G., et al. Propofol ed ipovolemia acuta. Studio sperimentale. **Min. Anesthesiol.**; v. 57, p. 510-3, 1991.
- BETTSCHART, R.; JOHNSTON, M. Confidential enquiry into perioperative equine fatalities: CEPEF 4--a chance to gain new evidence about the risks of equine general anaesthesia. **Equine Vet J**, v. 44, n. 1, p. 7, 2012.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., et al. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i. v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Vet J**; v. 37: p. 60-64, 2005.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. et al. Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. **Am J Vet Res**, v. 62, n. 9, p. 1428-35, 2001.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. et al. Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol. **Vet Anaesth Analg**, v. 32, n. 6, p. 348-54, 2005.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., et al. Cardiopulmonary effects of a two hour infusion of medetomidine and its reversal by atipamezole in horses and ponies. **J Vet Anaesth**; v. 26: p. 1-5, 1999.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., et al. Medetomidine-ketamine anaesthesia induction followed by medetomidine-propofol in ponies: infusion rates and cardiopulmonary side effects **Equine vet. J**, v. 35, n. 3, p. 308-313, 2003.
- BLOOR, BYRON C. et al. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 263, n. 2, p. 690-697, 1992.
- BOON, J. Evaluation of size, function and hemodynamics. In: **Veterinary echocardiography**, 2 ed. J. Willey; p. 151-260, 2011.

BRANSON, K.R. Injectable and Alternative Anesthetic Techniques In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Lumb & Jones's **Veterinary Anesthesia and Analgesia** 4 ed. Backwell Publishing; p. 273-299, 2007.

BRYANT, C.E., ENGLAND, G.C.W., CLARKE, K.W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Vet Rec**; v. 129, p. 421-423. 1991.

BUFALARI, A. et al. A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. **Vet Anaesth Analg**, v. 22, n. 1, p. 19-24, 1995.

CLARKE, K.W., ENGLAND, G.C., GOOSSENS, L.A. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. **J Vet Anaesth**; v. 19: p. 25-29, 1991.

CLARKE, K.W., TAYLOR, P.M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Vet J**; v. 18, p. 366-370. 1986

COURT, M. H. et al. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. **Anesthesiology**, v. 94, n. 1, p. 110-9, 2001.

DE JONGE, A., TIMMERMANS, P.B., ZWEITEN, P.A. Participation of cardiac presynaptic alpha2-adrenoceptors in the bradycardiac effects of clonidine and analogues. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.**; v. 317: p. 8-12, 1981.

DOZE, V.A., CHEN, B.X., MAZE, M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of 2-adrenoceptors. **Anesthesiology**; v. 71: p. 75-9, 1989.

DUKA, I., et al. Role of the postsynaptic alpha(2)-adrenergic receptor subtypes in catecholamine-induced vasoconstriction. **Gen Pharmacol**; v. 34, p. 101-106, 2000.

DUKE-NOVAKOVSKI, T. et al. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine and ketamine infusions with either propofol infusion or isoflurane for anesthesia in horses. **Vet Anaesth Analg**, v. 42, n. 1, p. 39-49, Jan 2015.

ELFENBEIN, J. R.; SANCHEZ, L. C.; ROBERTSON, S. A.; COLE, C. A.; SAMS, R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Davis, v. 36, n. 2, p. 162-172, 2009.

FIELDING, S., et al. A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and anti-withdrawal actions. **J Pharmacol Exp Ther**; v. 207: p. 899- 905, 1978.

FLACKE, J.W., ET AL. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an α 2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. **J Cardiovasc Pharmacol**; v. 16: p. 616-23, 1990

GALLETTI, M. F. B. M. et al. Natural blood feeding and temperature shift modulate the global transcriptional profile of *Rickettsia rickettsii* infecting its tick vector. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e77388, 2013.

GLOWASKI, M. M.; WETMORE, L. A. Propofol: Application in veterinary sedation and anesthesia. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 1999.

GROSS, M. E. Tranquilizantes, agonistas α_2 -adrenérgicos e agentes relacionados, p.249-284. In: Adams H.R. (Ed.), **Farmacologia e terapêutica em veterinária**, 8ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.

ISHIZUKA, T. et al. Effects of intermittent positive pressure ventilation on cardiopulmonary function in horses anesthetized with total intravenous anesthesia using combination of medetomidine, lidocaine, butorphanol and propofol (MLBP-TIVA). **J Vet Med Sci**, v. 76, n. 12, p. 1577-82, 2014.

JACOBS, G., KNIGHT, D. H. M-mode echocardiographic measurements in nonanesthetized healthy cats: effects of body weight, heart rate, and other variables. **American Journal of Veterinary Research**; v. 46, n.8, p. 1705-1711, 1985.

JOHARD, E., et al. Effects of sedation with dexmedetomidine and buprenorphine on echocardiographic variables, blood pressure and heart rate in healthy cats. **J Feline Med Surg**. v. 1, p. 1–9, 2017.

JOHNSTON, G. M.; STEFFEY, E. Confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF). **Vet Surg**, v. 24, n. 6, p. 518-9, 1995.

KEARNS, G. L.; REED, M. D. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. **Clin Pharmacokinet**, v.17, Suppl 1, p. 29-67, 1989.

KHAN, Z. P., FERGUSON, C. N., Jones RM - Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**, v.54, p.146-165, 1999.

KUBO, T., MISU, Y. Pharmacological characterization on the α_2 -adrenoreceptors responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarius of the rat. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 317, p. 120-125. 1981

KUUSELA, E. et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 23, p. 15-20, 2000.

LAMONT, L. A. Multimodal pain management in veterinary Medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics of North America**, Philadelphia, v.38, n.1, p.1173-1186, 2008.

LANGLEY, M. S.; HEEL, R. C. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. **Drugs**, v. 35, n. 4, p. 334-72, 1988.

LARENZA, M.P., et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 204 – 212. 2009.

LEPAGE, J. Y. M., PINAUD, M. L., HELIAS, J. H. Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: isotopic and invasive cardiac monitoring. **Anesth. Analg.** v. 73, p. 3-9, 1991.

LERCHE, P. Total intravenous anesthesia in horses. **Vet Clin North Am Equine Pract**, v. 29, n. 1, p. 123-9, 2013.

LERVIK, A.; HAGA, H. A.; RANHEIM, B.; SPADAVECCHIA, C. The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v.39, n. 1, p.414-425, 2012.

LIN, G. Y., et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 35, p. 141-153, 2008.

LODES, U. Total intravenous anesthesia (TIVA) and balanced anesthesia with short-acting anesthetics for ENT surgery in children. **Anaesthesiol Reanim**, v. 24, n. 1, p. 13-8, 1999.

MAMA, K. R.; STEFFEY, E. P.; PASCOE, P. J. Evaluation of propofol as a general anesthetic for horses. **Vet Surg**, v. 24, n. 2, p. 188-94, 1995.

MANNARINO R.; LUNA, S.P.L.; MONTEIRO, E.R. et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofollidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.39, p.160-173, 2012.

MANNARINO, R., et al. Efeitos hemodinâmicos da anestesia em plano profundo com infusão intravenosa contínua de propofol ou propofol associado à lidocaína em cães. **Ciência Rural**, v.44, n.2, p.321-326, 2014.

MARCILLA, M. G.; SCHAUVLIEGE, S.; SEGAERT, S.; DUCHATEAU, L.; GASTHUYS. Influence of a constant rate infusion of dexmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v.39, n.1, p.49-58, 2012.

MARCILLA, M.G., et al. Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 311–321, 2010.

MENDES, G.M. et al. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. **J Fel Med Surg**, v. 5, p. 265-270. 2003.

MORGAN, D. W. T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous agent in cats and dogs. **The Veterinary Record**, v. 124, n. 2, p. 31-33, 1989.

MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, W. Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses. **Am J Vet Res**, v. 39, n. 8, p. 1274-8, 1978.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

NOLAN, A. M.; HALL, L. W. Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol. **Equine Vet J**, v. 17, n. 5, p. 394-8, 1985.

NOLAN, A. M. et al. Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. **Res Vet Sci**, v.60, n.3, p.262

OKU, K. et al. The minimum infusion rate (MIR) of propofol for total intravenous anesthesia after premedication with xylazine in horses. **J Vet Med Sci**, v. 67, n. 6, p. 569-75, 2005.

OKU, K., et al. Clinical evaluation of total intravenous anesthesia using a combination of propofol and medetomidine following anesthesia induction with medetomidine, guaifenesin and propofol for castration in thoroughbred horses. **J Vet Med Sci**, v. 73, p. 1639–1643, 2011.

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

PAGEL, P. S.; WALTIER, D. C. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v. 78, n. 1, p. 100-108, 1993.

PARVIAINEN, A.K., TRIM, C.M. Complications associated with anaesthesia for ocular surgery: a retrospective study 1989–1996. **Equine Vet J**, v. 32, p. 555–559, 2000.

Philip, B.K., et al. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The emifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group. **Anesth Analg**, v. 84, n. 3, p. 515-21, 1997.

PYPENDOP, B.H., et al., Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Vet Anaesth Analg**, v. 38, p. 555–567, 2011.

REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 69, n. 5, p. 1215-1224, 2017

RIQUELME, J., et al. Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism. **Rev Chil Cardiol**, vol.35, n.1, p.41-48, 2016.

RUFFOLO-JR, R.R. Distribution and function of peripheral adrenoreceptors on the cardiovascular system. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 22, p. 827-833, 1985.

SAMS, L., et al. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 6, p. 488–494, 2008

SENIOR, J. M. Morbidity, mortality, and risk of general anesthesia in horses. **Vet Clin North Am Equine Pract**, v. 29, n. 1, p. 1-18, 2013.

SINCLAIR, M.D. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidina in small animal practice. **Can Vet J**, v. 44, p. 885-97, 2003.

SMITH, I.; AVRAMOV, M. N.; WHITE, P. F. A comparison of propofol and remifentanil during monitored anesthesia care. **J Clin Anesth**, v. 9, n. 2, p. 148-54, 1997.

SMITH, J. A. et al. Advers effects of administration of propofol with various preanesthetics regimes in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 202, n. 7, p. 1111-1115, 1993.

TEIXEIRA-NETO, F.J. Complicações associadas à anestesia geral em equinos: diagnóstico e tratamento - parte I. **Revista Educação Continuada do CRMV-SP**, v. 2, p. 9-16, 1999.

THUMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. **Lumb & Jones's Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, p.183-209, 1996.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Chicago: Blackwell Publishing, p. 1096, 2007.

TRAPANI, G. et al. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. **Current medicinal chemistry**, v. 7, n. 2, p. 249–271, 2000.

UILENREEF, J. J.; MURRELL, J. C.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.1-12, 2008.

UMAR, M. A. et al. Cardiovascular effects of total intravenous anesthesia using ketamine-medetomidine-propofol (KMP-TIVA) in horses undergoing surgery. **J Vet Med Sci**, v. 77, n. 3, p. 281-8, 2015.

VALADÃO, C.A.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MARQUES, J.A. Evaluation of the effect of hyoscine-n-butyl-bromide on the cardiovascular actions of detomidine, in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, p. 405-409, 2000.

VILELA, N. R.; NASCIMENTO, P. J.; CARVALHO, L. R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.53, n.6, p.784-796, 2003.

WANG, L., et al. Neuroprotection of Dexmedetomidine against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Involved in Inhibition of NF- κ B and Inflammation Response. **Biomol Ther**, v. 25, n. 4, p. 383-389, 2017.

WIETASCH, J. K. et al. The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanyl: a clinical investigation with two propofol formulations. **Anesth Analg**, v.102, n.2, p.430-7, 2006,

YAMASHITA, K. et al. Evaluation of bispectral index (BIS) as an indicator of central nervous system depression in horses anesthetized with propofol. **J Vet Med Sci**, v. 71, n. 11, p. 1465-71, 2009.

YEH, Y.C., et al. Effects of Dexmedetomidine on Intestinal Microcirculation and Intestinal Epithelial Barrier in Endotoxemic Rats. **Anesthesiology**, v. 125, n. 2, p. 355-67, 2016.

ZHAOGUO, L., et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. **International Immunopharmacology**, v. 35, 2016, p. 210-216, 2016.

ANEXOS

Cálculos utilizados para avaliação das variáveis hemodinâmicas e de oxigenação tecidual

Área de superfície corpórea (m²) = 0,0734 x peso (kg)

IC (L min⁻¹ m²) = DC (L min⁻¹) / Peso (Kg)

VS (L batimentos⁻¹) = DC (L min⁻¹) / FC (batimentos minuto⁻¹)

IS (L batimentos⁻¹ m²) = VS (L batimento⁻¹) / Peso (Kg)

RVS (dinas seg cm⁻⁵) = PAM (mmHg) – PVCm (mmHg) / DC x 80

IRVS (dinas seg cm⁻⁵ m²) = PAM (mmHg) – PVCm (mmHg) / IC x 80

RVP (dinas seg cm⁻⁵) = PAPm (mmHg) – PAPOm (mmHg) / DC x 80

IRVP (dinas seg cm⁻⁵ m²) = PAPm (mmHg) – PAPOm (mmHg) / IC x 80

ITSVE (kg min⁻¹ m²) = Índice sistólico (L batimentos⁻¹ m²) x PAM (mmHg) x 0,0144

ITSVD (kg min⁻¹ m²) = Índice sistólico (L batimentos⁻¹ m²) x PAPm (mmHg) x 0,0144

ITVE (kg min⁻¹ m²) = IC (L batimentos⁻¹ m²) x PAM (mmHg) x 0,0144

ITVD (kg min⁻¹ m²) = IC (L batimentos⁻¹ m²) x PAPm (mmHg) x 0,0144