

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIEL ZANNIN

ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS: AVALIAÇÃO DE
VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E DO REQUERIMENTO ANESTÉSICO
DE PROPOFOL NA ASSOCIAÇÃO DE REMIFENTANIL E
DEXMEDETOMIDINA



CURITIBA

2019

DANIEL ZANNIN

ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS: AVALIAÇÃO DE
VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E DO REQUERIMENTO ANESTÉSICO
DE PROPOFOL NA ASSOCIAÇÃO DE REMIFENTANIL E
DEXMEDETOMIDINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de Ciências Agrárias, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências Veterinárias.

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

CURITIBA

2019

Z32a

Zannin, Daniel

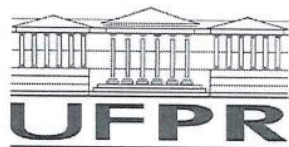
Anestesia intravenosa total em cadelas: avaliação de variáveis cardiovasculares e do requerimento anestésico de propofol na associação de remifentanil e dexmedetomidina / Daniel Zannin. - Curitiba, 2019.

59 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. Cão. 2. Anestesia animal. 3. Anestesia veterinária. 4. Anestésico. 5. Sedativo. I. Vilani, Ricardo Guilherme D'Otaviano De Castro (Orientador). II. Título. III. Universidade federal do Paraná.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS AGRARIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS - 40001016023P3


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 DANIEL ZANNIN intitulada: **AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS DO REQUERIMENTO ANESTÉSICO DO PROPOFOL COM O USO DE REMIFENTANIL E DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADOS OU NÃO, NA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

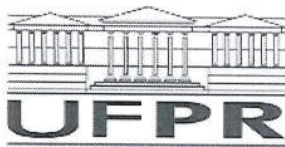
A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Março de 2019.


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


CELINA TIE NISHIMORI DUQUE
Avaliador Externo (PUC/PR)


MARLOS GONÇALVES SOUSA
Avaliador Interno (UFPR)



**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

No dia vinte e seis de março de dois mil e dezenove às 15 horas na sala Multifuncional, do Hospital Veterinário do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, foram instalados os trabalhos de arguição do mestrando **DANIEL ZANNIN** para a Defesa Pública de sua Dissertação intitulada **AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS DO REQUERIMENTO ANESTÉSICO DO PROPOFOL COM O USO DE REMIFENTANIL E DEXMEDETOMIDINA, ASSOCIADOS OU NÃO, NA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: RICARDO GUILHERME D'OTAVIANO DE CASTRO VILANI (UFPR), CELINA TIE NISHIMORI DUQUE (PUC/PR), MARLOS GONÇALVES SOUSA (UFPR). Dando início à sessão, a presidência passou a palavra ao discente, para que o mesmo expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. O aluno respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais. A Banca Examinadora, então, reuniu-se e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela APROVAÇÃO do aluno. O mestrando foi convidado a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. A aprovação no rito de defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais do programa. A outorga do título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, RICARDO GUILHERME D'OTAVIANO DE CASTRO VILANI, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Observações: ALTERAÇÃO DE TÍTULO: "ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS: AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E DO REQUERIMENTO ANESTÉSICO DE PROPOFOL UTILIZANDO NA ASSOCIAÇÃO DE REMIFENTANIL E DEX-MEDETOMIDINA!"

CURITIBA, 26 de Março de 2019.

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

CELINA TIE NISHIMORI DUQUE
Avaliador Externo (PUC/PR)

MARLOS GONÇALVES SOUSA
Avaliador Interno (UFPR)

Dedicado aos meus pais, Pedro e Sandra,
e minha querida e amada esposa, Larissa.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, meu fiel sustentador. Obrigado Senhor, porque até aqui não me desamparaste.

Aos meus pais Pedro e Sandra Zannin, não seria o que sou hoje se não fosse por todo esforço e empenho de vocês comigo. Eu amo muito vocês! Obrigado por tudo!

Ao meu irmão Rafael Zannin que sempre está do meu lado nas mais diversas situações! Amo muito você irmão!

A minha querida e amada esposa Larissa, você é a motivação para eu ser um homem cada vez melhor. Obrigado por estar ao meu lado e ser essa mulher abençoada em nosso casamento. Você me faz muito feliz! Te amo de todo meu coração.

Ao Prof. Ricardo Vilani por todo o empenho e dedicação na execução do projeto. Obrigado pela maravilhosa oportunidade.

Aos médicos veterinários, mestres e amigos, Julio Santos e Matheus Cruz, sem vocês este projeto não teria saído do papel. Muito obrigado por oferecerem seu tempo e sua incrível capacidade técnica e profissional na execução das cirurgias e exames de ecocardiografia.

Ao médico veterinário Guilherme Paes pela ajuda na execução do projeto.

Às estagiarias Samantha S. de Abreu e Amanda Mazur, pois um simples apoio como pegar uma agulha ou uma seringa se torna um alento durante a execução do projeto. Muito obrigado!

A médica veterinária Ana França por ser uma grande amiga e apoiadora nos momentos turbulentos desses dois anos. Muito obrigado!

Aos colegas de Irati, Márcia e Mauro, por todo o esforço e colaboração na disponibilização e transporte dos animais. Sem vocês este projeto não teria dado certo! Obrigado pela confiança!

Aos meus amigos Rafael R. de Souza e Zilá C. R. de Souza, obrigado por me receberem como um membro da família. Vocês são um presente na minha vida. Obrigado.

RESUMO

O remifentanil é um opioide μ agonista de ação ultracurta com propriedades anestésicas e analgésicas, sendo um fármaco excelente para infusões contínuas por curtos e longos períodos. A dexmedetomidina é um agonista α_2 adrenérgico 1620 vezes mais seletivo para receptores α_2 , utilizada como sedativo e analgésico em diversos protocolos anestésicos. O remifentanil associado a dexmedetomidina pode reduzir o consumo do propofol para a manutenção do plano anestésico devido aos seus efeitos sedativos e analgésicos sinérgicos. Durante o experimento foram utilizadas 31 cadelas, de 1 a 3 anos, pesando $12,1 \pm 3,3$ kg. Foram divididas em três grupos, sendo REMI (bolus de $5 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua por 1 hora de $15 \mu\text{g} \text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ de remifentanil), DEX (bolus de $2 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua por 1 hora de $2 \mu\text{g} \text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) e REMIDEX (mesmas doses e tempo de infusão dos grupos anteriores). O estímulo elétrico (50 mA) foi aplicado no braço direito e a infusão de propofol era aumentada ou reduzida em $0,1 \text{ mg} \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ baseado na resposta positiva ou negativa ao estímulo. Os dados foram analisados com o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn e foram apresentados na forma de mediana, mínimo e máximo. A redução da dose do propofol foi analisada com o teste de ANOVA seguido do teste *post-hoc* de Tukey. A redução das doses do propofol para o grupo REMI, DEX e REMIDEX foram de 68, 90 e 98%, respectivamente. Houve maior redução do DC e do IC em relação ao valor basal no grupo DEX e REMIDEX (45 e 55%, respectivamente). No pós-operatório somente dois animais do grupo REMI necessitaram de resgate analgésico.

Palavras-chave: α_2 -agonista, opioide, propofol, cadela.

ABSTRACT

Remifentanil is an ultra short acting μ -opioid agonist with anesthetic and analgesic properties, being an excellent drug for continuous rate infusions for short and long periods. Dexmedetomidine is an α -2 adrenergic agonist 1620 times more selective for α ₁ receptors than α ₂, used as a sedative and analgesic in many anesthetic protocols. Remifentanil associated with dexmedetomidine may reduce the consumption of propofol to maintain the anesthetic plane due to its sedative and synergistic analgesic effects. During the experiment, 31 bitches, 1 to 3 years old, weighing 12.1 ± 3.3 kg were used. They were divided into three groups: REMI (bolus of $5 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ followed by continuous rate infusion for 1 hour of $15 \mu\text{g} \text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ of remifentanil), DEX (bolus of $2 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ followed by continuous rate infusion for 1 hour of $2 \mu\text{g} \text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) and REMIDEX (same doses and infusion time of the previous groups). The electrical stimulus (50 mA) was applied to the right arm and the propofol infusion rate was increased or reduced by $0.1 \text{ mg} \text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ based on the positive or negative response to the stimulus. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test followed by the Dunn test and were presented as median and range. The reduction of propofol was analyzed with the ANOVA test followed by the *post-hoc* Tukey's test. There was a reduction of propofol doses in 68, 90 and 98% for the REMI, DEX and REMIDEX groups, respectively. There was a greater reduction in the CO and the CI in relation to the baseline value in the DEX and REMIDEX groups (45 and 55%, respectively). In the postoperative period, only two animals in the REMI group required analgesic rescue.

Key words: α 2-agonist, opioid, propofol, bitch.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE/AO	Relação átrio esquerdo / aorta
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AO VTI	Integral da velocidade e do tempo na aorta.
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATP	Adenosina trifosfato
CAM	Concentração Alveolar Mínima
CL ⁻	Cloro
CP	Concentração plasmática
DC	Débito cardíaco
DEX	Dexmedetomidina
DO ₂	Oferta de oxigênio
EBD	Ecocardiografia bidimensional com doppler
ECG	Eletrocardiograma
ETCO ₂	Capnografia
FC	Frequência cardíaca
FEC%	Fração de encurtamento
FEJ%	Fração de ejeção
FIO ₂	Fração inspirada de oxigênio
fR	Frequência respiratória
GABA	Ácido γ-aminobutírico
HIO	Hiperalgisia induzida por opioides
HIR	Hiperalgisia induzida pelo remifentanil
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
LVIDd	Diâmetro da cavidade do VE em diástole.
LVIDs	Diâmetro da cavidade do VE em sístole.
LVdSimp	Diâmetro da cavidade do VE em diástole pelo método de Simpson modificado.
LVsSimp	Diâmetro da cavidade do VE em sístole pelo método de Simpson modificado.
NMDA	N-metil-D-aspartato
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PI	Índice de perfusão
PKA	Proteína Kinase A
PKC	Proteína Kinase C
REMI	Remifentanil
RVS	Resistência vascular sistêmica

SNC	Sistema nervoso central
SPO ₂	Saturação periférica de oxihemoglobina
TEMP	Temperatura
TEO ₂	Taxa de extração de oxigênio
TIVA	Anestesia Intravenosa Total
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
VD	Ventrículo direito
VO ₂	Consumo de oxigênio
VS	Volume sistólico
VTI	Integral da velocidade e do tempo

LISTA DE SÍMBOLOS

α	alfa
β	beta
μ	mu / micro
γ	gamma

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Peso das 31 cadelas (mediana, mínima e máxima) utilizadas no estudo ----- 22

TABELA 2 Variáveis fisiológicas durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores ----- 26

TABELA 3: Variáveis ecocardiográficas durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores ----- 28

TABELA 4: Taxa de infusão requerida de propofol durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores ----- 30

TABELA 5: Variáveis fisiológicas durante o procedimento cirúrgico de ovariectomia de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores ----- 30

TABELA 6: Avaliação do requerimento analgésico durante o período pós-operatório de 31 cadelas anestesiadas com propofol em infusão contínua de $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ associado com infusão contínua de remifentanil $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (REMI), dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX) e remifentanil $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ e dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (REMIDEX) pela escala modificada de Glasgow, Melbourne e Analógica Visual ----- 32

TABELA 7: Avaliação do tempo de cirurgia, tempo para extubação, permanência e decúbito esternal e para ficar em posição quadrupedal de 31 cadelas anestesiadas com propofol em

infusão contínua de 0,3 mg kg⁻¹ min⁻¹ associado com infusão contínua de remifentanil 15 µg kg⁻¹ h⁻¹ (REMI), dexmedetomidina 2 µg kg⁻¹ h⁻¹ (DEX) e remifentanil 15 µg kg⁻¹ h⁻¹ e dexmedetomidina 2 µg kg⁻¹ h⁻¹ (REMIDEX) ----- 32

SUMÁRIO

1	Introdução	16
2	Revisão bibliográfica	17
2.1	Propofol	17
2.1.1	Farmacocinética	18
2.1.2	Variações hemodinâmicas	18
2.1.3	Atividade antinociceptiva pós-operatória	19
2.1.4	Atividade antioxidante	20
2.1.5	Efeito imunomodulador	21
2.2	Remifentanil	21
2.2.1	Variações hemodinâmicas	22
2.2.2	Receptores NMDA, NK1 e substância P	23
2.3	Dexmedetomidina	24
2.3.1	Farmacocinética	25
2.3.2	Variações hemodinâmicas	26
2.3.3	Receptores NMDA, canais ativados por hiperpolarização e atividade anti-inflamatória	27
2.4	Ecocardiografia bidimensional com doppler e método de Simpson modificado	27
3	Material e métodos	28
3.1	Anestesia e instrumentação	28
3.2	Ecocardiografia	29
3.3	Grupos	30
3.4	Experimento	31
3.5	Momentos de avaliação	33
3.6	Análise estatística	34
4	Resultados	34
4.1	Parâmetros fisiológicos	34
4.2	Variáveis ecocardiográficas	35
4.3	Dose de propofol	35
4.4	Parâmetros fisiológicos durante procedimento cirúrgico	36
4.5	Resgate analgésico no pós-operatório	36
4.6	Tempo de cirurgia, extubação, permanência em decúbito esternal e para ficar em posição quadrupedal	36

5 Discussão -----	44
6 Conclusão -----	48
7 Referências -----	48

1 INTRODUÇÃO

A anestesia total intravenosa (TIVA) é definida como a administração de anestésicos e analgésicos pela via intravenosa, apresentando-se como uma alternativa viável aos anestésicos inalatórios uma vez que proporcionam menor depressão do sistema cardiovascular. Entre os fármacos utilizados na TIVA, o propofol é o agente hipnótico mais rotineiramente empregado em infusão contínua devido ao seu perfil farmacocinético, sendo rapidamente distribuído, metabolizado e eliminado. (BEIER et al., 2014; GIMENES et al., 2011). O propofol, porém, não possui características analgésicas, além de pouco interferir em respostas autonômicas a estímulos nociceptivos. (LEVIONNOIS, 2016). Seu uso isolado em procedimentos cirúrgicos não minimiza a dor pós-operatória e requer altas taxas de infusão, que associado ao seu comportamento lipofílico, pode proporcionar recuperação anestésica demorada em procedimentos prolongados. Desta maneira, há necessidade de sua associação com fármacos analgésicos, como opioides e agonistas de receptores α -2 adrenérgicos. (DAVIS et al., 2017).

O remifentanil é um opioide μ agonista com propriedades anestésicas e analgésicas de ação ultracurta sem efeitos cumulativos, uma vez que é metabolizado por esterases plasmáticas. Seu tempo de meia-vida de eliminação em cães é de 6 minutos, independentemente do tempo de infusão (MONTEIRO et al., 2010), sendo o analgésico ideal para uso em infusão contínua. (BEIER et al., 2014). Já a dexmedetomidina é um agonista altamente seletivo de receptores α -2 adrenérgicos, com uma afinidade 1620 maior do que em receptores α -1, apresentando também tanto efeitos sedativos como analgésicos. Atua no *locus coeruleus* e no corno dorsal da medula espinhal, controlando o sistema nervoso simpático e a modulação de estímulos nociceptivos. Seu tempo de meia-vida de eliminação é de 27,6 minutos em cães na infusão contínua de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 24 horas. (LIN et al., 2008).

Durante situações experimentais em cães, o remifentanil ($18 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) e a dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$), reduziram a taxa de infusão do propofol em 55% e 59%, respectivamente. (SMITH et al., 2017; BEIER et al., 2009). A redução do consumo do propofol em cães com a associação de remifentanil e dexmedetomidina ainda não foi determinada. Mesmo que na rotina clínica em seres humanos a dexmedetomidina associada ao remifentanil tenha sido capaz

de diminuir em apenas 29% o consumo do propofol para a manutenção anestésica (GUEN et al., 2014), sugere-se que a associação destes dois analgésicos seja capaz de potencializar ainda mais a capacidade hipnótica do propofol, resultado em seu menor requerimento.

O principal efeito da DEX e do REMI no sistema cardiovascular é a redução da frequência cardíaca, mediada por resposta barorreflexa e a potencialização do tônus parassimpático, respectivamente. Essa bradicardia pode ocasionar redução importante do débito cardíaco, impedindo uma boa perfusão tecidual de oxigênio e nutrientes para as células. (HECTOR et al., 2017; BEIER et al., 2014; BEIER et al., 2009).

O objetivo deste estudo foi avaliar as variáveis ecocardiográficas e o requerimento anestésico do propofol na TIVA com propofol, juntamente com a infusão contínua de remifentanil e dexmedetomidina na anestesia intravenosa total em cadelas e o efeito analgésico residual no período pós-operatório de cada grupo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PROPOFOL

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um agente hipnótico intravenoso, de rápido início de ação, distribuição e eliminação, utilizado comumente para a indução e manutenção da anestesia de curta e longa duração. É apresentado na forma de emulsão lipídica constituída de óleo de soja, glicerol e lecitina purificada do ovo. (IZUKA et al., 2017).

Apesar de seu mecanismo de ação ainda não estar elucidado, há indicação de sua ação no aumento do tônus inibitório no receptor ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central (SNC). O GABA é o neurotransmissor inibitório mais importante no SNC. O propofol por meio de uma modulação alostérica positiva da subunidade GABA α , aumenta sua atividade e permite o influxo de cloro, causando uma hiperpolarização do meio intracelular e uma conseqüente diminuição da frequência de despolarização. (QIU et al., 2016).

2.1.1 Farmacocinética

A farmacocinética do propofol é melhor descrita por um modelo tricompartmental e é o fármaco indicado para indução e manutenção da anestesia por possuir rápida velocidade de distribuição e eliminação e baixo acúmulo tecidual. (SMUSZKIEWICZ et al., 2016). O rápido equilíbrio entre o plasma e SNC propicia curto espaço de tempo para início da ação como também a curta duração, pois distribui-se rapidamente do SNC para outros tecidos, com subsequente metabolização e eliminação. (BEIER et al., 2009). Em humanos a biodisponibilidade do fármaco acontece no intervalo de 2 a 8 minutos com tempo de meia-vida de 30 a 70 minutos e eliminação de 4 a 25 horas. (SATO et al., 2016).

Em estudo de Nolan e Reid (1993) a concentração plasmática (CP) adequada de propofol em cães, tanto para indução anestésica como impedimento a resposta nociceptiva à intubação orotraqueal foi de 5,4 $\mu\text{g ml}^{-1}$, compatível com a dose utilizada por Beier e colaboradores (2009), de 6 $\mu\text{g ml}^{-1}$. A CP é influenciada pela idade, classificação ASA (*American Society of Anesthesiologists*), utilização ou não de medicação pré-anestésica e de fármacos co-indutores, como opioides, cetamina ou α -2 agonistas adrenérgicos. Esses fatores têm significativa interferência na determinação dos parâmetros farmacocinéticos em cães, dificultando a interpretação das variáveis na CP entre os estudos. Entretanto, o uso de infusões contínuas e infusões alvo-controladas no modelo farmacocinético proposto por Beth e colaboradores (2001), otimizou o controle da titulação e dos efeitos adversos quando comparados com a infusão manual em bolus. Neste mesmo estudo a CP para a indução foi entre 2,5 e 4,7 $\mu\text{g ml}^{-1}$.

2.1.2 Variações hemodinâmicas

A redução na pressão arterial (PA) com o propofol é um dos efeitos adversos mais comuns observados após a indução anestésica. Entre suas causas estão a diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo pela vasodilatação venosa, redução da resistência vascular sistêmica pela vasodilatação arterial, inibição do sistema nervoso simpático e efeito inotrópico negativo sob as células do miocárdio. (CATTAL et al., 2018; SATO et al., 2005).

Em estudo de Cattai e colaboradores (2018), um bolus de 5 mg kg^{-1} em 30 segundos causou rápida redução da pressão arterial, porém o DC foi mantido pelo aumento compensatório da frequência cardíaca (FC). Uma possível explicação para esse aumento é a atuação dos barorreceptores, um controle neural rápido para a estabilização cardiovascular. Foi também observado que a maior depressão da PA ocorreu 1 minuto após o término do bolus, quando o propofol estava na sua CP máxima, enquanto a estabilização da concentração no seu sítio de ação foi por volta de 4 a 4,5 min depois. Como a maior depressão acontece antes do tempo de equilíbrio, pode-se sugerir que ocorra devido à sua atuação na periferia do leito vascular.

Considerando que a redução da PA seguido de um bolus é relacionada a CP, uma velocidade de injeção diferente produz variações diferentes de pressão. Esse achado já foi demonstrado em ovelhas por Zheng e colaboradores (1998), que demonstraram haver menor redução da PA quando o bolus foi feito em 2 min, ao invés de 0,5 min (35,7% e 23,7% de redução máxima comparado ao valor basal, respectivamente).

Sato e colaboradores (2005), relataram que em humanos a CP de $5 \mu\text{g ml}^{-1}$ resultou na inibição da resposta barorreflexa, porém, após o bolus inicial do estudo de Cattai e colaboradores (2018) a CP foi maior que $5 \mu\text{g ml}^{-1}$, de acordo com a simulação farmacocinética computadorizada utilizada. Portanto, ou a CP inibitória em cães é maior ou outro mecanismo compensatório foi ativado para a manutenção do DC.

2.1.3 Atividade antinociceptiva pós-operatória

No período de pós-operatório imediato é comum o desenvolvimento de dor aguda e hipersensibilidade ao estímulo mecânico, sendo observados rotineiramente como dor à deambulação e ao toque na ferida cirúrgica. Os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) possuem um papel fundamental na instalação e permanência dessa dor, levando o paciente a sensibilização central, hiperalgesia e por fim, alodinia. (WONG et al., 2019).

Os receptores NMDA possuem duas subunidades, GluN_1 e GluN_2 , que também possuem suas subunidades, GluN_2A , B, C e D. A subunidade GluN_2B é expressa principalmente na lâmina 1 do corno dorsal da medula espinhal e tem

um papel importante na transmissão do estímulo nociceptivo. A administração de propofol, previamente ao estímulo nociceptivo em ratos, demonstrou ter efeito analgésico pela regulação da subunidade GluN₂B do receptor NMDA via regulação da enzima ERK_{1/2} e do p₃₈MAPK, uma espécie de monofosfato adenilato ciclase ativada pelo influxo de cálcio pelo receptor. Esse efeito foi maior em animais que receberam propofol comparado aos que receberam isoflurano. (WONG et al., 2019; QIU et al., 2016).

Devido à sua atuação na modulação dos receptores NMDA, pode prevenir a hiperalgesia induzida pelo REMI (HIR). (QIU et al., 2016; SHIN et al., 2010). Além da sua atuação no receptor NMDA, também é um inibidor competitivo da enzima hidrolase de amida de ácidos graxos. Essa enzima catalisa a degradação da anandamida, um canabioide endógeno. Os canabioides naturais ou sintéticos possuem potente atividade antinociceptiva e atuam nos receptores CB₁, localizados no SNC, e CB₂, localizados em tecidos do sistema imune. (GUINDON et al., 2007).

2.1.4 Atividade antioxidante

Os radicais livres e o desequilíbrio no sistema oxidante-antioxidante contribuem para a lesão tecidual e estão relacionados a diversas alterações inflamatórias agudas e crônicas. Pacientes com síndrome de reperfusão, sepse e/ou com insuficiência múltipla de órgãos podem se beneficiar da sua atividade antioxidante. Como é uma molécula altamente lipofílica, se acumula rapidamente nas membranas, aumentando a sua atividade. (MURPHY et al., 1992).

A molécula do propofol é quimicamente semelhante aos antioxidantes endógenos com base fenólica, como a vitamina E (α -tocoferol). Dentro do círculo está evidenciada a base fenólica, como pode ser observado na Figura 3. Essa base (R-OH) se liga aos radicais livres (X^\cdot) por meio de um processo de abstração, e se tornam um radical fenoxil menos reativo ($R-OH + X^\cdot \rightarrow R-O^\cdot + HX$). (MURPHY et al., 1992).

Em trabalho de Romuk e colaboradores (2016), foi demonstrado em modelo de ratos com doença de Parkinson que o propofol estimulou a produção de enzimas antioxidantes no fígado e que, simultaneamente, reduziu o estresse oxidativo, demonstrando atividade neuroprotetora.

2.1.5 Efeito imunomodulador

Os neutrófilos são a maior população de células do sistema imune e são a primeira linha de defesa contra infecções. Entretanto, são conhecidos como células com alto potencial destrutivo pela liberação de radicais livres de oxigênio e enzimas proteolíticas, destruindo o tecido adjacente. Além dos efeitos anestésicos, o propofol exerce atividade protetiva durante um processo inflamatório. Em humanos e ratos, diminuiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias durante a sepse e inflamação pulmonar aguda mediada por neutrófilos e atenuou a injúria ao tecido cardíaco após síndrome de reperfusão causada por circulação extracorpórea. (YANG et al., 2013; TANIGUCHI et al., 2000).

Em doses terapêuticas suprime a quimiotaxia, fagocitose e a geração de radicais livres de oxigênio mediados via receptor GABA e pela inibição de receptores formilpeptídeo 1, atenuando a cascata de sinalização celular. (YANG et al., 2013).

2.2 REMIFENTANIL

O REMI (4-anilidopiperidina) é um potente opioide analgésico agonista de receptores μ (μ) e é considerado ideal para a infusão contínua devido as suas propriedades farmacocinéticas de rápido equilíbrio plasmático e tempo ultracurto de duração. (BEIER et al., 2009). Como não se acumula nos tecidos, é descrito por um modelo farmacocinético bicompartimental. Em cães possui tempo de meia-vida de equilíbrio sangue-cérebro de 2,3 a 5,2 minutos e tempo de meia-vida de eliminação de 6 minutos, independentemente do tempo de infusão. (BEIER et al., 2009; HOKE et al., 1997).

Essa rápida metabolização se deve aos seus grupamentos metil-éster, que deixam a molécula suscetível ao rápido metabolismo pelas enzimas esterases no sangue ou tecidos inespecíficos. Essas enzimas pertencem a classe das hidrolases, que catalisam a reação de hidrólises de ligações éster (R-COO-R') como na reação abaixo.



O seu metabólito é 4600x menos potente e não se acumula mesmo em pacientes com insuficiência renal ou hepática. (HOKE et al., 1997).

Os receptores opioides mu estão acoplados em proteínas G nas membranas celulares pré-sinápticas e pós-sinápticas dos neurônios. Quando ativado, inibe a atividade da enzima adenilato ciclase, que reduz a concentração de AMPc (adenosina monofosfato cíclico), levando à redução da atividade da PKA (proteína kinase A), resultando em um decréscimo na fosforilação de proteínas intracelulares e consequente fechamento dos canais de cálcio nos neurônios pré-sinápticos, reduzindo a liberação de neurotransmissores, e a abertura dos canais de potássio nos neurônios pós-sinápticos, provocando hiperpolarização negativa da membrana. (ÁLVAREZ, MAGÍ, 2005).

O REMI ($18 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) reduziu em 55% (de $2,0 \pm 0,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ para $0,9 \pm 0,4 \mu\text{g ml}^{-1}$) a dose necessária de propofol em cadelas para a manutenção da anestesia. Essa redução reduziu os efeitos cardiovasculares adversos do propofol, como a hipotensão. (BEIER et al., 2009).

2.2.1 Variações hemodinâmicas

O principal efeito hemodinâmico observado é a redução da FC após o início da infusão, sendo essa depressão cardiorrespiratória dose-dependente. Uma possível explicação para a redução da FC é a atuação dos opioides sobre o sistema nervoso parassimpático, aumentando o tônus vagal e desestimulando as fibras cardioaceleradoras. A sua infusão também aumenta a pré-carga, efeito secundário à redução da FC. (BEIER et al., 2009).

Em estudo de Beier e colaboradores (2014), apesar da redução de até 46% da FC, a pressão arterial média (PAM) não demonstrou diferenças significativas com o parâmetro basal e permaneceu acima de 70 mmHg em todos os momentos, na dose de $0,3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ de REMI. Uma explicação pode ser pelo aumento da RVS pela liberação de vasopressina (mecanismo ainda não elucidado) ou por uma resposta fisiológica à diminuição da FC. O volume sistólico não foi diferente entre as infusões (REMI + propofol ou propofol somente), porém, foram menores que o basal em todos os momentos. Isso pode ser explicado pela ação inotrópica negativa dos opioides sobre o coração. O DC foi menor no grupo com REMI devido a menor FC, tendo o menor valor de $1,9 \pm$

0,3 l min⁻¹ aos 120 minutos de anestesia e o maior valor de 2,8 ± 0,5 l min⁻¹ no início da infusão (DC basal de 4,5 ± 0,4 l min⁻¹).

Em estudo de Gimenes e colaboradores (2011) em cadelas, a infusão de 0,25 a 0,5 µg kg⁻¹ min⁻¹ concomitantemente com 0,2 mg kg⁻¹ min⁻¹ de propofol não reduziu significativamente a pressão arterial em relação ao basal e foi ⁹ suficiente para controlar a resposta nociceptiva ao estímulo elétrico aplicado.

2.2.2 Receptores NMDA, NK1 e substância P

Os opioides são os fármacos mais utilizados para o tratamento da dor crônica e da dor aguda de intensidade moderada a severa. Entretanto, a terapia com opioides pode tornar os pacientes mais sensíveis à dor, podendo ainda agravar a dor já pré-existente ao tratamento. Esse fenômeno é chamado de hiperalgesia induzida por opioides (HIO). O REMI pode estimular a nocicepção mecânica e aumentar a necessidade de opioides no pós-operatório, quadro chamado de HIR. Enquanto os mecanismos precisos da HIO e da HIR são pouco entendidos, a ativação anormal dos receptores NMDA no SNC e a potencialização das sinapses entre as fibras nociceptivas C e os neurônios do corno dorsal da medula têm um papel importante nesse problema. A ativação do canal NMDA acontece quando o glutamato ativa e fosforila a subunidade GluN₂B e permite a entrada de cálcio, sódio e a saída de potássio. O cálcio se torna um segundo mensageiro em várias cascatas de sinalização, atuando na potencialização das sinapses e da plasticidade sináptica, incluindo a HIO. (LI et al., 2017).

Em resposta à dor inflamatória persistente, estímulos sensoriais inócuos passam a ser percebidos como dor (alodinia), e estímulos sensoriais pouco nocivos são percebidos como muito nocivos (hiperalgesia). A alodinia e a hiperalgesia começam com a sensibilização de nociceptores periféricos (sensibilização periférica) e culminam nos neurônios da medula espinhal (sensibilização central). (HONORÉ et al., 1999). A sensibilização periférica é resultado de uma liberação de substâncias pró-inflamatórias no local da lesão, como bradicinina, prostaglandinas, serotonina, ATP e prótons. Essas substâncias aumentam a taxa de despolarização dos nociceptores, fazendo com que maiores quantidades de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato

e a substância P, sejam liberados na fenda sináptica entre as fibras aferentes primárias e o corno dorsal da medula espinhal. (HONORÉ et al., 1999; BUERKLE, MARSALA, YAKSH, 1998).

Os detalhes do mecanismo de ação da sensibilização central ainda não são entendidos completamente, entretanto, estudos farmacológicos observaram o sinergismo entre a substância P e os receptores NMDA nos eventos que desenvolvem e mantêm a sensibilização central. (HONORÉ et al., 1999).

A primeira hipótese testada foi em ratos com HIO, que manifestaram aumento da resposta nociceptiva à aplicação intratecal de glutamato e substância P. Nesse estudo a morfina diminuiu significativamente a resposta nociceptiva à hiperalgesia. Assim, sugere-se que o glutamato e a substância P interagem com o sistema de receptores opioides no corno dorsal da medula espinhal. (LI; CLARK, 2002). Os mesmos resultados foram encontrados no estudo de TAKASUSUKI e colaboradores (2013), em que os receptores opioides inibem canais de cálcio voltagem sensitivos que mediam a liberação de neurotransmissores. Os opioides e os bloqueadores de canais de cálcio reduzem a liberação de substância P pela internalização dos receptores neurocinina 1 (NK1). Os receptores NK1 são ligados a proteína G de membrana que se internalizam quando ocupados por um agonista, com o grau de internalização refletindo diretamente sobre a liberação de substância P na fenda sináptica.

Em ratos, o REMI conseguiu inibir completamente as respostas da sensibilização periférica, porém, não aboliu completamente as respostas da sensibilização central. Essa incapacidade de suprimir a liberação de neurotransmissores excitatórios é consistente com o surgimento da HIO. (BUERKLE, MARSALA, YAKSH, 1998).

2.3 DEXMEDETOMIDINA

A DEX, isômero dextrógiro da medetomidina, é um fármaco α_2 agonista adrenérgico altamente seletivo para receptores α_2 (1620:1) e fornece analgesia, sedação, ansiólise e boa estabilidade hemodinâmica em cães saudáveis. (SALARIAN et al., 2016; BLOOR et al., 1992). Pode ser utilizada na forma de bolus intramuscular ou intravenoso na medicação pré-anestésica, como

fármacos co-indutor da anestesia geral e como infusão contínua na anestesia balanceada. (HECTOR et al., 2017).

Quando se liga no receptor, ocorre a inibição da enzima fosfolipase C e da adenilato ciclase, fazendo com que se reduza a produção de AMPc. Essa redução tem um *feedback* negativo sobre as atividades de canais iônicos e de enzimas importantes na cascata de sinalização celular, causando hiperpolarização intracelular pelo efluxo de potássio e pela inibição da entrada de cálcio, levando a redução da liberação de vesículas sinápticas de noradrenalina na fenda sináptica pelos neurônios pré-sinápticos. (SALARIAN et al., 2016).

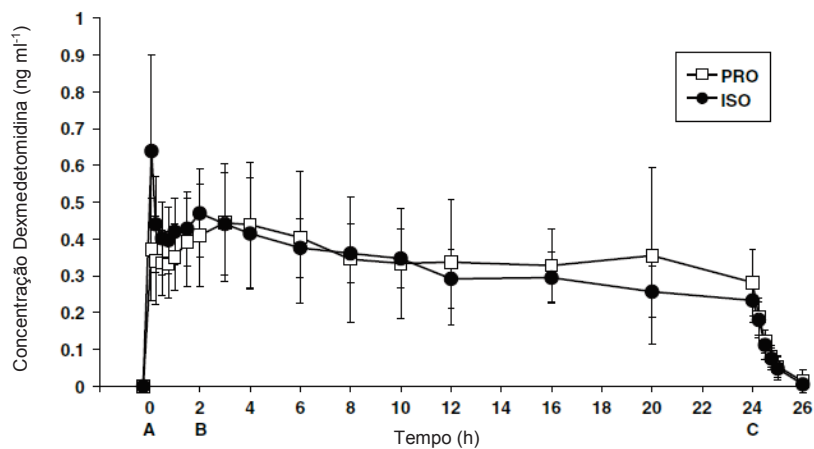
A infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ e um bolus intravenoso de $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ reduziram a dose mínima, em resposta a um estímulo elétrico, do propofol e a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em 59% e 89%, respectivamente. Essa redução do consumo de anestésicos gerais promove menor depressão do sistema cardiovascular. (SMITH et al., 2017; BLOOR et al., 1992).

2.3.1 Farmacocinética

Em estudo de Lin e colaboradores (2008), a concentração plasmática da DEX foi inversamente proporcional à FC em função do tempo. Esse achado demonstra que a infusão de DEX por longos períodos não causa acumulação, sendo melhor descrita em um modelo bicompartimental. Após 24 horas de infusão em $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, seu tempo de meia-vida foi de 27,6 minutos (Figura 1).

Quando aplicada em bolus de $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ e $20 \mu\text{g kg}^{-1}$, seu tempo de meia-vida foi maior, chegando a 39,6 min e 46,8 min, respectivamente. (ESCOBAR et al., 2012; KUUSELA et al., 2000). Uma possível explicação para essa diferença é que doses menores alteram menos o fluxo sanguíneo hepático, melhorando sua metabolização e eliminação.

Figura 1: Demonstração da concentração plasmática de DEX após bolus inicial de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 24 horas.



Fonte: adaptado de LIN e colaboradores (2008).

2.3.2 Variações hemodinâmicas

Os principais efeitos cardiovasculares da DEX em cães são a redução da FC, DC e índice cardíaco (IC), e aumento da PA e da resistência vascular sistêmica (RVS), sendo essas alterações dose-dependentes. (HECTOR et al., 2017; LIN et al., 2008).

No estudo de Bloor e colaboradores (1992), foi administrado $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ de DEX por via intravenosa em cães e foram observados aumentos significativos na PAM e na RVS (67% e 240% respectivamente) e redução da FC e do DC (56% e 70% respectivamente) em relação aos valores basais. Essas alterações podem ser explicadas pela ação dos barorreceptores em resposta ao aumento da PA e pelo aumento da RVS devido ao efeito vasoconstritor periférico. Além da resposta barorreceptora, a DEX causa redução da CP da noradrenalina e da adrenalina, reduzindo o efeito inotrópico positivo simpático sobre o coração. (LIN et al., 2008; KUUSELA et al., 2001).

Lin e colaboradores (2008), demonstraram que cães anestesiados com propofol ($0,23 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) demonstraram redução do DC de 45% com bolus inicial de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ de DEX, seguido de infusão contínua de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ por 24 horas, quando comparado ao momento basal. Isso demonstra que a dose e a velocidade de administração interferem diretamente sobre o efeito

hemodinâmico. Já no estudo de Moran-Muñoz e colaboradores (2017), na dose de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, houve redução de 40% do DC, porém, a anestesia foi mantida com doses equipotentes de sevoflurano, causando menor depressão cardiovascular. Simultaneamente com a redução do DC, ocorre a redução da oferta de oxigênio (DO_2), entretanto, em animais saudáveis, não ocorreu hipóxia tecidual devido à redução do consumo de oxigênio (VO_2) e aumento da taxa de extração de oxigênio (TEO_2), permanecendo em respiração celular aeróbica sem aumento do lactato sérico.

2.3.3 Receptores NMDA, canais ativados por hiperpolarização e atividade anti-inflamatória

A DEX possui atividade inibitória nos receptores NMDA devido à inibição da PKA e da proteína kinase C (PKC), o que impede a fosforilação da subunidade GluN₂B no corno dorsal da medula espinhal. Em ratos, impediu o desenvolvimento de hiperalgesia térmica e ao movimento após indução de trauma no nervo ciático (modelo de dor neuropática e inflamatória). (YUAN et al., 2017; ZHENG et al., 2012).

Yang e colaboradores (2018), demonstraram que a DEX também bloqueia os canais ativados por hiperpolarização nos axônios de neurônios sensitivos no gânglio dorsal da medula espinhal. Esse canal, quando ativado, permite a entrada de potássio e sódio para o interior da célula, diminuindo o limiar de despolarização e facilitando a transmissão nervosa.

Liang e colaboradores (2017) demonstraram os efeitos anti-inflamatórios da DEX na medula espinhal de ratos, a qual reduziu a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6, do RNA da subunidade GluN₂B do receptor NMDA e da enzima sintase de óxido nítrico.

2.4 ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL COM DOPPLER E MÉTODO MODIFICADO DE SIMPSON

A avaliação das variáveis ecocardiográficas durante o procedimento anestésico é vital para um manejo hemodinâmico eficiente, pois, pode-se observar a resposta cardiovascular a fármacos vasoativos, avaliar a pós-carga,

o inotropismo, e a necessidade da administração de fluidos intravenosos. Também pode-se determinar os valores DC, IC, volume sistólico (VS) e fração de encurtamento (FEC%) e de ejeção (FEj%). (JAIN et al., 2008).

A ecocardiografia bidimensional com Doppler (EBD) é um método não invasivo que mensura o fluxo de sangue através da válvula pulmonar e aórtica (Integral da Velocidade e do Tempo - VTI). Nessa técnica, o DC é calculado pela fórmula: $DC = VTI \times VS$. (LOPES et al., 2010). O VS pode ser calculado pelo método modificado de Simpson, que possui uma boa correlação com as medidas tridimensionais do volume do ventrículo esquerdo. Mesmo não fornecendo valores exatos, comparados à técnica padrão ouro da termodiluição, a EBD reflete os gradientes de pressão que movimentam o fluxo sanguíneo, podendo guiar a hidratação intravenosa, inotropismo e pós-carga. (SMETS; DAMINET; WESS, 2014).

A correlação entre o método de termodiluição e a EBD da artéria pulmonar de cães foi positiva e forte (85%), demonstrando ser possível aferir o DC e as demais variáveis com confiabilidade. (LOPES et al., 2010).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 31 cadelas sem raça definida, de 1 a 3 anos de idade, com o peso médio de $12,1 \pm 3,3$ kg e consideradas saudáveis com base no exame clínico e laboratorial (hemograma, creatinina, ureia, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e albumina). Todos os animais possuíam proprietários que assinaram o termo de autorização para a pesquisa. Doze horas antes do experimento foram acomodadas em gaiolas metálicas com ração e água à vontade e oito horas antes foi iniciado o jejum alimentar e hídrico. Os critérios de exclusão compreendiam cadelas com qualquer problema de saúde e agressivas. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, sob o número 023/2017.

3.1 Anestesia e instrumentação

Após a cateterização da veia cefálica esquerda com um cateter intravenoso periférico 20G (Angiocath; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brasil),

foi iniciada infusão de Ringer com lactato a $1 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. A anestesia foi induzida com propofol (Propovan; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) utilizando bombas de infusão de seringa ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, RS700VET; RZVET Equipamentos Veterinários, São Paulo, Brasil) dose efeito até a perda dos reflexos palpebrais e do tônus mandibular. Após a indução, o propofol foi ajustado para $0,6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e permaneceu nesta dose até o fim do bolus inicial da infusão experimental (momento T0). Após intubação com sonda endotraqueal de tamanho adequado, as cadelas foram mantidas em decúbito lateral direito e foi instituída ventilação mecânica no modo pressão-controlado (DIXTAL 5000; DIXTAL Biomédica Ind. e Com. Ltda., Manaus, Brasil) com pressão de pico de $13 \text{ cm H}_2\text{O}$, sem PEEP (pressão positiva ao final da expiração) e com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 100%. A frequência respiratória (f_R) foi ajustada para a manutenção da eucapnia (fração expirada de CO_2 ao final da expiração de 35 a 45 mmHg). A normotermia foi mantida por meio de um colchão térmico e pela inalação de ar aquecido proveniente do aparelho de ventilação.

Um cateter intravenoso periférico 22G foi inserido na artéria podal dorsal direita para aferição da pressão arterial invasiva. O cateter foi conectado em um transdutor de pressão (TruWave Disposable Pressure Transducers; Edwards Lifescience LLA, CA, USA) posicionado na altura do manúbrio do esterno e zerado em pressão atmosférica. Por meio de um monitor multiparamétrico (Multi-Parameter Physiologic Monitor LW9x; Digicare Biomedical Technology Inc, Boynton Beach, Florida, USA) foram monitorados os parâmetros de eletrocardiograma (ECG), pressão arterial invasiva sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), índice de perfusão (PI), saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2), capnografia (ETCO_2), f_R e temperatura esofágica em graus celsius ($^\circ\text{C}$) (TEMP).

3.2 Ecocardiografia

As medidas ecocardiográficas foram realizadas por um cardiologista experiente do HV-UFPR, com o paciente em decúbito lateral direito na janela próxima ao 5º espaço intercostal (Figura 10).

Na janela longitudinal do ventrículo esquerdo, sem a visualização da sua via de saída, foram feitas as mensurações para o cálculo de Simpson modificado (SMETS; DAMINET; WESS, 2014). No corte transversal, na altura dos músculos

papilares, o cursor do modo-M foi posicionado no centro da cavidade ventricular, entre os músculos papilares, para a avaliação da fração de encurtamento. Na janela transversal, na altura da valva mitral, foi aferida a distância e-septo, e na janela na altura da valva aórtica com o átrio esquerdo, as duas cavidades foram mensuradas para a relação entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro aórtico (AE/AO). A janela aórtica com a via de saída do ventrículo direito foi alinhada ao cursor doppler, na tentativa de diminuir o ângulo de insonação, para a mensuração do perfil do fluxo sistólico com o doppler pulsado.

Essa janela também foi utilizada para medir o diâmetro da via de saída do ventrículo direito na altura das cúspides da valva pulmonar. As medidas obtidas do diâmetro da via de saída do ventrículo direito (VD) foram multiplicadas pela integral da velocidade-tempo do fluxo sistólico direito (JAIN et al., 2008).

A fração de encurtamento, fração de ejeção e volume sistólico foram calculadas utilizando as seguintes fórmulas:

$$\begin{aligned} FE\% &= ([LVIDd - LVIDs] / LVIDd) \times 100 \\ FEJ &= ([LVdSimp - LVsSimp] / LVdSimp) \times 100 \\ VS \text{ (mL)} &= \text{área da AO (cm}^2\text{)} \times \text{AO VTI (cm)} \end{aligned}$$

LVIDd: Diâmetro da cavidade do VE em diástole.

LVIDs: Diâmetro da cavidade do VE em sístole.

LVdSimp: Diâmetro da cavidade do VE em diástole pelo método de Simpson modificado.

LVsSimp: Diâmetro da cavidade do VE em sístole pelo método de Simpson modificado.

AO VTI: Integral da velocidade e do tempo na aorta.

O débito cardíaco foi mensurado a partir do cálculo do VEj multiplicado pela frequência cardíaca utilizando a seguinte fórmula:

$$DC \text{ (L.min}^{-1}\text{)} = \text{VEj (mL)} \times \text{FC (bpm)/1000}$$

3.3 Grupos

Os animais foram distribuídos aleatoriamente, por meio do site random.org, em três grupos:

- Grupo REMI (N = 11): No momento T-5 receberam o bolus inicial de REMI (REMIFAS; Cristália, Itapira, SP, Brasil) $5 \mu\text{g}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ em 5 min por via

intravenosa e seguido por infusão contínua de $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por uma hora em bomba de infusão de seringa.

- Grupo DEX (N = 10): No momento T-5 receberam o bolus inicial de dexmedetomidina (DEXDOMITOR; Zoetis, Campinas, SP, Brasil) $2 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ em 5 min por via intravenosa e seguido por infusão contínua de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por uma hora em bomba de infusão de seringa.
- Grupo REMIDEX (N = 10): No momento T-5 receberam o bolus inicial de REMI $5 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ e dexmedetomidina $2 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1}$ em 5 min por via intravenosa e seguido por infusão contínua de REMI $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ e dexmedetomidina $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por uma hora em bomba de infusão de seringa.

Tanto a condução da anestesia como as avaliações ecocardiográficas e coleta das variáveis analisadas foram feitas de maneira cega à divisão dos grupos. Em todos os procedimentos foram preparadas quatro seringas para administração dos analgésicos, duas com os bolus iniciais e duas com o volume necessário para infusão de manutenção. Nos grupos onde apenas um analgésico foi utilizado, as seringas adicionais foram preenchidas com solução fisiológica no mesmo volume.

3.4 Experimento

Após o término da instrumentação, foram coletados os parâmetros fisiológicos e ecocardiográficos basais (T-5).

Simultaneamente, as bombas de seringa do bolus inicial analgésico foram iniciadas em uma taxa de infusão fixa de $3 \text{ ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. No momento T0, as bombas de infusão do bolus inicial foram desligadas e então iniciada a infusão de manutenção. Neste momento a taxa de infusão do propofol foi reduzida para $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$.

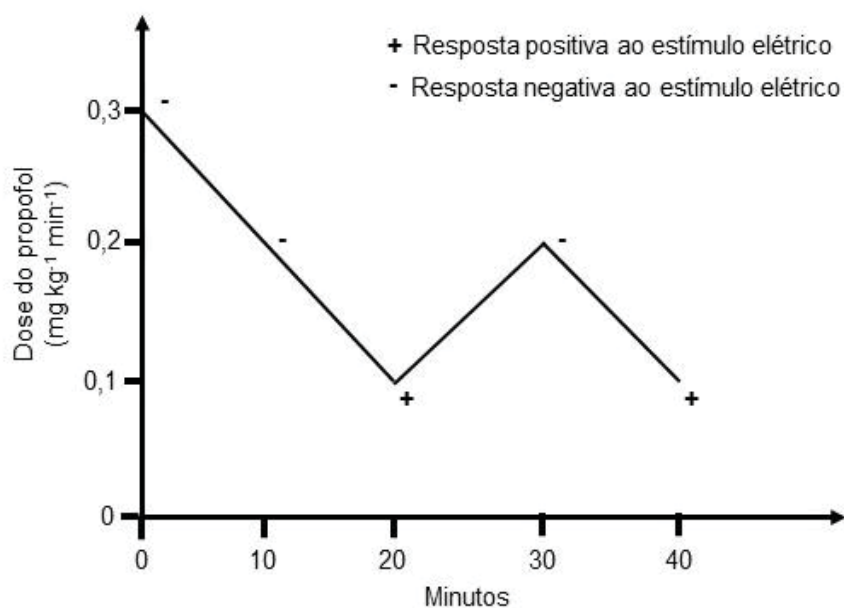
A partir de então a cada 10 minutos a taxa de infusão do propofol foi ajustada com base na resposta ao estímulo elétrico supramáximo (INNERVATOR 252; Fischer&Paykel Healthcare, Auckland, Nova Zelândia) a cada 10 minutos. Os eletrodos foram posicionados no braço direito com um espaçamento de 10 cm entre eles. O aparelho foi ajustado em 50 mA e os

estímulos foram feitos da seguinte maneira: (1) um estímulo por 1 ms; (2) pausa de 5 s; (3) um estímulo por 1 ms; (4) pausa de 5 s; (5) estímulo tetânico por 5 s; (6) pausa de 5 s; (7) estímulo tetânico por 5 s.

Em casos de resposta negativa ao estímulo a taxa de infusão do propofol foi reduzida em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e em caso de resposta positiva, com movimentos espontâneos e propositais de membros, cabeça e cauda, a taxa do propofol foi aumentada em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Em caso de três respostas em sentido contrário em avaliações seguidas, isto é, resposta negativa, seguida de resposta positiva e novamente por resposta negativa, a médias destas taxas foi considerada como taxa mínima de propofol (Figura 2).

A partir do momento T60 todas as cadelas foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva sempre com o mesmo cirurgião. Foi mantida a mesma infusão analgésica durante a cirurgia e a taxa do propofol foi ajustada para $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ para a manutenção do plano anestésico-cirúrgico. Foi administrado cefalotina 30 mg kg^{-1} antes do início da incisão de pele como terapia antimicrobiana profilática.

Figura 2: Exemplo de determinação da dose mínima em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ do propofol em resposta ao estímulo elétrico.



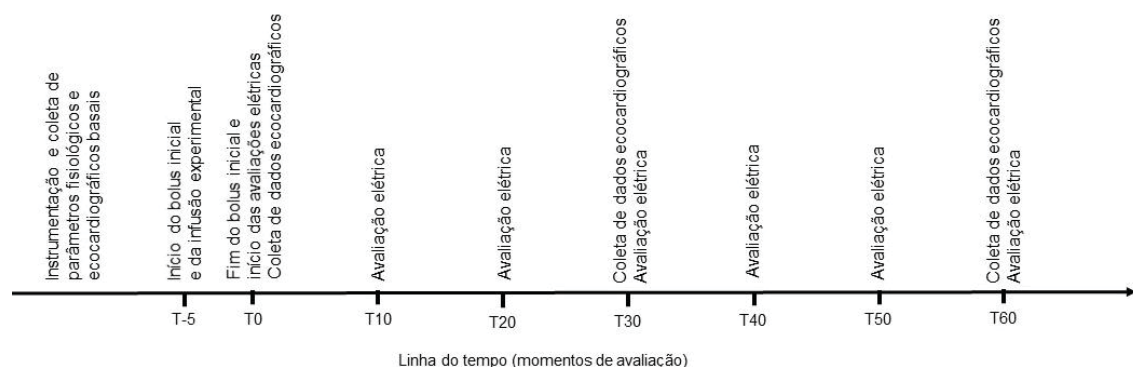
Fonte: o autor (2019).

Após o último ponto de pele, todas as infusões foram interrompidas e foram avaliados os tempos para extubação, permanência em decúbito esternal e capacidade de deambulação. Os animais também foram avaliados em 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas após o fim da cirurgia com as escalas de Melbourne, modificada de Glasgow e analógica visual (MURREL et al., 2008; FIRTH; HALDANE, 1999; HOLTON et al., 1998) e foram liberados para casa sem nenhuma medicação. As avaliações foram feitas pelo mesmo pesquisador cego ao tratamento. Os animais que apresentaram escores maiores que 14 na escala de Melbourne e/ou 9 na modificada de Glasgow receberam resgate analgésico com morfina 0,5 mg⁻¹ kg⁻¹ por via intramuscular e carprofeno 4 mg⁻¹ kg⁻¹ de por via subcutânea.

3.5 Momentos de avaliação

As variáveis fisiológicas foram registradas imediatamente antes do início do bolus inicial analgésico, (T-5, basal), logo após o final desse bolus (T0) e então a cada 10 minutos (T10, T20, T30, T40, T50 e T60). Durante a cirurgia os mesmos parâmetros (menos os parâmetros ecocardiográficos) também foram registrados no T70, T80 e T90 (Figura 3). A avaliação ecocardiográfica foi registrada em T-5, T0, T30 e T60.

Figura 3: Linha do tempo das avaliações de parâmetros fisiológicos e ecocardiográficos e das avaliações elétricas.



Fonte: o autor (2019).

3.6 Análise estatística

A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição anormal foram comparados com o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn. Os dados com distribuição normal foram comparados pela análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste *post-hoc* de Tukey. Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico STATVIEW 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA). Significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

O experimento e as cirurgias ocorreram sem nenhuma complicação e todos os animais receberam alta do hospital depois de 36 horas do final da cirurgia. Não houve diferença estatística de peso entre os grupos (Tabela 1). ($p < 0,05$).

Tabela 1: Peso das 31 cadelas (mediana, mínima e máxima) utilizadas no estudo.

Grupo	Peso (kg)
REMI	11,4 (8,2 - 21,2)
DEX	11,8 (8,2 - 18,0)
REMIDEX	10,8 (8,2 - 17,4)

4.1 Parâmetros fisiológicos

Quando comparado ao momento basal, todos os grupos apresentaram redução significativa da FC. No grupo REMI, porém, a FC foi significativamente superior em todos os momentos quando comparada aos grupos DEX e REMIDEX ($p < 0,05$). No momento T0, a FC do grupo REMIDEX foi significativamente menor ($p < 0,04$) que no grupo DEX. (Tabela 2).

A PAS foi significativamente maior nos grupos DEX em todos os momentos quando comparada ao grupo REMI ($p < 0,05$), porém não houve

diferença estatística entre os grupos DEX e REMIDEX. No grupo REMI não ocorreu variação da PAS comparada ao momento basal. Já no grupo DEX e REMIDEX, a PAS foi significativamente maior que os valor basal em todos os momentos ($p < 0,05$) (Tabela 2).

A PAM foi significativamente menor em todos os momentos no grupo REMI quando comparada aos grupos DEX e REMIDEX ($p < 0,05$). No grupo DEX e REMIDEX houve aumento significativo da PAM em todos os momentos quando comparado com o valor basal ($p < 0,05$), e no grupo REMI houve diminuição significativa da PAM em todos os momentos comparado com o valor basal ($p < 0,05$) (Tabela 2).

A PAD não demonstrou diferença estatística entre os grupos, porém, quando comparado ao valor basal foi significativamente menor no grupo REMI do momento T10 ao T60 e significativamente maior do momento T0 ao T30 nos grupos DEX e REMIDEX ($p < 0,05$) (Tabela 2).

4.2 Variáveis ecocardiográficas

O VEs foi significativamente menor nos momentos T0 e T60 no grupo REMI quando comparado aos grupos DEX e REMIDEX ($p < 0,05$). A FEC% foi maior no grupo REMI no momento T60 quando comparado aos grupos DEX e REMIDEX ($p < 0,03$) (Tabela 3). O DC foi significativamente maior no grupo REMI no momento T0 quando comparado ao grupo DEX ($p = 0,01$), e significativamente maior nos momentos T30 e T60 comparado ao grupo REMIDEX ($p < 0,05$) (Tabela 3).

4.3 Dose do propofol

A infusão de REMI, DEX e REMIDEX reduziram o consumo do propofol em 68, 90 e 98%, respectivamente, sendo que a dose média no grupo REMI, DEX e REMIDEX foi de 0,12, 0,04 e 0,01 mg kg⁻¹ min⁻¹. O requerimento anestésico foi significativamente maior no grupo REMI quando comparado aos grupos DEX e REMIDEX. Não houve diferença estatística entre os grupos DEX e REMIDEX (Tabela 4).

4.4 Parâmetros fisiológicos durante procedimento cirúrgico

Para a avaliação estatística dos parâmetros cardiovasculares durante a cirurgia foi utilizado o momento T60 do experimento como valor basal.

A FC do grupo REMI foi significativamente maior em todos os momentos quando comparada ao grupo REMIDEX. Nos momentos T80 e T90 a FC do grupo REMIDEX foi significativamente menor quando comparada aos grupos REMI e DEX ($p < 0,05$). A FC no grupo REMI e DEX foi significativamente maior quando comparado ao valor basal no momento T80 e T90. No grupo REMIDEX, a FC foi maior que o basal apenas no momento T80 ($p < 0,05$) (Tabela 5).

A PAS, PAM e PAD foram significativamente maiores no grupo DEX nos momentos T80 e T90 quando comparada aos grupos REMI e REMIDEX ($p < 0,05$). Houve um aumento significativo da PAS em relação ao valor basal no grupo DEX do momento T70 ao T80, e nos grupo REMIDEX no momento T80 ($p < 0,035$) (Tabela 5). A PAD foi significativamente maior em todos os grupos em relação ao valor basal em todos os momentos, exceto no momento T60 do grupo REMIDEX (Tabela 5).

4.5 Resgate analgésico no pós-operatório

Apenas dois animais do grupo REMI necessitaram de resgate analgésico no pós-operatório uma hora após o término da cirurgia. Não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum momento ($p < 0,05$). Nas avaliações subsequentes esses animais foram retirados do experimento (Tabela 6).

4.6 Tempo de cirurgia, extubação, permanência em decúbito esternal e para ficar em posição quadrupedal

O tempo de cirurgia foi significativamente menor para o grupo REMIDEX comparado aos grupos DEX e REMI ($p < 0,05$). O tempo necessário para a extubação, permanência em decúbito esternal e para ficar em posição quadrupedal foi significativamente menor para o grupo REMI quando comparado aos grupos DEX e REMIDEX ($p < 0,05$) (Tabela 7).

TABELA 2: Variáveis fisiológicas durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de 15 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de 2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores. (Parte 1).

Parâmetro	Grupo	Momentos									
		Basal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60		
FC (batidas min^{-1})	REMI	87 (54 - 111)	72 (56 - 97)a	66 (43 - 94)b*	64 (38 - 77)b*	60 (39 - 75)b*	60 (35-70)b*	60 (35 - 68)b*	57 (37 - 72)b*		
	DEX	80 (56 - 130)	49 (39 - 84)b*	49 (33 - 63)a*	46 (34 - 62)a*	47 (32 - 53)a*	43 (34 - 51)a*	42 (36 - 45)a*	39 (33 - 65)a*		
	REMIDEX	93 (68 - 144)	40 (30 - 59)c*	47 (32 - 72)a*	44 (33 - 73)a*	46 (32 - 75)a*	40 (30 - 66)a*	36 (30 - 57)a*	36 (33 - 64)a*		
PAS (mmHg)	REMI	96 (74 - 126)	78 (60 - 130)b	85 (70 - 133)b	81 (62 - 140)b	86 (68 - 141)b	96 (78 - 139)b	102 (82 - 136)b	99 (80 - 131)b		
	DEX	107 (66 - 125)	138 (118 - 175)a*	131 (109 - 150)a*	125 (106 - 150)a*	128 (103 - 159)a*	135 (100 - 157)a*	124 (99 - 190)a*	130 (100 - 160)a*		
	REMIDEX	103 (83 - 123)	125 (121 - 160)a*	130 (99 - 168)a*	121 (90 - 175)a*	121 (79 - 163)a*	108 (85 - 159)a*	109 (87 - 153)*	115 (97 - 151)a*		
PAM (mmHg)	REMI	75 (98 - 75)	59 (51 - 86)b*	63 (51 - 83)b*	59 (52 - 72)b*	60 (55 - 75)b*	64 (57 - 89)b*	68 (59 - 97)b	68 (64 - 78)b*		
	DEX	82 (61 - 97)	111 (102 - 144)a*	106 (98 - 123)a*	101 (92 - 119)a*	90 (98 - 113)a*	100 (79 - 111)a*	93 (82 - 145)a*	96 (77 - 118)a*		
	REMIDEX	75 (61 - 96)	100 (89 - 119)a*	99 (79 - 145)a*	92 (70 - 148)a*	89 (69 - 149)a*	86 (70 - 131)a	87 (69 - 126)a	84 (70 - 124)a		
PAD (mmHg)	REMI	60 (55 - 105)	52 (46 - 68)	49 (39 - 71)*	47 (41 - 59)*	48 (43 - 63)*	49 (45 - 74)*	53 (46 - 78)	53 (47 - 73)*		
	DEX	72 (50 - 93)	95 (92 - 134)*	95 (83 - 106)*	88 (79 - 105)*	86 (74 - 95)*	83 (64 - 93)	80 (68 - 127)	80 (66 - 95)		
	REMIDEX	63 (47 - 87)	88 (73 - 113)*	87 (68 - 129)*	80 (59 - 135)*	76 (60 - 135)*	74 (58 - 119)	73 (55 - 111)	73 (56 - 107)		

Continua na próxima página (1/2)

TABELA 2: Variáveis fisiológicas durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 µg kg⁻¹ seguido de infusão contínua de 15 µg kg⁻¹ h⁻¹ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 µg kg⁻¹ seguido por infusão contínua de 2 µg kg⁻¹ h⁻¹ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores. (Parte 2).

Parâmetro	Grupo	Momentos								
		Basal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	
SPO ₂ (%)	REMI	97 (91 - 100)	97 (93 - 100)	96 (90 - 99)	97 (94 - 99)	97 (94 - 99)	96 (95 - 100)	97 (95 - 100)	97 (95 - 100)	
	DEX	97 (92 - 100)	98 (94 - 100)	97 (92 - 100)	97 (91 - 99)	98 (94 - 100)	98 (91 - 99)	98 (93 - 99)	97 (93 - 100)	
	REMIDEX	98 (95 - 98)	98 (95 - 100)	98 (93 - 99)	98 (96 - 99)	98 (96 - 99)	98 (96 - 99)	98 (96 - 99)	99 (97 - 100)	
PI	REMI	1,4 (0,18 - 6)	2 (0,22 - 5,2)	1,1 (0,77 - 3,7)	1,2 (0,43 - 5,9)	1,3 (0,66 - 4,9)	1,4 (0,64 - 5,8)	1,8 (0,65 - 4,8)	1,4 (0,8 - 5,6)	
	DEX	1,07 (0,33 - 12)	0,56 (0,08 - 3,9)	1,07 (0,11 - 4,8)	0,8 (0,12 - 5,4)	1,1 (0,11 - 5,5)	0,96 (0,11 - 3,1)	1,05 (0,1 - 3,1)	1,02 (0,1 - 3,9)	
	REMIDEX	1,19 (0,25 - 7)	1,1 (0,33 - 3,3)	1,2 (0,17 - 2,6)	1,2 (0,16 - 2,5)	1,3 (0,24 - 5,2)	1,4 (0,27 - 5,6)	1,45 (0,29 - 4,8)	1,2 (0,29 - 4,8)	
Temp (°C)	REMI	37,6 (36,7 - 39,6)	37,4 (36,4 - 39,6)	37,3 (36,6 - 39,5)	37,2 (36,4 - 39,3)	36,9 (36,3 - 39,1)	36,7 (36,2 - 39)	36,8 (36,1 - 38,9)	36,9 (36 - 38,7)	
	DEX	37,8 (36,5 - 38,4)	37,7 (36,7 - 38,6)	37,9 (37 - 38,6)	37,8 (37 - 38,3)	37,8 (36,8 - 38,2)	37,7 (36,5 - 38,3)	37,7 (36,4 - 38,3)	37,6 (36,3 - 38,2)	
	REMIDEX	37,7 (36 - 38,2)	37,7 (35,9 - 38,1)	37,8 (35,8 - 38,3)	37,7 (35,6 - 38,3)	37,8 (35,4 - 38,2)	37,8 (35,2 - 38,1)	37,7 (35,2 - 38)	37,8 (35,3 - 38)	
ETCO ₂ (mmHg)	REMI	36 (33 - 44)	38 (32 - 44)	44 (36 - 48)*	43 (37 - 46)*	45 (37 - 45)*	41 (37 - 45)	40 (37 - 45)	40 (34 - 45)	
	DEX	37 (27 - 40)	38 (29 - 47)	41 (32 - 48)*	40 (33 - 45)*	40 (34 - 45)*	38 (36 - 40)	38 (36 - 43)	36 (30 - 45)	
	REMIDEX	35 (31 - 43)	36 (31 - 40)	38 (36 - 44)*	40 (36 - 47)*	40 (35 - 46)*	39 (36 - 46)*	37 (35 - 46)*	38 (34 - 42)	
fR (movimentos min ⁻¹)	REMI	7 (3 - 12)	5 (3 - 10)	5 (3 - 10)	7 (3 - 15)	7 (3 - 15)	7 (3 - 16)	7 (6 - 18)	8 (5 - 18)	
	DEX	5 (3 - 10)	4 (3 - 10)	5 (3 - 14)	6 (3 - 16)	6 (3 - 16)	6 (5 - 16)	6 (4 - 16)	8 (3 - 24)	
	REMIDEX	5 (4 - 14)	5 (4 - 8)	5 (3 - 8)	5 (3 - 10)	7 (4 - 13)	7 (4 - 28)	7 (5 - 15)	7 (5 - 15)	

* Diferença estatística do valor basal ($p < 0,05$). a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

TABELA 3: Variáveis ecocardiográficas durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 µg kg⁻¹ seguido de infusão contínua de 15 µg kg⁻¹ h⁻¹ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 µg kg⁻¹ seguido por infusão contínua de 2 µg kg⁻¹ h⁻¹ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores. (Parte 1).

Parâmetro	Grupo	Momentos			
		Basal	T0	T30	T60
SIVd (mm)	REMI	7 (6,2 - 9,7)	7,2 (4,7 - 8,9)	6,6 (4,7 - 10)	7,6 (5,4 - 9,8)
	DEX	6,9 (4,3 - 10,5)	6,6 (4,1 - 9,7)	6,6 (4,5 - 10)	6,8 (3,9 - 9,1)
	REMIDEX	6,8 (5,4 - 10,3)	6,8 (5,4 - 8,2)	6,2 (4,7 - 10,5)	6,6 (5 - 9,3)
VEd (mm)	REMI	29,3 (25,3 - 40)	28,7 (20,5 - 33,2)	29,7 (25,6 - 37,3)	27,9 (25,2 - 34,2)
	DEX	29,9 (20,4 - 34,9)	32,2 (26,8 - 40,1)	31,2 (25,6 - 38,4)	30,9 (25,6 - 34,8)
	REMIDEX	28,7 (22,6 - 38,2)	30,4 (26,9 - 34,9)	30,3 (24,5 - 34,2)	28,6 (26 - 35,8)
PLVEd (mm)	REMI	7,2 (5,8 - 10)	8,2 (5,9 - 9,1)	7,4 (5,8 - 9,7)	7,4 (5,5 - 9,3)
	DEX	7,6 (6,2 - 10,5)	7,2 (5,4 - 9,9)	7,4 (5,5 - 10,1)	7,9 (5,5 - 8,6)
	REMIDEX	8,1 (5,9 - 10,1)	7,2 (6,2 - 8,9)	7,4 (5,8 - 8,5)	7,8 (5,8 - 9,3)
SIVs (mm)	REMI	9,5 (7,8 - 13,5)	9,9 (5,4 - 12,1)	10,6 (5,8 - 14,8)	9,9 (8,3 - 13,6)
	DEX	9,9 (7,6 - 13,2)	9,1 (6,9 - 10,8)	9,9 (7,9 - 14,8)	9,1 (5,8 - 12,8)
	REMIDEX	9,3 (6,6 - 12,9)	8,8 (6,6 - 11,3)	8,9 (6,6 - 10,9)	9,5 (7 - 12)
VEs (mm)	REMI	20,2 (17,1 - 24,1)	21,9 (16,5 - 26,3) ^a	22 (16,2 - 25,2)	19,2 (16,3 - 22,9) ^a
	DEX	20,5 (13,4 - 24,1)	24,9 (19 - 30,2) ^b	22,9 (14,8 - 28,9)	23,8 (16,3 - 26) ^b
	REMIDEX	19,2 (15,5 - 22,1)	24,5 (21,4 - 31) ^b	22,5 (18 - 29)	22,5 (19 - 27,2) ^b
PLVEs (mm)	REMI	10 (6,6 - 12)	9,2 (7,3 - 11,6)	10,3 (8,2 - 13,4)	10,7 (6,9 - 14)
	DEX	9,9 (8,3 - 14)	9,9 (7 - 11,6)	10,2 (7,9 - 13,4)	9,6 (7,4 - 12,1)
	REMIDEX	10 (7,8 - 12,9)	9,9 (7,6 - 12)	9,5 (8,5 - 11,8)	9,7 (7,8 - 13,4)
SSPE (mm)	REMI	2,6 (0,2 - 3,7)	2,7 (1,2 - 5)	1,8 (1,6 - 4,3)	2,3 (1,2 - 3,8)
	DEX	2,7 (1,2 - 4,7)	3,2 (1,6 - 5)	2,5 (1,6 - 4,5)	2 (1,2 - 3,5)
	REMIDEX	2,3 (1,2 - 4,7)	3,7 (1,4 - 7,8) [*]	2,9 (1,4 - 5,8)	2,6 (1,6 - 3,9)
AE (mm)	REMI	20,1 (2,3 - 25,6)	19,7 (16,4 - 26,1)	20,4 (17,4 - 25)	20,7 (14,9 - 27,9)
	DEX	19,1 (14,6 - 23,9)	20,9 (17,3 - 25,9)	20,6 (17,9 - 24,6)	21 (18 - 26,6)
	REMIDEX	18,3 (15,1 - 19,9)	20,3 (14,2 - 22,3)	20 (15 - 24, 3)	19,3 (10,3 - 23)
AO (mm)	REMI	16 (12,8 - 17,5)	16,1 (12,6 - 18,9)	16 (14,2 - 17,8)	15,9 (14 - 20,7)
	DEX	15,8 (14 - 18,1)	16,8 (14,2 - 18,9)	16,4 (13,2 - 18,1)	15,7 (14,5 - 18,5)
	REMIDEX	16,2 (14,7 - 18,9)	16,1 (15,1 - 18,9)	16,3 (13,3 - 19,4)	15,7 (13,5 - 17,8)
AE/AO	REMI	1,3 (1,2 - 1,5) ^{bc}	1,3 (1,1 - 1,6)	1,3 (1,2 - 1,5)	1,3 (0,7 - 1,5)

Continua na próxima página (1/2)

TABELA 3: Variáveis ecocardiográficas durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 µg kg⁻¹ seguido de infusão contínua de 15 µg kg⁻¹ h⁻¹ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 µg kg⁻¹ seguido por infusão contínua de 2 µg kg⁻¹ h⁻¹ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores. (Parte 2).

Parâmetro	Grupo	Momentos			
		Basal	T0	T30	T60
FEC%	DEX	1,2 (1 - 1,5)a	1,3 (1 - 1,5)	1,3 (1,1 - 1,5)	1,3 (1,1 - 1,6)
	REMIDEX	1,1 (1 - 1,3)a	1,3 (0,8 - 1,4)	1,3 (1 - 1,5)	1,3 (0,8 - 1,4)
	REMI	29,8 (19,9 - 42,2)	26,1 (16 - 40,4)	29,6 (15,7 - 40,4)	33,2 (24,9 - 44,4)a
SIV%	DEX	31 (13,7 - 42,7)	22,5 (13 - 29,8)	28 (9,2 - 42,2)	27,5 (13 - 39,2)b
	REMIDEX	32,3 (17,5 - 46)	19,4 (11,2 - 28,2)	24,6 (15,2 - 40,2)	27,9 (15,5 - 31,5)b
	REMI	36 (12,4 - 75,8)	33 (8,5 - 70,5)	49 (6,5 - 87,9)	45,3 (25,7 - 60)
PLVE%	DEX	44,8 (24,2 - 97,9)	42,1 (0 - 80)	49 (18,8 - 79,6)	31,9 (5,1 - 82,9)
	REMIDEX	25,5 (11,9 - 137)	36,7 (0 - 72,2)	32,8 (0 - 89,4)	41,4 (20,7 - 93,5)
	REMI	25,2 (13,8 - 68,7)	25,6 (3,7 - 41,5)	34,7 (9 - 60,9)	34,7 (21,5 - 82,3)
DC (L min ⁻¹)	DEX	34,2 (10,5 - 68,3)	32,8 (17,2 - 44,9)	44,2 (7,9 - 58,9)	26,6 (0 - 56,4)
	REMIDEX	28,9 (0 - 118,6)	29,6 (21,4 - 62,3)	32,9 (9 - 66,2)	19,9 (0 - 76,3)
	REMI	1,2 (0,7 - 2,2)	0,8 (0,6 - 1,4)a	0,8 (0,4 - 1,4)a	0,8 (0,5 - 1,4)a
IC (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	DEX	1,1 (0,3 - 2,1)	0,6 (0,2 - 1,2)b	0,6 (0,3 - 1,2)a	0,8 (0,3 - 1,7)a
	REMIDEX	1 (0,5 - 1,4)	0,4 (0,2 - 0,8)b	0,3 (0,2 - 0,7)b	0,5 (0,1 - 0,5)b
	REMI	80 (60 - 210)	60 (20 - 110)	60 (30 - 100)	80 (20 - 110)
FVlpulm (mm)	DEX	90 (40 - 120)	40 (20 - 100)	60 (20 - 100)	50 (100 - 140)
	REMIDEX	90 (40 - 140)	40 (10 - 80)	40 (20 - 70)	50 (30 - 80)
	REMI	14,2 (10,4 - 17,3)	12,7 (10,6 - 20,2)b	13 (8,2 - 16,7)	13,3 (8,1 - 18,1)
PulmDiam (mm)	DEX	12,6 (7 - 16,5)	12,6 (9,1 - 17,2)a	11,7 (9,3 - 15,2)	12,8 (10,3 - 17,3)
	REMIDEX	10,9 (7,4 - 13,8)	9,1 (7,8 - 12,9)	11,2 (8,2 - 14,6)	11,2 (8,1 - 15,4)
	REMI	13 (11,8 - 17,3)	13,3 (12,4 - 16,9)	13,5 (12,1 - 19,8)	13,7 (11,3 - 18,2)
VS (ml batimento ⁻¹)	DEX	14,1 (11 - 16,5)	14,2 (11,9 - 16,8)	14,6 (11,8 - 16,5)	14,1 (12,1 - 15,8)
	REMIDEX	13,6 (10,5 - 19)	13,8 (11,6 - 16,7)	13,8 (12,3 - 15,9)	14,1 (11,8 - 18,2)
	REMI	16,7 (12,2 - 39,4)	18,6 (13,1 - 45,3)	18,2 (12,6 - 45,8)	20,1 (12,3 - 46)
	DEX	20,8 (6,6 - 27,2)	19,6 (13,1 - 27,7)	20,8,6 (10,9,3 - 27,7)	19,2 (11,8 - 33,9)
	REMIDEX	16,3 (7,8 - 23,8)	15,7 (8,9 - 22,6)	15,8 (11,2 - 24,0)	18,1 (12,0 - 29,4)

* Diferença estatística do valor basal ($p < 0,05$). a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$). * Diferença estatística do valor basal ($p < 0,05$). a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

TABELA 4: Taxa de infusão requerida de propofol durante o estudo de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de 15 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de 2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores.

Parâmetro	Grupo	Momentos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
Taxa ($\text{mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)	REMI	0,4	0,3	0,2	0,15 \pm 0,09	0,18 \pm 0,06a	0,16 \pm 0,09a	0,27 \pm 0,09a
	DEX	0,4	0,3	0,2	0,12 \pm 0,06	0,04 \pm 0,08b	0,06 \pm 0,09b	0,05 \pm 0,1b
	REMIDEX	0,4	0,3	0,2	0,1	0,02 \pm 0,06b	0,01 \pm 0,03b	0,03 \pm 0,09b

a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

TABELA 5: Variáveis fisiológicas durante o procedimento cirúrgico de ovariohisterectomia de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de 15 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de 2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores. (Parte 1).

Parâmetro	Grupo	Momentos			
		T60	T70	T80	T90
FC (batidas min^{-1})	REMI	57 (37 - 72)	60 (38 - 83)a	75 (44 - 86)a*	75 (51 - 111)a*
	DEX	39 (33 - 65)	45 (35 - 77)a	56 (34 - 96)a*	56 (35 - 114)a*
	REMIDEX	36 (33 - 64)	39 (31 - 79)b	51 (34 - 89)b*	51 (33 - 83)b
PAS (mmHg)	REMI	99 (80 - 131)	112 (91 - 218)	122 (89 - 165)a*	100 (85 - 196)a
	DEX	130 (100 - 160)	148 (126 - 185)*	155 (134 - 180)b*	144 (126 - 159)b
	REMIDEX	115 (97 - 151)	113 (100 - 180)	125 (98 - 183)ac	118 (95 - 146)ac
PAM (mmHg)	REMI	68 (64 - 78)	83 (68 - 163)*	99 (68 - 149)a*	86 (63 - 130)a*
	DEX	96 (77 - 118)	111 (95 - 151)*	127 (115 - 132)b*	115 (103 - 128)b*

Continua na próxima página (1/2)

TABELA 5: Variáveis fisiológicas durante o procedimento cirúrgico de ovariectomia de 31 cadelas (mediana, mínimo e máximo) anestesiadas com propofol após bolus inicial de remifentanil de 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de infusão contínua de 15 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (REMI), dexmedetomidina 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ seguido por infusão contínua de 2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ por 1 hora (DEX) e remifentanil e dexmedetomidina (REMIDEX) nas mesmas doses e tempo de infusão que os grupos anteriores. (Parte 2).

Parâmetro	Grupo	Momentos			
		T60	T70	T80	T90
PAD (mmHg)	REMIDEX	84 (70 - 124)	92 (80 - 145)	102 (81 - 144)a*	97 (64 - 109)a
	REMI	53 (47 - 73)	75 (53 - 139)*	84 (57 - 132)a*	76 (49 - 121)a*
	DEX	80 (66 - 95)	98 (83 - 136)*	111 (103 - 138)b*	99 (86 - 140)b*
SPO2 (%)	REMIDEX	73 (56 - 107)	80 (70 - 130)*	91 (68 - 126)a*	85 (54 - 105)a
	REMI	97 (95 - 100)	97 (94 - 99)	98 (96 - 100)	97 (91 - 98)
	DEX	97 (93 - 100)	98 (95 - 99)	98 (96 - 98)	98 (96 - 99)
PI	REMIDEX	99 (97 - 100)	98 (96 - 99)	97 (96 - 100)	98 (91 - 100)
	REMI	1,4 (0,8 - 5,6)	1,6 (0,44 - 6,7)	1,17 (0,34 - 4,8)	2 (0,17 - 3,4)
	DEX	1,02 (0,1 - 3,9)	0,83 (0,21 - 2,5)	0,81 (0,23 - 2,4)	1,02 (0,22 - 3)
PVI	REMIDEX	1,2 (0,29 - 4,8)	0,85 (0,11 - 2,6)	0,9 (0,26 - 3,6)	0,76 (0,18 - 3,7)
	REMI	14 (10 - 32)	21 (7 - 32)	21 (14 - 32)	21 (7 - 29)
	DEX	21 (0 - 33)	17 (9 - 55)	18 (15 - 44)	18 (5 - 30)
Temp (°C)	REMIDEX	17 (3 - 80)	26 (14 - 46)	32 (13 - 49)	29 (13 - 53)
	REMI	36,9 (36 - 38,7)	36,5 (35,8 - 38,6)	36,2 (35,6 - 38,6)	36,3 (35,4 - 38,5)
	DEX	37,6 (36,3 - 38,2)	37,2 (35,9 - 37,9)	37,1 (35,6 - 37,5)	37 (35,4 - 37,3)
ETCO2 (mmHg)	REMIDEX	37,8 (35,3 - 38)	37,6 (35,5 - 37,9)	37,4 (35,6 - 37,8)	37,1 (36,4 - 37,7)
	REMI	40 (34 - 45)	39 (35 - 46)	40 (34 - 42)	39 (34 - 43)
	DEX	36 (30 - 45)	36 (32 - 51)	37 (30 - 57)	41 (35 - 45)
f_R (movimentos por min^{-1})	REMIDEX	38 (34 - 42)	37 (33 - 43)	38 (35 - 45)	38 (33 - 47)
	REMI	8 (5 - 18)	9 (4 - 18)	9 (4 - 18)	9 (1 - 18)
	DEX	8 (3 - 24)	6 (3 - 16)	6 (4 - 16)	6 (4 - 16)
	REMIDEX	7 (5 - 15)	6 (4 - 14)	6 (3 - 15)	7 (3 - 15)

* diferença estatística com o momento T60. a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

TABELA 6: Avaliação do requerimento analgésico durante o período pós-operatório de 31 cadelas anestesiadas com propofol em infusão contínua de $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ associado com infusão contínua de remifentanil $15 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (REMI), dexmedetomidina $2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (DEX) e remifentanil $15 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ e dexmedetomidina $2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (REMIDEX) pela escala modificada de Glasgow, Melbourne e Analógica Visual.

		Momentos					
	Grupo	1h	2h	4h	8h	12h	24h
Glasgow modificada	REMI	5 (0 - 8)	2 (0 - 4)	1 (1 - 2)	2 (0 - 3)	0 (0 - 2)	1 (0 - 2)
	DEX	6 (2 - 9)	3 (1 - 4)	2 (1 - 4)	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)
	REMIDEX	3 (1 - 7)	2 (1 - 4)	2 (0 - 3)	2 (2 - 3)	1 (0 - 2)	2 (0 - 3)
Melbourne	REMI	4 (2 - 13)	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)	1 (0 - 4)	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
	DEX	3 (0 - 8)	3 (2 - 5)	2 (1 - 3)	1 (0 - 3)	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
	REMIDEX	3 (0 - 6)	2 (1 - 4)	1 (1 - 6)	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	2 (0 - 4)
Analógica visual	REMI	0 (0 - 8)	0	0	0	0	0
	DEX	0 (0 - 6)	0	0	0	0	0
	REMIDEX	0	0	0	0	0	0

a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

TABELA 7: Avaliação do tempo de cirurgia, tempo para extubação, permanência e decúbito esternal e para ficar em posição quadrupedal de 31 cadelas anestesiadas com propofol em infusão contínua de $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ associado com infusão contínua de remifentanil $15 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (REMI), dexmedetomidina $2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (DEX) e remifentanil $15 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ e dexmedetomidina $2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (REMIDEX).

Grupo	Tempo de cirurgia (min)	Extubação (min)	Decúbito esternal (min)	Ficar em posição quadrupedal (min)
REMI	25,5 (24 - 33)a	8 (3 - 19)b	18 (10 - 53)b	29 (23 - 69)b
DEX	32 (25 - 35)a	22 (8 - 55)a	43 (30 - 78)a	63 (53 - 88)a
REMIDEX	25 (16 - 36)b	27 (9 - 44)a	42 (12 - 79)a	58 (29 - 132)a

a, b, c, diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou um efeito sinérgico da associação da dexmedetomidina com o remifentanil, proporcionando redução no requerimento mínimo de propofol em cerca de 98%, necessitando uma taxa de infusão média de $0,01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ para manutenção da inconsciência. Este é o primeiro estudo no qual a associação é proposta, e essa grande redução deve estar associada tanto ao incremento analgésico como na hipnose pelo uso dos dois fármacos. A redução do consumo do propofol com a mesma dose de dexmedetomidina utilizada isoladamente também foi maior que a de 59% demonstrada anteriormente por Smith e colaboradores (2017). Essa diferença, porém, pode ser explicada devido ao tempo entre os estímulos elétricos e o intervalo de redução da dose do propofol do estudo de Smith ($0,025 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ a cada 20 minutos). Isso permitiu um maior tempo para o equilíbrio plasmático do propofol entre as avaliações e uma determinação exata da CP pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência, sendo esse um fator limitante em nosso estudo.

Durante o estudo foram observadas alterações típicas da DEX, como aumento da RVS e conseqüentemente da PA, e redução da FC, tendo como consequência a diminuição do DC (SMITH et al., 2017). A bradicardia induzida pela dexmedetomidina pode ser explicada pela atuação dos barorreceptores em resposta ao aumento da pressão arterial, secundária ao aumento da RVS, e pela redução da concentração plasmática de noradrenalina e de adrenalina, importantes neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso simpático (LIN et al., 2008). No presente estudo, a redução na FC causada pela dexmedetomidina associada ao propofol foi de até 51%, valor um pouco superior ao observado quando o sevoflurano foi utilizado para a manutenção da anestesia, com as mesmas doses de dexmedetomidina (MORAN-MUNÕZ et al., 2017). Como os efeitos vasodilatadores dos anestésicos inalatórios halogenados são mais evidentes que o do propofol, esperava-se até uma resposta barorreflexa menor devido ao menor aumento da RVS, assim como o observado durante a infusão de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de dexmedetomidina após bolus inicial de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ em cães anestesiados com propofol e isoflurano, no qual a redução da FC foi de 30 a 45% e de 19 a 25% comparado aos valores basais, respectivamente (LIN et al., 2008).

Quando o remifentanil foi utilizado no presente estudo, houve redução da FC de até 35%, possivelmente pelo aumento do tônus vagal induzido pelos opioides e relatado na associação com propofol (BEIER et al., 2009). Já na associação de

dexmedetomidina e remifentanil, houve redução da FC de até 61%, o que não evidenciou estatisticamente os efeitos sinérgicos da inibição do tônus simpático e potencialização do tônus vagal parassimpático entre os dois fármacos, pois não houve diferença entre os grupos DEX e REMIDEX.

O aumento da PAS, PAM e PAD, em relação ao valor basal no grupo DEX e REMIDEX são atribuídos ao efeito vasoconstritor da DEX por sua ação nos receptores α_2 agonistas periféricos (HONKAVAARA et al., 2017 e KUUSELA et al., 2003). Já no grupo REMI houve redução devido ao sinergismo entre a potencialização do tônus parassimpático e ao efeito simpatolítico do propofol (BEIER et al., 2009).

Em trabalho de Beier e colaboradores (2015), a PAM dos animais que receberam REMI ($18 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) com propofol em infusão alvo controlada por duas horas se manteve acima de 70 mmHg em todos os momentos de avaliação, diferente do grupo REMI observado neste experimento, que permaneceu com mediana abaixo de 63 mmHg nos primeiros 30 minutos e entre 64 e 68 mmHg nos últimos 30 minutos. Isso pode ser explicado devido a infusão de propofol não ter sido realizada no modo alvo controlado, levando a maior depressão cardiovascular durante os 30 primeiros minutos do experimento. Apesar de as pressões arteriais serem maiores em relação ao valor basal no grupo DEX e REMIDEX, o DC e o IC foram menores quando comparados ao grupo REMI, o que pode levar a redução da perfusão tecidual (BEIER et al., 2015).

O principal objetivo do sistema cardiorrespiratório é entregar oxigênio e nutrientes para suprir a necessidade metabólica dos tecidos. O DC é o resultado da multiplicação do VS e da FC, assim, uma redução da FC ou do VS gera redução do DC. (KELLIHAN et al., 2015). Com o uso da DEX, houve redução, mesmo que não significativa com os valores basais, do DC e do IC de 45 e 70% (grupo DEX) e de 55 e 88% (grupo REMIDEX) sendo proporcionais à redução da FC. Isso pode ser confirmado quando se comparam os valores do VS, que não foram estatisticamente diferentes entre os grupos, apesar de haver redução maior no grupo REMIDEX. A não variação do VS com as mesmas doses de DEX já foi demonstrada em outro estudo. (MORAN-MUÑOZ et al., 2017). O VEs e a FEC% foram inversamente proporcionais no grupo REMI, pois, de acordo com Lin e colaboradores (2008), a pós-carga pode ser menor devido a menor RVS, diferente do grupo DEX e REMIDEX, onde a RVS estava significativamente aumentada. O estudo de Marques e colaboradores (2018) demonstrou que a infusão de $18 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ de REMI com $0,6 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ de propofol

não alterou a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, sendo que os valores obtidos do IC em nosso estudo foram similares.

O REMI associado ao propofol reduziu o DC e o IC em 33% e 25%, respectivamente, devido ao aumento do tônus vagal (BEIER et al., 2014). Essa redução foi menor do que a encontrada por Beier e colaboradores (2009), em que o REMI reduziu o DC e a IC em 57% e 58%. Essa diferença pode ser explicada pela menor dose de REMI utilizada em nosso estudo, gerando menor depressão cardiovascular. A redução do DC com a DEX também foi observada no estudo de Lin e colaboradores (2008), que demonstraram redução de até 53% após bolus inicial de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ e infusão contínua de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ de DEX.

No estudo de Beier e colaboradores (2009), a infusão contínua de REMI na dose de $18 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ reduziu a CP necessária do propofol para a manutenção do plano anestésico de $2,0 \pm 0,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ para $0,9 \pm 0,4 \mu\text{g mL}^{-1}$ (55%) em resposta a estímulo elétrico supramáximo. Em nosso estudo o REMI reduziu em 68% a taxa do propofol em resposta ao estímulo elétrico, sendo esse resultado próximo também ao estudo de Gimenes e colaboradores (2011), que demonstraram que o uso do REMI permitiu que a dose de manutenção do propofol permanecesse em $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. A diferença entre esses resultados pode ser explicada pelo estímulo elétrico do estudo de Gimenes ser maior que a do nosso estudo. Essa redução gera depressões cardiovasculares mais brandas devido ao menor efeito simpatolítico do propofol.

Durante o procedimento cirúrgico, pôde-se observar que a PAS, PAM e PAD foram significativamente maiores no grupo DEX no momento T80 que nos outros grupos. Isto se deve ao fato de que a DEX permitiu maior resposta autonômica quando comparado ao REMI. Essa resposta é mediada via receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), que são responsáveis pela transmissão e modulação excitatória rápida no SNC. Esse canal é ativado pelo glutamato e permite a entrada de cálcio e sódio para o interior da célula, causando hiperpolarização e facilitando a despolarização. (BENKE et al., 1998). Apesar de o REMI induzir a ativação dos receptores NMDA, impediu a potencialização de longa duração das fibras C espinhais pela inibição da fosforilação dos receptores AMPA (ZHANG et al., 2014), ou seja, atenuou a transmissão e a percepção da dor no SNC, levando a menor resposta autonômica, juntamente com sua atuação nos receptores opioides μ . A DEX possui atuação nos receptores AMPA na manutenção tardia da potencialização de longa duração, por meio da redução da liberação de noradrenalina com

subsequente redução da ativação de receptores beta adrenérgicos, também responsáveis por essa potencialização. (TAKAMATSU et al., 2008). Sendo assim, a DEX não promoveu atenuação suficiente de receptores AMPA para prevenir uma resposta autonômica durante o estímulo nociceptivo cirúrgico.

A cirurgia de ovariectomia em cadelas não é o melhor modelo de avaliação de dor pós-operatória, pois não causa um estímulo nociceptivo intenso por tempo prolongado e é facilmente tratado com opioides fracos ou anti-inflamatórios não-esteroidais (LEECE; BREARLEY; HARDING, 2005; FANTONI; MASTROCINQUE, 2003). Apenas dois dos 11 animais do grupo REMI necessitaram de resgate analgésico no período pós-operatório após 1 hora do fim da cirurgia, enquanto nos outros grupos não foram necessários resgates em nenhum momento. O REMI, por possuir rápida metabolização, não fornece analgesia mediada por receptores opioides no pós-operatório. Entretanto, o seu potencial de redução da liberação da substância P na fenda sináptica impede que ocorra a ativação dos receptores NMDA. (TAKASUSUKI et al., 2013; LI; CLARK, 2002). Nas cadelas que não receberam resgate analgésico, essa redução da liberação, associado aos efeitos antihiperalgésicos do propofol, foi o suficiente para promover a analgesia pós-operatória. Esse efeito pode ser comprovado com o estudo de Marquez e colaboradores (2015), que demonstraram o efeito do bloqueio dos receptores NK-1 com o uso de maropitant e o seu respectivo impedimento da liberação de substância P, promovendo analgesia pós-operatória da cirurgia de ovariectomia equivalente ao uso de 0,5 mg kg⁻¹ de morfina. Nos grupos DEX e REMIDEX, a dexmedetomidina promoveu a analgesia pós-operatória por inibir os receptores NMDA, canais ativados por hiperpolarização, citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e por atuar nos receptores α_2 agonistas, impedindo a liberação da noradrenalina.

O tempo para os animais extubarem, conseguirem permanecer em decúbito esternal e em posição quadrupedal foram significativamente menores para o grupo REMI devido ao seu rápido metabolismo e eliminação, assim como o do propofol. Os animais do grupo DEX e REMIDEX permaneceram por mais tempo sedados no pós-operatório imediato pelo maior tempo de eliminação da DEX (LIN et al., 2008).

6 CONCLUSÃO

A DEX, associada ou não ao REMI, reduziu em mais de 90% a taxa do propofol para a manutenção do plano anestésico em resposta aos estímulos elétricos e demonstrou ter bom efeito analgésico residual para o período pós-operatório de ovariectomia. A associação do REMI com o propofol é uma boa alternativa para a anestesia intravenosa total em cães, uma vez que reduziu a taxa de infusão mínima do propofol em 68% e promoveu boa analgesia durante a estimulação elétrica e durante a cirurgia. A utilização da DEX causou alterações hemodinâmicas esperadas com o uso de α_2 -agonistas, como bradicardia, vasoconstrição e redução do DC.

7 REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, Y.; MAGÍ, F. Farmacología de los opioides. **Adicciones**, 17, 21-40, 2005.

BEIER, S.L.; AGUIAR, A.J.A.; VIANNA, P.T.G.; MATTOSO, C.R.S.; MASSONE, F. Effect of remifentanil on requirements for propofol administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 6, 703-709, 2009.

BEIER, S.L.; MATTOSO, C.R.S.; AGUIAR, A.J.A. VIANNA, P.T.G.; MASSONE, F. Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanil in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, 79, 309-3015, 2014.

BENKE, T.A.; LÜTHI, A.; ISAAC, J.T.; COLLINGRIDGE, G.L. Modulation of AMPA receptor unitary conductance by synaptic activity. **Nature**, 393, 793-797, 1998.

BETHS, T.; GLEN, J.B.; REID, J.; MONTEIRO, A.M.; NOLAN, A.M. Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. **Veterinary Records**, 7, 198-203, 2001.

BLOOR, B.C.; FRANKLAND, M.; ALPER, G.; RAYBOULD, D.; WEITZ, J.; SHURTLIFF, M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 263, 690-697, 1992.

BUERKLE, H.; MARSALA, M.; YAKSH, T.L. Effect of continuous spinal remifentanil infusion on behaviour and spinal glutamate release evoked by subcutaneous formalin in the rat. **British Journal of Anaesthesia**, 80, 348-353, 1998.

CATTAI, A.; RABOZZI, R.; FERASIN, H.; ISOLA, M.; FRANCI, P. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. **BMC Veterinary Research**, 14, 282-289, 2018.

DAVIS, C.A.; SEDDIGHI, R.; COX, S.K.; SUN, X.; EGGER, C.M.; DOHERTY, T.J. Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 44, 727-737, 2017.

ESCOBAR, A.; PYPENDOP, B.H.; SIAO, K.T.; STANLEY, S.D.; ILKIW, J.E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered intravenously in isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, 73, 285-289, 2012.

FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 214, 651-659, 1999.

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. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 38, 54-62, 2011.

GUEN, M.L.; LIU, N.; TOUNOU, F.; AUGÉ, M.; TUIL, O.; CHAZOT, T.; DARDELLE, D.; LALOË, P-A.; BONNET, F.; SESSLER, D.I.; FISCHLER, M.; Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanil requirements during bispectral index-guided closed-

loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. **Anesthesia and Analgesia**, 118, 956-955, 2014.

GUINDON, J.; LOVERME, J.; PIOMELLI, D.; BEAULIEU, P. The antinociceptive effects of local injections of propofol in rats are mediated in part by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Anesthesia and Analgesia**, 104, 1563-1569, 2007.

HECTOR, R.C.; REZENDE, M.L.; MAMA, K.R.; STEFFEY, E.P.; KNYCH, H.K.; HESS, A.M.; HONKAVAARA, J.M.; KAEKALLIO, M.R.; VAINIO, O.M. Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine or MK-467 on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 44, 755-765, 2017.

HOKE, J.F.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; MUIR, K.T.; HOFFMAN, W.E. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 281, 226-232, 1997.

HOLTON, L.L.; SCOTT, E.M.; NOLAN, A.M.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 212, 61-66, 1998.

HONKAVAARA, J.; PYPENDOP, B.; TURUNEN, H.; IIKIW, J. The effect of MK-467, a peripheral α_2 -adrenoceptor antagonist, on dexmedetomidine-induced sedation and bradycardia after intravenous administration in conscious cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 44, 42-51, 2017.

HONORÉ, P.; MENNING, P.M.; ROGERS, S.D.; NICHOLS, M.L.; BASBAUM, A.I.; BESSON, J-M.; MANTHY, P.W. Spinal substance P receptor expression. And internalization in acute, short-term, and long-term inflammatory pain states. **The Journal of Neuroscience**, 19, 7670-7678, 1999.

IIZUKA, T.; MASUI, K.; MIYABE-NISHIWAKI, T.; KANAZAWA, H.; NISHIMURA, R. Propofol-fentanyl interaction in Beagles – Apena, response to mechanical ventilation,

endotracheal tube, and tetanic stimulation. **Research in Veterinary Science**, 115, 34-42, 2017.

JAIN, S.; ALLINS, A.; SALIM, A.; VAFA, A.; WILSON, M.T.; MARGULIES, D.R. Noninvasive Doppler ultrasonography for assessing cardiac function: can it replace the Swan-Ganz catheter? **The American Journal of Surgery**, 196, 961-968, 2008.

KELLIHAN, H.B.; STEPIEN, R.L.; HASSEN, K.M.; SMITH, L.J. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, 17, 282-292- 2015.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; ANTTILA, M.; FALCK, L.; MÖLSÄ, S.; VAINIO, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 23, 15-20, 2000.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; KAISTINEN, A.; KOBYLIN, S.; RAEKALLIO, M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 62, 616-621, 2001.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C.E.; LEPPÄLUOTO, J.; HUTTUNEN, P.; STRÖM, S.; HUJU, V.; VALTONEN, A.; RAEKALLIO, M. A comparison of propofol and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 26, 199-204, 2003.

LEECE, E.A.; BREARLEY, J.C.; HARDING, E.F. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 32, 184-192, 2005.

LEVIONNOIS, O.L. Target-controlled infusion in small animals: improving anaesthetic safety. **Veterinary Record**, 178, 501-502, 2016.

LI, S.; ZENG, J.; WAN, X.; YAO, Y.; WU, Y.; ZHAO, N.; YU, C.; XIA, Z. Enhancement of spinal dorsal horn neuron N-methyl-D-aspartate receptor phosphorylation as the

mechanism of remifentanil-induced hyperalgesia: roles of protein kinase C and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. **Molecular Pain**, 13, 1-12, 2017.

LI, X.; CLARK, D. Hyperalgesia during opioid abstinence: mediation by glutamate and substance P. **Anesthesia and Analgesia**, 95, 979-984, 2002.

LIANG, F.; LIU, M.; FU, X.; ZHOU, X.; CHEN, P.; HAN, F. Dexmedetomidine attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury by suppressing NR2B, NF- κ B, and iNOS activation. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 25, 649-654, 2017.

LIN, G-Y.; ROBBEN, J.H.; MURREL, J.C.; ASPEGRÉN, J.; MCKUSICK, B.C.; HELLEBREKERS, L.J. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 35, 141-153, 2008.

LINDEN, P.V.D.; SCHMARTZ, D.; GILBART, E.; ENGELMAN, E.; VINCENT, J.L. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. **Critical Care Medicine**, 28, 2492-2499, 2000.

LOPES, P.C.F.; SOUSA, M.G.; CAMACHO, A.A.; CARARETO, R.; NISHIMORI, C.T.D.; SANTOS, P.S.P.; NUNES, N. Comparison between two methods for cardiac output measurement in propofol-anesthetized dogs: thermodilution and doppler. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 37, 401-408, 2010.

MARQUES, M.G.; CANCELLI, C.H.B.; FERNANDES, C.M.S.; GAMES, B.M.M.; FLORIANO, B.P.; PERRI, S.H.V.; SOUSA, M.G.; FERREIRA, W.L.; SANTOS, P.S.P. Effect of a constant rate infusion of remifentanil hydrochloride on left ventricular systolic and diastolic function in propofol-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 79, 1261-1267, 2018.

MARQUEZ, M.; BOSCAN, P.; WEIR, H.; VOGEL, P.; TWEDT, D.C. Comparison of NK-1 receptor antagonist (Maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. **PLoS One**, 10, 1-10, 2015.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 30, 220-228, 2003.

MONTEIRO, E.R.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; CAMPAGNOL, D.; ALVAIDES, R.K.; GAROFALO, N.A.; MATSUBARA, L. Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 71, 150-156, 2010.

MORAN-MUÑOZ, R.; VALVERDE, A.; IBANCOVICH, J.A.; ACEVEDO-ARCIQUE, C.M.; RECILLAS-MORALES, S.; SANCHEZ-APARICIO, P.; OSORIO-AVALOS, J.; CHAVEZ-MONTEAGUDO, J.R. Cardiovascular effects of constant rate infusion of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, 58, 729-734, 2017.

MURPHY, P.G.; MYERS, D.S.; DAVIES, M.J.; WEBSTER, N.R.; JONES, J.G.. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). **British Journal of Anaesthesia**, 68, 613-618, 1992.

MURREL, J.C.; PSATHA, E.P.; SCOTT, E.M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L.J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **The Veterinary Record**, 162, 403-408, 2008.

NOLAN, A.; REID, J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. **British Journal of Anaesthesia**, 70, 546-551, 1993.

PASCOE, P.J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 42, 360-368, 2015.

QIU, Q.; CHOI, S.W.; WONG, S.S.C.; IRWIN, M.G.; CHEUNG, C.W. Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes – a systematic review and meta-analysis. **Anaesthesia**, 71, 1222-1233, 2016.

ROMUK, E.W.; SZCZUREK, W.; NOWAK, P.G.; HUDZIEC, E.; CHWALINSKA, W.; BIRKNER, E. Effects of propofol on the liver oxidative-antioxidant balance in a rat model of Parkinson's Disease. **Advanced Clinical Experimental Medicine**, 25, 815-810, 2016.

SALARIAN, S.; TAHERKHANCHI, B.; DABBAGH, A.; DARBAN, M.; BAGHERI, B. Dexmedetomidine mechanism of action: na update. **Journal of Cellular and Molecular Anesthesia**, 1, 91,94, 2016.

SATO, M.; TANAKA, M.; UMEHARA, S.; NISHIWAKA, T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. **Brazilian Journal of Anaesthesiology**, 94, 577-581, 2005.

SATO, R.; AOKI, T.; KOBAYASHI, S.; UCHIDA, N.; SIMAMURA, S.; YAMASAKI, M. The modulating effects of propofol and its lipid carrier on canine neutrophil functions. **Journal of Veterinary Medical Science**, 12, 1825-1829, 2016.

SHIN, S.-W.; CHO, A.-R.; LEE, H.-J.; KIM, H.-J.; BYEON, G.J.; YOON, J.-W.; KIM, K.-H.; KWON, J.-Y. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast câncer surgery. **British Journal of Anaesthesia**, 105, 661-667, 2010.

SMETS, P.; DAMINET, S.; WESS, G. Simpson's method of discs for measurement of echocardiographic end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes: breed-specific reference ranges in boxer dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 28, 116-122, 2014.

SMITH, C.K.; SEDDIGHI, R.; COX, S.K.; SUN, X.; KNYCH, H.K.; DOHERTY, T.J. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 44, 1287-1295, 2017.

SMUSZKIEWICZ, P.; WICZLING, P.; PRZYBYKIWSKI, L.; BORSUK, A.; TROJANOWSKA, I.; PATERSKA, M.; MATYSIAK, J.; KOKOT, Z.; GRZESKOWIAK,

E.; BIENERT, A. The pharmacokinetics of propofol in ICU patients undergoing long-term sedation. **Biopharmaceutics and Drug Disposition**, 37, 456-466, 2016.

TAKAMATSU, I.; IWASE, A.; OZAKI, M.; KAZAMA, T.; WADA, K.; SEKIGUCHI, M. Dexmedetomidine reduces long-term potentiation in mouse hippocampus. **Anesthesiology**, 108, 94-102, 2008.

TAKASUSUKI, T.; YAMAGUCHI, S.; HAMAGUCHI, S.; YAKSH, T.L.; Effects of general anesthetics on substance P release and c-Fos expression. In the spinal dorsal horn. **Anesthesiology**, 119, 433-442, 2013.

TANIGUCHI, T.; YAMAMOTO, K.; OHMOTO, N.; OHTA, L.; KOBAYASHI, T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. **Critical Care Medicine**, 28, 1101-1106, 2000.

UUSI-OUKARI, M.; KORPI, E.R. Regulation of GABA_a receptor subunit expression by pharmacological agents. **Pharmacological reviews**, 1, 97-135, 2010.

WONG, S.S.-C.; SUN, L.; QIU, Q.; GU, P.; LI, Q.; WANG, X-M.; CHEUNG, C.W. Propofol attenuates postoperative hyperalgesia via regulating spinal GluN2B-p38MAPK/EPAC1 pathway in na animal model of postoperative pain. **European Journal of Pain**, 1-11, 2019.

YANG, S-C.; CHUNG, P.J.; HO, C-M.; KUO, C-Y.; HUNG, M-F.; HUANG, Y=T.; CHANG, W-Y.; CHANG, Y-W.; CHAN, K-H.; HWANG, T-L. Propofol inhibits superoxide production, elastase release, and chemotaxis in formyl peptide-activated human neutrophils by blocking formyl peptide receptor 1. **The Journal of Immunology**, 190, 6511-6519, 2013.

YANG, Y.; XIA, Z.; MENG, Q.; LIU, K.; XIAO, Y.; SHI, L. Dexmedetomidine relieves neuropathic pain by inhibiting hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated currents in dorsal root ganglia neurons. **NeuroReport**, 29, 1001-1006, 2018.

YUAN, Y.; SUN, Z.; CHEN, Y.; ZHENG, Y.; XIE, K.L.; HE, Y.; WANG, Z.; WANG, G.L.; YU, Y.H. Preventing of remifentanyl induced postoperative hyperalgesia by

dexmedetomidine via regulating the trafficking and function of spinal NMDA receptors as well as PKC and CaMKII level in vivo and in vitro. **PLoS ONE**, 12, 1-13, 2017.

ZHANG, Y-A.; OU, P.; LU, X-H.; CHEN, Y-P.; XU, J-M.; DAI, R-P. Effect of intraoperative high-dose remifentanil on postoperative pain: a prospective, double blind, randomized clinical trial. **PLoS One**, 9, 1-7, 2014.

ZHENG, D.; UPTON, R.N.; MARTINEZ, A.M.; GRANT, C.; LUDBROOK, G.L. The influence of the bolus injection rate of propofol on its cardiovascular effects and peak blood concentrations in sheep. **Anesthesia and Analgesia**, 86, 1109-1115, 1998.

ZHENG, Y.; CUI, S.; LIU, Y.; ZHANG, J.; ZHANG, W.; ZHANG, J.; HU, X.; MA, Z. Dexmedetomidine prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit. **Brain Research Bulletin**, 87, 427-431, 2012.