

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC**

**CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV**

**Mestrado em Ciências Veterinárias**

**EFEITOS DO SULFATO DE ATROPINA NOS PARÂMETROS  
HEMODINÂMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS DE CÃES  
TRATADOS COM CLORPROMAZINA E  
DEXMEDETOMIDINA E ANESTESIADOS COM  
ISOFLUORANO**

**Fabíola Niederauer Flôres**

**Lages, SC, Brasil**

**2006**

**Fabíola Niederauer Flôres**

**EFEITOS DO SULFATO DE ATROPINA NOS PARÂMETROS  
HEMODINÂMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS DE CÃES TRATADOS  
COM CLORPROMAZINA E DEXMEDETOMIDINA E ANESTESIADOS  
COM ISOFLUORANO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes

**Lages, SC, Brasil  
2006**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias  
A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITOS DO SULFATO DE ATROPINA NOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS  
E HEMOGASOMÉTRICOS DE CÃES TRATADOS COM CLORPROMAZINA E  
DEXMEDETOMIDINA E ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO**

elaborada por

**Fabíola Niederauer Flôres**

Como requisito para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências Veterinárias**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes  
(Presidente/Orientador)**

---

**Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão  
UNESP – Jaboticabal**

---

**Prof. Dr. Nilson Oleskovicz  
UDESC - Lages**

**Lages, 03 de março de 2006.**

*“Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser empreendido, daquilo que é belo, de que é moralmente correto.”*

**Albert Einstein**

## **DEDICATÓRIA**

**Aos meus pais, Luiz Antônio e Zely, pelo amor e apoio incondicional em todos os momentos de minha vida, pela educação que me foi dada e pelo exemplo de respeito aos animais. Aos meus irmãos, Fabiano e Fabrine, pela convivência e pelo amor. Ao Duque e a Wizzy, que todos os dias nos ensinam verdadeiras lições de fidelidade, respeito e amor absoluto.**

**EU AMO VOCÊS!**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu DEUS, por ter estado sempre presente e ter me dado força e discernimento para enfrentar as horas difíceis. A Mãezinha de Schoenstatt, por ter renovado minha fé.

Aos meus pais, Luíz Antônio e Zely, e aos meus irmãos, Fabiano e Fabrine, por serem alicerces poderosos e por me impulsionarem nessa longa caminhada, por serem meu porto seguro, aonde sei que sempre poderei voltar. Ao Duque e a Wizzy, minhas paixões.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes, por ter acreditado em mim e por não ter medido esforços para a realização deste trabalho. Obrigada pela confiança depositada, pelas oportunidades e pelo exemplo de profissional brilhante e pessoa íntegra e generosa.

Ao meu querido Prof. Dr. Nilson Oleskovicz, pela amizade, pela força e por todo o auxílio que me foi dado em todas as fases da realização desse estudo.

A UNESP-Jaboticabal, na pessoa do Prof. Dr. Carlos Augusto Valadão, pelo empréstimo do aparelho analisador de gases, fundamental para a realização desse experimento.

Aos estagiários e amigos, Flávia de Oliveira, Neida Bortoluzzi, Vanessa Minski e André Soares, que foram fundamentais na execução da parte experimental deste trabalho.

Ao Prof. Aldo Martins e ao Prof. Ademar Dallabrida, pessoas as quais admiro e respeito, pela amizade e pelas horas descontraídas, dentro do centro cirúrgico ou nas churrascadas.

A colega Sabrina Tavares, pela equipe que formamos no início de tudo, pelas dificuldades enfrentadas, pela “biotransformação dos fármacos”, pela amizade e respeito.

Aos colegas de mestrado, principalmente, Karyna, Cristina, Deolinda e Luiz César, pela convivência e pela amizade.

Aos professores, residentes e funcionários do Hospital Veterinário pelo convívio sadio, que tornava os dias mais leves, e pelas oportunidades que me foram oferecidas durante esses dois anos de mestrado. Pelas amizades que fiz e pelos novos conhecimentos que adquiri.

A minha mais que amiga Cristina Perito Cardoso, por tudo que nossa amizade trouxe de bom nesses anos. Todas as conversas e conselhos, todos os mates (e foram tantos!!), todas as bailantas, todas as músicas gauchescas (cantadas e dançadas a qualquer hora do dia ou da noite), todas as cavalgadas, as viagens...amiga do coração, importantíssima nas horas ruins e também nas melhores horas, hoje sabemos que pertencemos ao “X” e isso está cravado na alma...muito obrigada pela amizade sincera e certamente eterna!!

Ao Michael Parizotto, com carinho especial.

A todos os meus familiares e aos meus amigos verdadeiros, aqueles que torcem por mim e acreditam. A todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, participaram desta minha conquista.

A Dora e ao Fandango, que certamente me deram muitos momentos de carinho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da UDESC, pela oportunidade.

A CAPES pelo importante apoio financeiro que me foi fornecido durante o mestrado.

Ao TARZAN, ao BOBI, a PANDORA, ao TOBI, ao TEDI, a PRETA e ao LOBINHO, animais fantásticos que contribuíram, involuntariamente, para a realização deste sonho. Serei eternamente grata, por terem emprestado suas vontades em prol da minha necessidade e me sinto orgulhosa por, ao fim de todo processo, ter dado a vocês um lar.

A todos meu sincero

**MUITO OBRIGADA!!!!!!!!!!**

## RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos, hemogasométricos e cardiovasculares da pré-medicação com atropina em cães tratados com clorpromazina e dexmedetomidina sob anestesia geral com isoflurano e mantidos em ventilação mecânica. Foram utilizados seis cães mestiços, pesando 17,9kg ( $\pm 3,9$ ), que respeitando-se intervalo de sete dias entre tratamentos, constituíram os dois grupos do estudo. Para instrumentação os animais foram anestesiados com isoflurano, procedendo-se a canulação da artéria tibial dorsal e introdução do cateter de Swan Ganz através da veia jugular direita. Ao término da instrumentação a concentração do isoflurano foi ajustada para 1 CAM, iniciando-se o período de estabilização hemodinâmica de 30 minutos, quando mensurou-se os parâmetros para início do protocolo experimental (M-15). Administrou-se, então, pela via intramuscular, atropina (0,04mg/kg) (grupo atropina) ou cloreto de sódio a 0,9% (grupo salina), após 15 minutos mensurou-se M0, quando subsequente, aplicou-se por via intravenosa, em ambos os grupos, clorpromazina (0,5mg/kg) e dexmedetomidina (3 $\mu$ g/kg). Decorridos cinco minutos (M5) repetiram-se as mensurações. A partir deste momento as avaliações foram realizadas em intervalos de 15 minutos (M20, M35, M50, M65). A análise estatística das médias entre grupos foi realizada através do teste t pareado e a avaliação entre tempo dentro de cada grupo através de ANOVA de 1 via do teste Student Newman Keuls ( $p \leq 0,05$ ). Observou-se intensa bradicardia no grupo salina e as pressões arteriais sistólica, diastólica e média apresentaram valores maiores no grupo atropina em relação aos encontrados no grupo salina a partir de M5, porém o índice cardíaco foi reduzido, principalmente em M5, nos dois grupos. No índice de resistência periférica total houve acréscimo a partir de M5 em ambos os grupos, sendo mais acentuado e duradouro no GAtropina. O índice do trabalho ventricular esquerdo apresentou valor superior a partir de M0 no grupo atropina em relação ao grupo salina, sendo a diferença estatisticamente significativa em M20. O controle da ventilação mecânica permitiu a estabilidade ventilatória e os parâmetros hemogasométricos não apresentaram diferença significativa clinicamente. Os resultados permitem concluir que a administração de clorpromazina não amenizou a hipertensão arterial severa e duradoura produzida pela dexmedetomidina. A pré medicação com atropina manteve a frequência cardíaca estável, porém agravou a hipertensão arterial produzida pelo alfa-2, aumentando o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

**Palavras-chave:** atropina, dexmedetomidina, clorpromazina, cães.

## ABSTRACT

This study was designed to determine the hemodynamic and hemogasometric effects of the premedication with atropine in dogs submitted to chlorpromazine and dexmedetomidine administration under general anesthesia with isoflurane and kept in mechanic ventilation. Six dogs, weighing  $17.9 \pm 3.9$ kg constituted the two groups of the study, with an interval of seven days between treatments. The animals were instrumentalized using isoflurane, proceeding the catheterization of the dorsal tibial artery and introduction of the SwanGanz catheter through the jugular vein. At the end of the instrumentalization the isoflurane concentration was adjusted to 1 CAM, initiating a 30 minute period of hemodynamic stabilization, when it was measured the parameters for the beginning of the protocol (M -15). It was administered atropine (0,04mg/kg/IM) (group atropine) or NaCl 0.9%/IM (saline group), and then M0 was measured 15 minutes after it. Immediately after this, chlorpromazine (0,5mg/kg) and dexmedetomidine (3 $\mu$ g/kg) were administered intravenously. Five minutes (M5) later all parameters were measured. From this moment, all evaluations were carried through 15 minutes intervals (M20, M35, M50, M65). Data were analyzed one-way ANOVA. Mean comparisons were made by SNK test and t pareado ( $p \leq 0,05$ ). Intense bradycardia was observed in saline group and the systolic, diastolic and mean arterial pressure presented higher values in atropine group in relation to the values found in saline group five minutes after chlorpromazine and dexmedetomidine administration, however a lower cardiac index, mainly in M5, was observed in both groups. The total peripheral resistance index was higher in both groups from M5, being much higher and lasting in the atropine group. The left ventricular work index presented a superior value from M0 in atropine group in relation to the saline group. There were statistically significant differences in M20. The mechanical ventilation allowed the ventilatory stability and the hemogasometric parameters had no clinically significant differences. The results allowed concluding that chlorpromazine administration did not brighten up the severe and lasting arterial hypertension produced by the dexmedetomidine. The premedication with atropine kept the stability of the heart rate; however it aggravated the arterial hypertension produced by the alpha-2, increasing the cardiac work and the consumption of oxygen from myocardium.

**Key-word:** atropine, dexmedetomidine, chlorpromazine, dogs.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na FC (batimentos/min) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.... 53
- Tabela 2.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAS (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 55
- Tabela 3.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAM (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 56
- Tabela 4.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAD (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 57
- Tabela 5.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PVC (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 58
- Tabela 6.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no DC (L/min) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 59
- Tabela 7.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no IC (L/min/m<sup>2</sup>) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.... 60
- Tabela 8.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no IS (mL/batimentoxm<sup>2</sup>) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação... 61

<b>Tabela 9.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAP (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	62
<b>Tabela 10.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na POAP (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	63
<b>Tabela 11.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no ITVE ( $\text{kgxm}/\text{minxm}^2$ ) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação....	64
<b>Tabela 12.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no IRPT ( $\text{dinaxseg}/\text{cm}^5\text{xm}^2$ ) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação....	66
<b>Tabela 13.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no VC (ml) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	67
<b>Tabela 14.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no VM (L/min) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	68
<b>Tabela 15.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na $\text{FiO}_2$ de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	68
<b>Tabela 16.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na $\text{ETCO}_2$ (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	69
<b>Tabela 17.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no pH arterial de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.....	70
<b>Tabela 18.</b>	Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no Na arterial (mmol/L) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação....	71

- Tabela 19.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no  $\text{HCO}_3$  (mmol/L) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.... 71
- Tabela 20.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no DB (mmol/L) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.... 72
- Tabela 21.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na  $\text{PaO}_2$  (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 73
- Tabela 22.** Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na  $\text{PaCO}_2$  (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação..... 74

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Variação média da Frequência Cardíaca (batimentos/min), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 54
- Figura 2.** Variação média de Pressão Arterial Sistólica (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 55
- Figura 3.** Variação média de Pressão Arterial Média (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 56
- Figura 4.** Variação média de Pressão Arterial Diastólica (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 58
- Figura 5.** Variação média de Pressão Venosa Central (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 59
- Figura 6.** Variação média do Débito Cardíaco (L/min), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 60
- Figura 7.** Variação média de Índice Cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 61
- Figura 8.** Variação média de Índice Sistólico (mL/batimentoxm<sup>2</sup>), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 62
- Figura 9.** Variação média de Pressão da Artéria Pulmonar (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 63

- Figura 10.** Variação média de Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 64
- Figura 11.** Variação média do Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo ( $\text{kg} \times \text{m}/\text{min} \times \text{m}^2$ ), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 65
- Figura 12.** Variação média do Índice de Resistência Periférica Total ( $\text{dina} \times \text{seg}/\text{cm}^5 \times \text{m}^2$ ), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina..... 66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CAM	=	concentração alveolar mínima
ECG	=	eletrocardiograma
$f$	=	freqüência respiratória
FC	=	freqüência cardíaca
DC	=	débito cardíaco
IC	=	índice cardíaco
PVC	=	pressão venosa central
VS	=	volume sistólico
IS	=	índice sistólico
PAP	=	pressão da artéria pulmonar
POAP	=	pressão de oclusão da artéria pulmonar
IM	=	intramuscular
IV	=	intravenoso
kg	=	quilograma
l	=	litro
m <sup>2</sup>	=	metro ao quadrado
µg	=	micrograma
mL	=	mililitros
mg	=	miligrama
mmHg	=	milímetro de mercúrio
mmol	=	milimol
mEq/L	=	miliequivalente por litro
MPA	=	medicação pré-anestésica
P	=	nível de significância
UI	=	unidades internacionais
SNC	=	sistema nervoso central
SaO <sub>2</sub>	=	saturação de oxigênio na hemoglobina

T	=	temperatura corporal
°C	=	graus <i>Celsius</i>
%	=	porcentagem
$\alpha$	=	alfa
$\pm$	=	mais ou menos
TVE	=	trabalho ventricular esquerdo
ITVE	=	índice do trabalho ventricular esquerdo
PAD	=	pressão arterial diastólica
PAM	=	pressão arterial média
PAS	=	pressão arterial sistólica
RPT	=	resistência periférica total
IRPT	=	índice de resistência periférica total
RVS	=	resistência vascular sistêmica
pH	=	potencial hidrogeniônico
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	=	bicarbonato
PaCO <sub>2</sub>	=	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO <sub>2</sub>	=	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
Na	=	sódio
DB	=	déficit de base
Hb	=	hemoglobina arterial
K	=	potássio
ETCO <sub>2</sub>	=	tensão de dióxido de carbono no final da expiração
VC	=	volume corrente
VM	=	volume minuto
FiO <sub>2</sub>	=	fração inspirada de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
2.1. Sulfato de Atropina.....	22
2.2. Cloridrato de Clorpromazina.....	24
2.3. Receptores adrenérgicos .....	29
2.4. Cloridrato de Dexmedetomidina.....	32
2.5. Isoflurano .....	38
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>43</b>
3.1. Animais .....	43
3.2. Protocolo Experimental .....	44
3.3. Frequência Cardíaca (FC).....	46
3.4. Saturação de oxihemoglobina (SaO <sub>2</sub> ).....	47
3.5. Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Pressão Arterial Média (PAM).....	47
3.6. Pressão Venosa Central (PVC).....	47
3.7. Débito Cardíaco (DC).....	48
3.8. Índice Cardíaco (IC).....	48
3.9. Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS).....	48
3.10. Pressão da Artéria Pulmonar (PAP) e Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP).....	49
3.11. Trabalho Ventricular Esquerdo (TVE) e Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE).....	49

3.12. Resistência Periférica Total (RPT) e Índice da Resistência Periférica Total (IRPT).....	50
3.13. Frequência Respiratória ( <i>f</i> ).....	50
3.14. Volume Corrente (VC).....	51
3.15. Volume Minuto (VM).....	51
3.16. Dióxido de Carbono no final da expiração (EtCO <sub>2</sub> ).....	51
3.17. Temperatura Corporal (T).....	51
3.18. Hemogasometria Arterial.....	52
3.19. Análise Estatística.....	52
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
4.1. Frequência Cardíaca (FC).....	53
4.2. Saturação de oxihemoglobina (SaO <sub>2</sub> ).....	54
4.3. Pressão Arterial Sistólica (PAS).....	54
4.4. Pressão Arterial Média (PAM).....	56
4.5. Pressão Arterial Diastólica (PAD).....	57
4.6. Pressão Venosa Central (PVC).....	58
4.7. Débito Cardíaco (DC).....	59
4.8. Índice Cardíaco (IC).....	60
4.9. Índice Sistólico (IS).....	61
4.10. Pressão da Artéria Pulmonar (PAP).....	62
4.11. Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP).....	63
4.12. Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE).....	64
4.13. Índice da Resistência Periférica Total (IRPT).....	65
4.14. Frequência Respiratória ( <i>f</i> ).....	67
4.15. Volume Corrente (VC) e Volume Minuto (VM).....	67
4.16. Fração Inspirada de Oxigênio (FiO <sub>2</sub> ).....	68

4.17. Concentração de CO <sub>2</sub> no final da expiração (ETCO <sub>2</sub> ).....	69
4.18. Temperatura Corporal (T).....	69
4.19. Potencial de Hidrogênio (pH).....	70
4.20. Sódio Arterial (Na).....	70
4.21. Bicarbonato Arterial (HCO <sub>3</sub> ).....	71
4.22. Déficit de Base (DB).....	72
4.23. Hemoglobina Arterial (Hb).....	72
4.24. Potássio Arterial (K).....	73
4.26. Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO <sub>2</sub> ).....	73
4.27. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO <sub>2</sub> ).....	74
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>75</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>92</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>93</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, com a evolução da anestesia veterinária, ocorrida ao longo dos anos, vem se buscando alcançar técnicas cada vez mais seguras ao paciente e viáveis aos diferentes procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos empregados na rotina veterinária. Sendo assim, os centros de pesquisa em anestesiologia veterinária vêm propondo protocolos variados, baseados em técnicas multimodais, com associações de diferentes fármacos e técnicas, buscando obter efeitos sinérgicos entre os agentes, que sejam favoráveis aos pacientes nas diversas situações mórbidas.

O emprego de diferentes anestésicos injetáveis concomitantemente a anestesia inalatória tem sido proposto objetivando a redução da CAM do anestésico inalatório necessária ao procedimento, além de se conseguir, com essas associações, prevenir ou minimizar efeitos indesejáveis possivelmente observados com o emprego de um agente isoladamente.

A clorpromazina é um derivado fenotiazínico, denominado tranquilizante maior ou agente neuroléptico, que revolucionou o tratamento de doenças mentais a partir da década de 50. Em pacientes psicóticos, produzia certo grau de sedação, principalmente nos pacientes que apresentavam maior grau de agitação. Em Medicina Veterinária, este fármaco tem sido usado para contenção química e também na pré-anestesia. Esta droga pode interferir nas ações de

diversos outros fármacos, apresentando como característica a potencialização dos efeitos dos agentes hipnóticos, dos anestésicos gerais, dos opiáceos e dos analgésicos antiinflamatórios.

Sobre o sistema nervoso central a clorpromazina pode produzir sonolência, apatia, excitação paradoxal em animais predispostos, diminuição do limiar convulsivo e hipotermia; sobre o sistema nervoso autônomo promove hipotensão com taquicardia reflexa. A clorpromazina apresenta efeito importante sobre a musculatura lisa vascular, provocando relaxamento da musculatura e produzindo diminuição da resistência vascular sistêmica

Os fármacos alfa<sub>2</sub>-agonistas tem sido usados na prática veterinária por cerca de 40 anos, desde a introdução da xilazina em 1962, sendo amplamente empregados por possuírem efeitos sedativo, analgésico, hipnótico e relaxante muscular, podendo ser utilizados isoladamente ou em associações com outros fármacos na anestesia intravenosa ou inalatória. Tem sido comum, por décadas, para a realização de procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos em clínicas ou hospitais veterinários, a utilização de fármacos alfa<sub>2</sub>-agonistas em anestésias totais intravenosas associado a anestésicos dissociativos.

Os fármacos alfa<sub>2</sub>-agonistas podem provocar severa depressão cardiopulmonar, com surgimento de arritmias cardíacas e bloqueios atrioventriculares, também provocam redução de débito cardíaco e alterações de pressão sanguínea dependendo da dose e via empregada, assim como do seu uso concomitante a outros fármacos. O uso de anticolinérgicos (atropina) na medicação pré-anestésica (MPA) tem sido recomendado para prevenir bradiarritmias, porém pode haver aumento acentuado da frequência cardíaca e se evidencia ainda mais a hipertensão ocasionada pelos alfa<sub>2</sub>-agonistas, aumentando o consumo de oxigênio pelo miocárdio e aumentando o estresse cardíaco, sem melhorar a performance cardíaca, principalmente nas associações de alfa<sub>2</sub>-agonistas com anestesia inalatória.

O alfa<sub>2</sub>-agonista dexmedetomidina, tem sido demonstrado como fármaco analgésico e sedativo, e atenua a resposta hemodinâmica dos anestésicos inalatórios, o que sugere uso potencial de dexmedetomidina associada a anestesia geral inalatória.

A ocorrência de hipotensão (moderada a severa) é comum durante a manutenção da anestesia com agentes inalatórios em pequenos animais. O isoflurano ocasiona aumento da frequência cardíaca e queda da pressão arterial provocada pela diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS), além de manter inalterado o débito cardíaco. A diminuição da pressão arterial causada pelo isoflurano pode ser atenuada pelo uso prévio da dexmedetomidina, que também atenua a diminuição da RVS, além de reduzir o requerimento de anestésico inalatório de manutenção da anestesia. A dexmedetomidina também apresenta como característica a redução de frequência cardíaca e do débito cardíaco, efeitos hemodinâmicos que podem ser parcialmente combatidos pelos anticolinérgicos.

Como foi demonstrado, existem inúmeras controvérsias e incertezas quanto ao comportamento hemodinâmico de animais onde se opta pela associação entre fármacos fenotiazínicos e alfa<sub>2</sub>-agonistas com isoflurano e pré-tratamento com atropina.

Devido a escassez de informações sobre as associações anestésicas propostas, no presente estudo, objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos, hemogasométricos e cardiovasculares da pré-medicação com atropina em cães tratados com clorpromazina e dexmedetomidina sob anestesia geral com isoflurano.

Como objetivos específicos pretendeu-se avaliar a capacidade do anticolinérgico em prevenir a bradicardia produzida pelo alfa-2-agonista, assim como sua implicação direta na resistência vascular periférica (RVP), ao mesmo tempo, avaliar a capacidade do fenotiazínico em atenuar a hipertensão produzida pelo fármaco alfa-2-agonista.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Sulfato de Atropina

A atropina exerce seus efeitos por antagonismo competitivo da acetilcolina em receptores muscarínicos, apresentando poucos efeitos em receptores nicotínicos, exceto em altas doses (SASADA e SMITH, 1997), podendo ser eliminada inalterada por via renal ou ser biotransformada no fígado (PADDLEFORD, 2001).

A atropina aumenta a frequência e o débito cardíaco, mas há poucos efeitos diretos sobre a pressão sanguínea. A atropina diminui o tempo de condução átrio-ventricular e pode produzir arritmias (SASADA e SMITH, 1997). O sulfato de atropina é empregado nos casos de bradicardia grave, nas doses de 0,02 a 0,04mg/kg (OLIVA, 2002a), pelas vias subcutânea, intramuscular e intravenosa, sendo efetiva por até 90 minutos (PADDLEFORD, 2001).

Sobre o sistema respiratório, provoca broncodilatação, aumentando o espaço morto fisiológico e produz, também, diminuição das secreções do organismo, incluindo as brônquicas, secreções salivares e das vias respiratórias, porém, a viscosidade das secreções é aumentada. A frequência respiratória tende a aumentar e redução de incidência de laringoespasmos tem sido relatada com a administração da droga (SASADA e SMITH, 1997, PADDLEFORD, 2001).

A administração de anticolinérgicos, como a atropina, tem sido recomendada, para prevenir os efeitos cardiovasculares de outros fármacos, como dos agonistas alfa<sub>2</sub> adrenoceptores, que provocam bradiarritmias cardíacas, sendo assim, Alibhai et al. (1996), avaliaram os efeitos cardiopulmonares da associação entre medetomidina e atropina em cães, e relataram que a atropina neutraliza a bradicardia induzida pelo alfa<sub>2</sub> agonista, porém agrava e prolonga a hipertensão produzida pela medetomidina, em associação com taquicardia apresentada. O que esclarece que o uso indiscriminado de anticolinérgicos em combinação com agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos pode ser perigoso, tendo se registrado, neste estudo, pressão arterial sistólica de 240mmHg em cães quando a atropina foi administrada junto com a medetomidina. Já Short (1991), determinou, em função de seu estudo, que o pré-tratamento com atropina depois da administração de medetomidina em cães, preveniu a bradicardia, já bradiarritmias podem ocorrer quando a atropina é administrada via intravenosa junto ou depois da medetomidina. Sendo então considerado efetivo na prevenção de bradicardia e também possuidora de menores efeitos adversos a administração prévia do anticolinérgico.

Em estudo realizado por Vainio e Palmu (1989), a atropina e o glicopirrolato preveniram significativamente a bradicardia induzida pela medetomidina, porém este efeito não é permanente, podendo ser inferior ao efeito da medetomidina. Para Ko, Fox e Mandsager (2001), a atropina administrada, em cães, preemptivamente a medetomidina, é capaz de prevenir a bradicardia e a ocorrência de bloqueios cardíaco de 2º grau por cerca de 50 minutos, porém agrava a hipertensão promovida pelo agente alfa<sub>2</sub> agonista. Os valores de gases sanguíneos não sofrem alterações com a administração de atropina.

Em gatos sedados com xilazina e avaliados por ecocardiografia, constatou-se diminuição significativa na função ventricular esquerda, assim como na frequência cardíaca, quando o glicopirrolato foi administrado 10 minutos antes da xilazina, houve redução no grau de bradicardia, porém a performance cardíaca não melhorou. (DUNKLE et al., 1986).

Conforme Sinclair et al. (2002), a administração concomitante de glicopirrolato e romifidina aumentou a frequência de disritmias cardíacas, sendo portanto, não recomendada. O pré-tratamento com glicopirrolato contrabalanceou a diminuição da frequência cardíaca e parcialmente a redução de índice cardíaco associada a administração de romifidina. O pré-tratamento com glicopirrolato provoca taquicardia inicial e exacerba o aumento de pressão arterial sistólica associada a romifidina. A administração de glicopirrolato, antes ou concomitantemente a romifidina, está associada com aumento do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio, sendo, portanto, contra-indicada para pacientes portadores de cardiomiopatias.

Em cães pré-tratados por glicopirrolato e submetidos a anestesia com dexmedetomidina e isoflurano, o anticolinérgico bloqueou a bradicardia, porém exacerbou ainda mais o aumento de pressão arterial característico dos alfa<sub>2</sub> agonistas, tendo ainda, diminuído a redução do débito cardíaco induzida pela dexmedetomidina (BLOOR et al., 1992b).

## **2.2 Cloridrato de Clorpromazina**

Clorpromazina é um fenotiazínico alifático, empregado como cloridrato, que contém radical dimetilaminopropilo alifático, apresenta o cloro na posição dois e se apresenta como droga principal dentro dos fenotiazínicos, (LITTER, 1986) sendo tomada como protótipo para seu grupo farmacológico (LITTER, 1986; BALDESSARINI, 1996).

A clorpromazina foi sintetizada em 1949-1950 por Charpentier, que pesquisava novos derivados fenotiazínicos com ações de potencialização anestésica. A busca por novos fenotiazínicos foi gerada a partir da demonstração dos efeitos anti-histamínicos e sedativos da prometazina, fenotiazínico sintetizado no final da década de 1930 e empregado, com pouco sucesso, em tentativas de tratamento de pacientes psiquiátricos agitados na década de 1940. As primeiras tentativas de tratar doenças mentais com clorpromazina foram realizadas em Paris em 1951 e 1952 por Paraire e Sigwald, e estudos clínicos logo revelaram que a clorpromazina era eficiente no tratamento de vários tipos de distúrbios psicóticos (BALDESSARINI, 1996).

Em Medicina Veterinária, tanto os tranqüilizantes maiores quanto os menores, são empregados principalmente para a contenção química dos animais e para medicação pré-anestésica. O derivado fenotiazínico clorpromazina, é um dos principais representantes dos chamados tranqüilizantes maiores, também denominados de neurolépticos, atarácicos, psicolépticos e antipsicóticos. As doses recomendadas para cães e gatos variam de 1,0-6,0mg/kg via intramuscular (IM) e 0,5 a 4,0mg/kg por via intravenosa (IV) (SPINOSA e GÓRNIAK, 1999).

O mecanismo de ação da clorpromazina, está baseado em seu potencial antagonista de receptores dopamínicos D2 e também por exibir atividade bloqueadora alfa<sub>1</sub>-adrenérgica (HOFFMAN e LEFKOWITZ, 1996; SASADA e SMITH, 1997, CORTOPASSI e FANTONI, 2002). A clorpromazina produz bloqueio alfa significativo tanto em animais de laboratório quanto no homem, e também pode prolongar-se e, em condições apropriadas, aumentando a resposta pressora a adrenalina, possivelmente devido a sua capacidade de bloquear a recaptação neuronal do neurotransmissor (HOFFMAN e LEFKOWITZ, 1996). Outros efeitos farmacológicos são mediados pelo antagonismo aos receptores serotoninérgicos,

histaminérgicos, muscarínicos e colinérgicos (SASADA e SMITH, 1997; SPINOSA e GÓRNIAK, 1999).

Dentre os fenotiazínicos, aqueles de cadeia lateral alifática, incluindo a clorpromazina, apresentam potência relativamente baixa, mas não relacionada com a eficácia clínica. Agentes de baixa potência geralmente apresentam efeito sedativo proeminente, observado principalmente nas fases iniciais do tratamento de patologias psicóticas nos pacientes mais agitados (BALDESSARINI, 1996).

A clorpromazina apresenta ação antiemética, provoca diminuição da agressividade dos animais, com inibição das reações vegetativas e emocionais, além da potencialização dos efeitos dos hipnóticos, dos anestésicos gerais, dos opiáceos e dos analgésicos antiinflamatórios. Como consequência da diminuição da liberação de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) no Sistema Nervoso Central (SNC), há também diminuição do limiar convulsivo, fato este que contra-indica o uso de clorpromazina, assim como de outros fenotiazínicos, em pacientes epiléticos (SPINOSA e GÓRNIAK, 1999).

Por efeito central, a clorpromazina causa relaxamento muscular esquelético, e devido ao bloqueio alfa-adrenérgico, pode ocorrer miose (SASADA e SMITH, 1997). A droga, ainda é responsável por outros efeitos diversos, como o aumento de apetite, diminuição de salivação, da secreção gástrica e da motilidade gastrointestinal, ainda ocorre, hipersecreção de prolactina, diminuição da secreção dos neuro-hormônios hipotalâmicos (TSH, ACTH, LH, FSH e ADH), além de hipotermia (SASADA e SMITH, 1997; SPINOSA e GÓRNIAK, 1999), em parte por vasodilatação cutânea e parcialmente por ação nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo (SPINOSA e GÓRNIAK, 1999). A clorpromazina ainda pode comprometer a tolerância à glicose e a liberação de insulina (BALDESSARINI, 1996).

Ocorre depressão respiratória e diminuição das secreções brônquicas (SASADA e SMITH, 1997). Durante a anestesia de um cão com piritramida e clorpromazina ocorreu

aumento na  $p\text{CO}_2$  e diminuição do pH sanguíneo (KRAL et al., 1976). De acordo com Baldessarini (1996) e Spinosa e Górnjak (1999), ocorre depressão nos centros bulbares cardiovascular e respiratório, porém poucos efeitos são observados sobre a respiração, enquanto os reflexos vasomotores mediados pelo hipotálamo ou tronco cerebral são deprimidos por doses baixas de clorpromazina, resultando em queda da pressão arterial mediada centralmente. Ainda conforme Sasada e Smith (1997) e Spinosa e Górnjak (1999), a hipotensão ocorre, principalmente por bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico periférico e parte por ação central, levando ao desenvolvimento de taquicardia reflexa. Takata et al (1999), encontraram hipotensão em coelhos anestesiados com 0,1 e 1mg/kg de clorpromazina, já, Kitazawa et al., (1981), observaram hipotensão em cães com doses de 1mg/kg.

Sakihara et al., (1996) citaram como vantagens do emprego de clorpromazina em anestesiologia, além do fármaco potencializar o emprego de outros anestésicos, o seu efeito no relaxamento da musculatura lisa vascular. O mecanismo de ação deste efeito sobre a musculatura lisa vascular foi estudado in vitro empregando-se artéria pulmonar de suínos, onde se comprovou que a clorpromazina induz vasorelaxamento através de bloqueio alfa-adrenérgico assim como através de sua ação antagonista ao cálcio celular.

Existe, também, ação direta da clorpromazina sobre o coração e vasos sanguíneos e ainda efeitos indiretos por ações específicas sobre o SNC e reflexos autonômicos (SPINOSA e GÓRNIK, 1999). Há diminuição na resistência vascular sistêmica mediada pelo bloqueio alfa-adrenérgico, além de aumento no fluxo sanguíneo coronariano (SASADA e SMITH, 1997). Spurr, Horvath e Farrand (1956), obtiveram hipotensão como resultado da diminuição na resistência vascular periférica, em cães anestesiados com clorpromazina nas doses de 2 e 5mg/kg. Concordando com esta constatação, Montastrue, Moreno-gonzalez e Cotonat (1978), observaram hipotensão em cães, empregando as mesmas doses de clorpromazina (2 e 5mg/kg) por mecanismo periférico.

Para Baldessarini (1996) e Sasada e Smith (1997), a clorpromazina apresenta ação inotrópica negativa direta e um efeito antiarrítmico, pode, também, produzir alterações no eletrocardiograma (ECG), que incluem prolongamento dos intervalos P-R e Q-T, achatamento de onda T e depressão do segmento S-T. Segundo Cortopassi e Fantoni (2002), a ação antiarrítmica da clorpromazina se dá por ocasião do bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos.

A clorpromazina pode evidenciar fracos efeitos diuréticos em cobaias e seres humanos, em decorrência de ação depressora sobre a secreção do hormônio antidiurético (ADH) ou por inibição da reabsorção de água e eletrólitos através de uma ação direta sobre o túbulo renal, ou ambos. A discreta redução na pressão arterial, que ocorre com o uso deste fármaco, não está associada com uma modificação importante na taxa de filtração glomerular, na realidade, existe a tendência do fluxo sanguíneo renal aumentar (BALDESSARINI, 1996).

A absorção do fármaco ocorre pelo trato gastrointestinal e por via parenteral, cerca de 95-98% se liga as proteínas no plasma, sendo amplamente distribuída para os tecidos, principalmente fígado, pulmões e encéfalo, sofre diferentes processos de biotransformação hepática (oxidação, dimetilação, hidroxilação, conjugação), tendo se descrito cerca de 168 metabólitos, vários dos quais são ativos, a excreção ocorre pela urina e pelas fezes, em quantidades iguais, sendo que menos de 1% da droga é excretada inalterada (SASADA e SMITH, 1997; SPINOSA e GÓRNIK, 1999).

De acordo com Baldessarini (1996), as fenotiazinas de baixa potência, como a clorpromazina, interferem nas ações de inúmeras outras drogas. Originalmente a clorpromazina foi introduzida para potencializar depressores centrais em anestesiologia, podendo potencializar exacerbadamente os sedativos e os analgésicos prescritos para fins clínicos, assim como outras drogas de prescrição livre. Aumenta o efeito miótico e sedativo da morfina e pode aumentar suas ações analgésicas, acentua, também, a depressão respiratória

gerada pela meperidina e espera-se efeitos similares quando associada a outros opióides. Conforme Litter (1986), quando se associa a clorpromazina a agentes anticolinérgicos, o anticolinérgico antagoniza as ações extrapiramidais dos fenotiazínicos, mas podem somar-se os efeitos periféricos do anticolinérgico. Em estudo realizado por van Zwieten (1977), a ação hipotensora central da clonidina infundida na artéria vertebral de gatos anestesiados foi antagonizada pela clorpromazina, este fato ocorreu provavelmente devido as ações dos fármacos sobre os alfa-adrenoceptores centrais, a clonidina é agonista e a clorpromazina é um antagonista desses receptores. Ainda em estudos sobre a clonidina, agora em ratos, Ozawa et al (1977), avaliaram os efeitos de sua associação com alguns outros fármacos, a resposta pressora de 0,3mg/kg via subcutânea (SC) de clonidina foi completamente reduzida por 10mg/kg de clorpromazina, com relação a diminuição de frequência cardíaca produzida, clorpromazina ou atropina (5mg/kg SC) reduziram significativamente a bradicardia, e a hipotermia produzida pela clonidina não foi influenciada pela atropina, mas foi significativamente potencializada pela clorpromazina.

### **2.3 Receptores adrenérgicos**

A designação alfa e beta, para os adrenoceptores, foi inicialmente proposta para os receptores do músculo liso, nos quais as catecolaminas produziam, respectivamente, respostas excitatórias e inibitórias. Receptores adrenérgico alfa e beta são responsáveis por mediar as ações da noradrenalina e adrenalina. Os receptores alfa-adrenérgicos estão divididos em  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  em função da potência de diferentes agonistas e antagonistas que podem atuar nestes

receptores (SPINOSA, 2002). A maioria dos alfa<sub>1</sub> adrenoceptores estão localizados pós-sinápticamente, enquanto os alfa<sub>2</sub> adrenoceptores são encontrados em vários sítios neuronais e não neuronais. A ativação de alfa<sub>1</sub> adrenoceptores resulta em liberação de noradrenalina, enquanto a ativação de alfa<sub>2</sub> adrenoceptores inibe a liberação de noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos (LANGER, 1981). Os receptores alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub> apresentam importante papel na regulação do tônus vascular e da pressão arterial (PIASCIK, 1996).

A estrutura dos alfa<sub>2</sub> adrenoceptores é composta por uma cadeia polipeptídica que atravessa a membrana celular. A porção intermembranosa hidrofóbica, é provavelmente o sítio no qual a norepinefrina é reconhecida (HAYASHI e MAZE, 1993). As características estruturais dos receptores, estão relacionadas as respostas adrenérgicas características, em especial a característica estrutural ligada a maneira em que os receptores promovem contato com os nucleotídeos de guanina (proteína G), nos quais os receptores alfa<sub>2</sub> estão funcionalmente ligados (ALVES, BRAZ e VIANNA, 2000).

Os receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos são classificados de acordo com sua ação farmacológica em alfa<sub>2</sub>A, alfa<sub>2</sub>B e alfa<sub>2</sub>C, e conforme a localização cromossômica dos genes que os codificam em alfa<sub>2</sub>C10, alfa<sub>2</sub>C1 e alfa<sub>2</sub>C4, que correspondem, respectivamente, aos alfa<sub>2</sub>A, alfa<sub>2</sub>B e alfa<sub>2</sub>C (STANKO et al, 1990).

Os receptores alfa<sub>2</sub> podem ser encontrados em várias regiões cerebrais, central e periféricamente, assim como são encontrados no fígado, rins, pâncreas e outros tecidos. Os receptores pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP, apresentando um mecanismo de retroalimentação negativa, inibindo, quando ativados, a liberação de noradrenalina (HAYASHI e MAZE, 1993). Khan, Ferguson e Jones (1999), citaram que a ativação dos alfa<sub>2</sub>-adrenorreceptores pré-sinápticos ocorre, principalmente, por inibição dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio pré-sinápticos e modulação direta de componentes do aparato de liberação vesicular de noradrenalina na terminação nervosa. Já,

segundo Hayashi e Maze (1993), os receptores alfa<sub>2</sub> pós-sinápticos são encontrados na musculatura lisa vascular, e quando ativados, promovem vasoconstrição.

Quando um receptor é ativado por um agonista, ocorre a inibição da enzima adenilato ciclase, causando diminuição do AMP cíclico (AMPC) intracelular, que é um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos dos alfa<sub>2</sub>-adrenorreceptores. A diminuição do AMPC atenua a ativação das proteínas alvo reguladoras, impedindo a fosforilação, alterando a resposta biológica celular. A saída do potássio (K<sup>+</sup>) do meio intracelular através de um canal ativado é outro mecanismo mediador dos efeitos dos alfa<sub>2</sub>-adrenorreceptores (HAYASHI e MAZE, 1993).

No Sistema Nervoso Central o adrenoceptor alfa-<sub>2</sub>A é o subtipo predominante e o maior núcleo noradrenérgico no cérebro é o locus coeruleus, que apresenta somente o subtipo alfa-<sub>2</sub>A (MACDONALD e SCHEININ, 1995). O alfa-<sub>2</sub>A adrenoceptor está predominantemente envolvido na mediação antinociceptiva, sedativa, hipotérmica e na redução do requerimento de outros anestésicos apresentada pela dexmedetomidina (HUNTER et al, 1997), também apresenta papel crítico na reposta hipotensora de agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenorreceptores (MACMILLAN et al, 1996).

Os alfa<sub>2</sub>B-adrenorreceptores são responsáveis por mediar a ação hipertensiva e neutraliza a ação hipotensiva dos receptores alfa<sub>2</sub>A (LINK et al, 1996). Os adrenoceptores alfa<sub>2</sub>C contribuem para analgesia espinhal (FAIRBANKS et al, 2002), ação hipotérmica e modulação da atividade dopaminérgica (SALLINEN et al, 1997), mas aparentemente produzem efeitos hemodinâmicos (LINK et al, 1996).

## 2.4 Cloridrato de Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é o mais recente agonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico em uso, trata-se de uma droga altamente seletiva para os receptores alfa<sub>2</sub> (BAGATINI et al., 2002), apresentando relação de alfa<sub>2</sub> para alfa<sub>1</sub> de 1600:1 (VICKERY et al., 1988), é 7 vezes mais seletivo para os receptores alfa<sub>2</sub> do que a clonidina (TAKROURI et al., 2002), tendo sido empregada principalmente por infusão contínua, se mostrando de grande valor, para medicina humana, no manuseio de pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e também como coadjuvante da anestesia geral em cirurgias, proporcionando um pós-operatório imediato mais tranqüilo (BAGATINI et al., 2002). É formada pelo enantiômero dextrógiro da medetomidina, sendo atualmente considerada como o protótipo dos agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos superseletivos (DICK e SHAFER, 1993).

É apresentada na forma de cloridrato, em solução isotônica, com pH de 4,5 a 7,0. Pode ser empregada como medicação pré-anestésica ou associada à anestesia (DYCK et al., 1993). Apresenta importante ação analgésica, sedativa, ansiolítica e simpatolítica. A utilização da dexmedetomidina na medicação pré-anestésica, durante a anestesia ou no período pós-operatório, promove boa estabilidade hemodinâmica, o que torna este fármaco um importante recurso para prática clínica da anestesiologia (VILLELA e NASCIMENTO JÚNIOR, 2003). De acordo com Bekker e Sturaitis (2005), a dexmedetomidina é único fármaco a oferecer a chamada “sedação cooperativa” em humanos, além do seu potencial ansiolítico e analgésico sem depressão respiratória.

As propriedades anestésicas da dexmedetomidina ainda não possuem seus mecanismos de ação totalmente elucidados, mas acredita-se que tais propriedades se devam à estimulação pós-sináptica e pré-sináptica dos receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos (HALL et al, 2000). A dexmedetomidina liga-se também aos receptores imidazolínicos, que estão

localizados no cérebro, rins e pâncreas, promovem hipotensão arterial de origem central e apresentam propriedade antiarrítmica (KHAN, FERGUSON e JONES, 1999).

A dexmedetomidina, empregada em infusão contínua, apresenta rápida distribuição (DYCK et al., 1993), a taxa de meia-vida depende do tempo de infusão, sendo considerada cerca de 4 minutos para 10 minutos de infusão contínua e 250 minutos para 8 horas de infusão (ALVES, BRAZ e VIANNA, 2000). A droga apresenta taxa média de ligação às proteínas plasmáticas de 93.7% (DYCK et al., 1993), sofre biotransformação hepática e excreção ocorre através da urina (95%) e também nas fezes (5%). Quando se emprega uma dose de 2µg/kg de dexmedetomidina por via intramuscular, a biodisponibilidade é de 73%, atingindo pico de concentração plasmática de 0,8ng.mL em 15 minutos (HAYASHI e MAZE, 1993).

De acordo com Bagatini et al (2002), a dexmedetomidina não apresenta perfil farmacocinético linear, estando este, na dependência da concentração empregada, assim como do tempo total de infusão. Quando empregada em altas doses, pode ocasionar vasoconstrição severa, que altera seu volume de distribuição e seu padrão farmacocinético. Ainda conforme o mesmo autor, em paciente adultos, se utiliza como dose inicial de dexmedetomidina, a infusão de 1µg/kg durante 10 minutos, seguindo-se com uma infusão contínua de manutenção entre 0,2 e 0,7 µg/kg da droga. A dose deve ser individualizada de modo a se obter o efeito desejado. Existem relatos de pacientes que receberam como taxa inicial de infusão 2 µg/kg em 10 minutos, e desenvolveram episódios de hipotensão arterial e bradicardia severos, e ainda, um paciente que sofreu parada cardiorrespiratória depois de dose inicial em bolus de dexmedetomidina não diluída de 19,4 µg/kg.

O locus coeruleus foi considerado como região responsável pelo efeito sedativo da droga. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se desta área, e tem suas atividades suprimidas pela ativação dos receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, causando aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como os que fazem parte da via do ácido

$\gamma$ -aminobutírico (GABA), determinando depressão do SNC (ALVES, BRAZ e VIANNA, 2000; BAGATINI et al., 2002).

Através da ativação dos receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, intensa resposta analgésica é produzida, pelo envolvimento dos receptores supra-medular e medular, incluindo ativação dos receptores alfa<sub>2</sub> pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, dos neurônios colinérgicos, e da liberação de óxido nítrico e de encefalinas (JALONEN et al., 1997). A dexmedetomidina é capaz de inibir a condução nervosa através das fibras A $\delta$  e C, exercendo papel importante na modulação da dor (GAUMANN, BRUNET, JIROUNEK, 1992; BUTTERWORTH e STRICHARTZ, 1993). Chaves et al (2003) observaram redução da necessidade de analgésicos nas primeiras seis horas do pós-operatório no grupo que recebeu infusão contínua de dexmedetomidina durante o procedimento cirúrgico em comparação ao grupo submetido a infusão contínua de remifentanil, o que chama atenção ao efeito analgésico da dexmedetomidina. Unlugenc et al (2005) também observaram significativa redução do consumo de morfina pós-operatória em pacientes tratados com dose de 1 $\mu$ g/kg IV de dexmedetomidina antes da indução da anestesia inalatória.

Devido as ações produzidas sobre o sistema nervoso central (SNC), a dexmedetomidina, apresenta como característica a redução do requerimento de outras drogas anestésicas (BAGATINI et al., 2002). O emprego de dexmedetomidina como adjuvante da anestesia geral inalatória proporciona uma interação farmacológica sinérgica com redução da concentração do anestésico inalatório utilizado e, conseqüentemente, menor potencial de toxicidade e maior estabilidade hemodinâmica (MAGALHÃES et al, 2004). Estudo realizado por Khan et al., (1999) demonstraram redução da CAM de isoflurano em voluntários que receberam infusão contínua de dexmedetomidina, com CAM de 0,72% preveniu-se resposta motora no grupo que recebeu a infusão na concentração plasmática de 0,3ng.mL<sup>-1</sup>, com CAM de 0,52% no grupo 0,6ng.mL<sup>-1</sup> e CAM de 1,05% no grupo placebo. Observou-se episódios de

hipotensão arterial, onde se utilizou intervenção medicamentosa, em 12 voluntários, todos submetidos a infusão com dexmedetomidina. Nguyen et al (1992) observaram redução da CAM do isoflurano de 1,3% para 0,37% com 3µg/kg de dexmedetomidina.

Bloor et al (1992b), utilizando 20µg/kg de dexmedetomidina, reduziram em até 89% a CAM do isoflurano em cães. Já em mulheres submetidas a histerectomia, a CAM do isoflurano foi reduzida de forma dose-dependente com o emprego da dexmedetomidina em infusão contínua durante a cirurgia (AANTAA et al., 1997). Weitz et al (1991) obtiveram, com administração de 20µg/kg de dexmedetomidina via IV (bolus), redução da CAM do isoflurano em 86%, os valores de RVS, PAM encontraram-se aumentados, enquanto o DC e os níveis de catecolaminas circulantes apresentaram-se diminuídos com relação aos valores basais do estudo. Os animais deste estudo foram pré-tratados com 40µg/kg de glicopirrolato visando prevenir a ocorrência de bradicardias. Kuusela et al (2001b) observaram que a redução da dose propofol para indução anestésica em cães pré-tratados com diversas doses de dexmedetomidina, ocorreu de forma dose-dependente, sendo que com 20µg/kg de dexmedetomidina via intravenosa, empregou-se 0,8mg/kg ( $\pm 0,2$ ) de propofol na indução dos animais do estudo.

A ação da dexmedetomidina sobre o sistema cardiovascular é dividida em periférica e central. Observa-se redução da frequência cardíaca, com ocorrência de hipertensão transitória (BAGATINI et al., 2002). No endotélio vascular, a estimulação dos receptores alfa<sub>2</sub> promove vasoconstrição, provocando hipertensão arterial transitória no início da infusão da droga, o que se opõe à ação vasodilatadora do fármaco, ocasionada por efeitos centrais. O efeito hipotensor é provocado, provavelmente pela ação simpaticolítica no SNC (TALKE et al., 2000).

Maze e Tranquilli (1991) citaram como efeitos cardiovasculares indesejáveis da dexmedetomidina e dos demais agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos a ocorrência de bradicardia

severa e hipertensão aguda depois de administração de dose bolus por via intravenosa, com desenvolvimento de bradicardia persistente e posterior quadro de hipotensão durante o procedimento anestésico. A dexmedetomidina, de acordo com Hayashi e Maze (1993), Villela e Nascimento Júnior (2003) e Selmi et al. (2003), não promove depressão respiratória importante, assim como os demais fármacos desta classe, além de também, segundo Takroui et al. (2002), não tem se relatado efeitos depressores nos valores de gases sanguíneos.

A bradicardia provocada pela dexmedetomidina pode ser amenizada com a administração lenta da droga (VILLELA e NASCIMENTO JÚNIOR, 2003). A administração rápida, por via intravenosa, está associada com aumento inicial da pressão arterial, com diminuição reflexa da frequência cardíaca, decorrente da ativação periférica dos receptores alfa2-agonistas (DYCK et al., 1993).

Para realização de curetagem uterina em mulheres, foram utilizadas 0.167, 0.33, 0.67 e 1µg/kg de dexmedetomidina como medicação pré-anestésica (MPA), por via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica. Houve diminuição dose-dependente da necessidade do fármaco de indução e manutenção da cirurgia, redução da frequência cardíaca foi observada nos dois grupos de maior dose, e a pressão arterial diastólica diminuiu sem relação com a dose, porém, no grupo de maior dose ela permaneceu reduzida por período mais prolongado (AANTAA et al., 1990). Kuusela et al (2001b) empregaram como MPA em cães, dexmedetomidina nas doses 0.2; 2 e 20µg/kg pela via intravenosa, determinando que a dose de 2µg/kg resulta em melhor estabilidade cardiovascular, com sedação moderada e analgesia leve em animais anestesiados com propofol e isoflurano.

Estudos realizados por Bloor et al. (1992a), com administração de dexmedetomidina via IV (infusão em 2 minutos) em voluntários, encontraram redução de cerca de 10% da pressão arterial média (PAM) com as duas menores doses (0,25 e 0,5µg/kg) e com as maiores doses (1 e 2µg/kg) houve resposta bifásica da pressão, com aumento inicial de 20% na PAM,

no grupo de maior dose (2µg/kg), associada a redução de frequência cardíaca (FC) (12 a 25%), duplicação da resistência vascular sistêmica (RVS) e redução de 41% no débito cardíaco (DC). O efeito da maior dose utilizada de dexmedetomidina sobre a pressão arterial produziu posterior diminuição de 13 a 27% na PAM, com concomitante redução de 10 a 20% de FC e DC 11 a 16%. Também observou-se redução nos níveis de norepinefrina plasmática por mais de quatro horas com todas as dosagens empregadas. Quando Bloor et al. (1992b), utilizou 20µg/kg via IV em infusão de 2 minutos em cães, o máximo aumento da pressão arterial foi observado 1 minuto após administração da droga, mantendo os valores de pressão arterial elevados pelas 4 horas de avaliação, e assim como no estudo citado anteriormente, houve concomitante redução de FC e DC, com aumento de RVS e da pressão do ventrículo esquerdo ao final da diástole. Murrell e Hellebrekers (2005) concordam com estes achados, ainda comentam que entre os efeitos hemodinâmicos dos alfa<sub>2</sub> agonistas podem se encontrar mínimas alterações na pressão da artéria pulmonar ou pressão de oclusão da artéria pulmonar.

Observou-se, em voluntários adultos, redução de FC com aumento de PAM, depois de 5 minutos de infusão IV de 2µg/kg, estas alterações não foram notadas quando a droga foi administrada por via intramuscular, sugerindo que um dos mecanismos responsáveis pelo decréscimo da FC após administração de dexmedetomidina via IV seria a ativação do barorreflexo, minimizada pela lenta injeção do fármaco (DYCK et al, 1993). A dexmedetomidina tem sido descrita, com sucesso, para uso na anestesia de pacientes pediátricos humanos, tanto em infusão contínua para procedimentos de ressonância magnética (KOROGLU et al., 2005), como na pré-medicação por via oral (ZUB, BERKENBOSCH e TOBIAS, 2005), ou mesmo como auxiliar no pós-operatório imediato (GULER et al., 2005). Também pode ser benéfica na anestesia de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, pois quando administrada via intravenosa (0,5µg/kg), bloqueia a broncoconstrição induzida pela histamina (GROEBEN, MITZNER e BROWN, 2004).

Em cães anestesiados com isoflurano, em que se empregou ou não infusão contínua de dexmedetominina (1 e 2µg/kg) durante uma hora, não se obteve alterações significativas de pressão arterial, nos grupos submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina a RVS manteve-se estável, demonstrando que a droga impede a redução da RVS normalmente produzida pelo isoflurano, também não se notou alterações importantes no índice cardíaco, embora tenha havido redução da FC nos grupos submetidos a infusão com dexmedetomidina, sendo a bradicardia observada dose-dependente (VILLELA, NASCIMENTO JÚNIOR e CARVALHO, 2003).

## **2.5 Isoflurano**

O isoflurano foi sintetizado em 1968 e utilizado pela primeira vez em humanos em 1970. Trata-se de um éter halogenado, não inflamável e não explosivo, comumente utilizado em concentrações anestésicas. O isoflurano é um isômero estrutural do enflurano (PADDLEFORD, 2001), apresenta peso molecular de 185, ponto de ebulição 49° e a pressão de vapor (mmHg) a 20° é 240, o coeficiente de solubilidade sangue/gás é 1,46 e a concentração alveolar mínima (CAM) para cães é 1,41 (OLIVA, 2002b). Como modo de ação, o isoflurano predominantemente inibe a liberação de neurotransmissores e interfere com a interação de neurotransmissores com os receptores pós-sinápticos (SASADA e SMITH, 1997).

A droga é distribuída inicialmente para os órgãos com fluxo sanguíneo mais alto (cérebro, coração, fígado e rins) e posteriormente para os órgãos menos perfundidos

(músculos, gordura e ossos). 0,2% do fármaco absorvido é metabolizado no fígado, principalmente por oxidação e dehalogenação (SASADA e SMITH, 1997). A quantidade do ácido trifluoroacético e íons fluoreto geradas a partir do metabolismo do isofluorano é insuficiente para provocar dano celular, e portanto incapaz de produzir hepato ou nefrotoxicidade (FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 1999).

Entre as características positivas do isofluorano, estão a baixa biodegradabilidade, rápido início de ação e rápida recuperação devido a relativa baixa solubilidade em sangue. Como os demais anestésicos inalatórios, o isofluorano provoca depressão cardiovascular, pulmonar e das funções neuronais de maneira dose-dependente (STEFFEY e HOWLAND, 1978). Para Sasada e Smith (1997), o isofluorano é considerado depressor respiratório, diminuindo o volume tidal com poucos efeitos sobre a frequência respiratória. Suave aumento da PaCO<sub>2</sub> pode ocorrer em pacientes submetidos a ventilação espontânea, o isofluorano pode diminuir a resposta ventilatória a hipóxia e hipercapnia. Também é considerado irritante ao trato respiratório, pode causar tosse, aumento das secreções brônquicas, além de possuir ação broncodilatadora.

O isofluorano é um agente depressor do Sistema Nervoso Central (SNC), e quando empregado em concentrações acima de 2 CAM ocorre depressão cardiovascular. A concentração clínica de isofluorano não reduz significativamente o débito cardíaco, o agente diminui o volume circulatório, que é compensado pelo aumento discreto de frequência cardíaca, de forma que o débito cardíaco permanece estável. A frequência cardíaca não decresce com o uso de isofluorano, podendo inclusive haver pequeno acréscimo, pois este agente deprime a atividade pré-ganglionar simpática e vagal, porém a depressão vagal é superior, além de que o agente pode, também, estimular discretamente as atividades beta-simpáticas (PADDLEFORD, 2001).

O isofluorano tem pobre efeito analgésico, e pode provocar aumento no fluxo sanguíneo cerebral dependente da dose, levando a um aumento da pressão intracraniana, também diminui o consumo de oxigênio cerebral. Já o fluxo sanguíneo hepático é mantido com administração de isofluorano (SASADA e SMITH, 1997; OLIVA, 2002b). Existe redução transitória do fluxo sanguíneo renal, filtração glomerular e do volume urinário, porém lesões renais diretas não tem sido relatadas (PADDLEFORD, 2001).

O isofluorano é conhecido por apresentar propriedade vasodilatadora e esta ação também afeta a artéria coronária (GELMAN, FOWLER e SMITH, 1984). Dependendo da dose empregada, o isofluorano reduz a pressão sanguínea arterial, devido a diminuição da resistência vascular produzida pelo agente. Esta vasodilatação provocada, pode, em parte, ser decorrente da ação direta do anestésico sobre os vasos sanguíneos. Também reduz o consumo de oxigênio do miocárdio e a resistência vascular coronariana, sem causar redução do fluxo sanguíneo das coronárias (PADDLEFORD, 2001). Estudos realizados por Cutfield et al., (1988) confirmaram que o isofluorano provoca vasodilatação coronária, existindo redução dose-dependente da resistência vascular coronariana. Ocorre redução de pressão de perfusão coronariana, enquanto o fluxo permanece inalterado. A resistência vascular sistêmica diminui de forma dependente da dose empregada, e com 1,5 CAM de isofluorano o débito cardíaco foi reduzido 17%. Concordando com estes achados, Sasada e Smith (1997) citaram que o agente em questão é um leve inotrópico negativo e causa marcada diminuição na resistência vascular sistêmica, produzindo redução da pressão arterial média. Produz taquicardia reflexa, mas não é considerado marcadamente arritmogênico, causa pouca sensibilização do miocárdio a ação das catecolaminas circulantes.

Para Picker, Scheeren e Arndt (2001), a diferença existente, entre os agentes inalatórios, em relação ao grau de aumento de frequência cardíaca provocada, é explicada pela diferença que existe em suas ações vagolíticas. Fantoni, Cortopassi e Barnardi (1999) citaram

como características do isofluorano o decréscimo da resistência vascular periférica, além da taquicardia que contribui para a menor queda do débito cardíaco observada após uso do agente. Hettrick, Pagel e Warltier (1996), empregaram isofluorano (0,6; 0,9; 1,2 CAM) na anestesia de cães, e relataram a ocorrência de queda da frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão ventricular esquerda sistólica, houve, também, depressão dose-dependente na contratilidade do miocárdio e redução na pós-carga ventricular esquerda.

Em estudo comparativo realizado em cães anestesiados com isofluorano ou desfluorano, ambos agentes produzem diminuição da contratilidade do miocárdio de maneira equivalente. Anestesia com 1,5 CAM de isofluorano resultou em significativa diminuição de frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão sistólica ventricular esquerda e débito cardíaco. Não se observou alteração na pressão ventricular esquerda no final da diástole nem nos valores de resistência vascular sistêmica. (PAGEL et al., 1991).

O isofluorano (1,0 CAM) em cães, produziu aumento de frequência cardíaca e diminuição nas pressões arterial média e sistólica do ventrículo esquerdo, queda de débito cardíaco e volume stroke. Não foram observadas alterações nas pressões ventricular esquerda no final da diástole e de perfusão coronariana, velocidade do fluxo sanguíneo coronário, resistência vascular coronária e resistência vascular sistêmica. Quando foi aumentada, de forma abrupta, a concentração inspirada do agente, para 5 volumes %, ocorreu diminuição tempo-dependente das pressões arterial média, sistólica do ventrículo esquerdo e de perfusão coronária, observando-se, também, aumento de frequência cardíaca e queda de débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e volume stroke (PAGEL et al., 1998a).

Quando Pagel et al., (1998b) comparou dois agentes inalatórios para anestesia de pacientes submetidos à toracotomia com ressecção pulmonar e ventilação unilateral, isofluorano e desfluorano produziram efeitos hemodinâmicos sistêmicos e pulmonares similares, também sobre a oxigenação arterial. Pacientes submetidos a anestesia com

isoflurano apresentaram aumento de frequência cardíaca, pressão venosa central e pressão da artéria pulmonar média depois da indução e intubação anestésica. Contrastando com os achados da anestesia com desflurano, pressão arterial média, débito cardíaco e resistência vascular pulmonar não se alteraram e a pressão de oclusão da artéria pulmonar foi maior em pacientes anestesiados com isoflurano depois da intubação. Aumento de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e misto, saturação e diminuição do consumo de oxigênio similar ocorreu durante anestesia com isoflurano em comparação com o desflurano.

Estudos quanto a influência dos anestésicos voláteis na perfusão tecidual regional de cães, revelaram que o isoflurano (1,28%) provoca aumento da frequência cardíaca e da pressão ventricular esquerda no final da diástole, além de redução das pressões arterial média e ventricular esquerda sistólica. Não se observaram mudanças na velocidade do fluxo sanguíneo coronariano diastólico, mas houve certa diminuição na resistência vascular coronariana diastólica. Anestesia com isoflurano em altas concentrações resulta em diminuição na perfusão do miocárdio. Houve diminuição dose-dependente no fluxo sanguíneo cortical renal, mas o isoflurano não reduz a resistência vascular cortical renal, existindo também, tendência de incrementar o fluxo sanguíneo hepático, tendo sido observado redução na resistência vascular arterial hepática. O fluxo sanguíneo no duodeno foi reduzido de forma dose-dependente e ocorrem diminuição da perfusão da musculatura esquelética (HARTMAN et al., 1992).

### **3 – MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e do Bem Estar Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina, conforme protocolo nº 1.28/04.

#### **3.1. Animais**

Para este estudo foram utilizados 6 cães, machos ou fêmeas, sem raça definida, pesando 17,9kg ( $\pm 3,9$ ). Oriundos de doações. Os animais foram considerados hígidos, baseando-se nos resultados de exame físico, eletrocardiográfico e perfil bioquímico realizados previamente à admissão dos animais como unidade experimental.

Decorridos 60 dias de ambientação mínima, mantidos em canis individuais no biotério do Hospital Veterinário, quando os cães receberam passeios e banhos de sol diários, alimentando-se com ração comercial e água à vontade. Ao término do período experimental os animais foram encaminhados à doação.

Os animais foram submetidos ao protocolo experimental duas vezes, com intervalo mínimo de sete dias entre tratamentos, sendo que os seis animais ( $n = 6$ ) passaram pelos dois tratamentos (GSalina e GAtropina), obedecendo estudo cego.

### 3.2. Protocolo Experimental

Após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas, realizaram-se as tricotomias necessárias para o acesso a veia jugular direita, veia cefálica direita e artéria tibial dorsal esquerda, além da tricotomia necessária para os eletrodos do ECG serem aderidos.

Os animais foram induzidos a anestesia geral com isoflurano<sup>1</sup> administrado através de máscara facial com fluxo diluente de oxigênio de 3L/min. Após intubação oro-traqueal com sonda Murphy de diâmetro adequado ao porte do animal, a manutenção da anestesia<sup>2</sup>, para o período de instrumentação do animal, foi realizada com Isoflurano em vaporizador calibrado, com CAM adequada ao procedimento e fluxo diluente de oxigênio a 100% de 1,5L/min, administrados por meio de circuito anestésico com reinalação parcial de gases em ventilação espontânea. O sensor do analisador de gases foi adaptado à extremidade da sonda oro-traqueal conectada ao circuito anestésico.

Subseqüentemente, o acesso a artéria tibial dorsal esquerda foi realizado com a introdução percutânea de um cateter de polietileno<sup>3</sup> (22G), utilizado para mensuração da pressão arterial e para obtenção de amostras de sangue arterial.

A infiltração de anestésico local, lidocaína<sup>4</sup> 2%, foi utilizado previamente ao acesso da veia jugular para introdução do cateter de Swan Ganz. A veia jugular externa direita foi acessada, e um introdutor<sup>5</sup> 6F serviu como guia para a introdução do cateter de Swan-Ganz<sup>6</sup> 5F, o qual teve sua extremidade distal posicionada na luz da artéria pulmonar. O correto posicionamento foi confirmado pela leitura do traçado da onda de pulso no monitor do equipamento multiparamétrico.

---

<sup>1</sup> Isoforine: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda Itapira, SP.

<sup>2</sup> Aparelho de Anestesia Inalatória – TAKAOKA KT-10 – K TAKAOKA – São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> BD Angiocath – Becton, dickinson ind. Cirúrgica LTDA – MG – Brasil.

<sup>4</sup> Cloridrato de Lidocaína 2% sem vasoconstritor – Hipolabor Farmacêutica LTDA - Sabará, MG, Brasil.

<sup>5</sup> EXACTA™ 6fr. Percutaneous Sheath Introducer kit. BD – Becton-Dickinson – Singapura.

<sup>6</sup> CRITICATH SP5105H TD - BD – Cateter de Swain Ganz – 75cm/5F (4 vias) Becton-Dickinson – Singapura.

Ao término do período de instrumentação, os animais foram submetidos a ventilação mecânica com volume de ar corrente de 15mL/kg, em método ciclado a volume, mantendo frequência respiratória de 12 movimentos por minuto, com ETCO<sub>2</sub> entre 35 a 45mmHg e a concentração do isoflurano foi reduzida para 1CAM, mensurada através do analisador de gases anestésicos<sup>15</sup>. A partir desse momento iniciou-se o período de estabilização hemodinâmica de 30 minutos. Fluidoterapia de manutenção com solução de Ringer lactato<sup>7</sup> (10mL/kg/h) foi fornecida a todos os animais, e a temperatura corpórea foi mantida por meio de emprego de bolsas de aveia aquecidas e posicionadas sob o corpo do animal.

Após o período de estabilização hemodinâmica, foi dado início ao protocolo experimental obedecendo, por meio de estudo cego, um dos seguintes tratamentos:

**GAtropina (n=6): Atropina<sup>8</sup> (0,04mg/kg IM) + Clorpromazina<sup>9</sup> (0,5mg/kg IV) + Dexmedetomidina<sup>10</sup> (3µg/kg IV)**

**GSalina (n=6): Cloreto de Na 0,9%<sup>11</sup> (volume equivalente a atropina IM) + Clorpromazina (0,5mg/kg IV) + Dexmedetomidina (3µg/kg IV)**

A mensuração das variáveis de interesse se iniciou logo após o período de estabilização hemodinâmica (M-15), M0 foi mensurado 15 minutos após administração de Atropina ou Cloreto de Na 0,9% via IM, M5 aos 5 minutos após administração IV de Clorpromazina e Dexmedetomidina, que foram administradas separadamente e em 60 segundos cada uma, iniciando-se pela Clorpromazina. As próximas aferições de dados (M20,

---

<sup>7</sup> Solução de Ringer com Lactato de Sódio – Aster Produtos Médicos LTDA – Sorocaba – SP, Brasil.

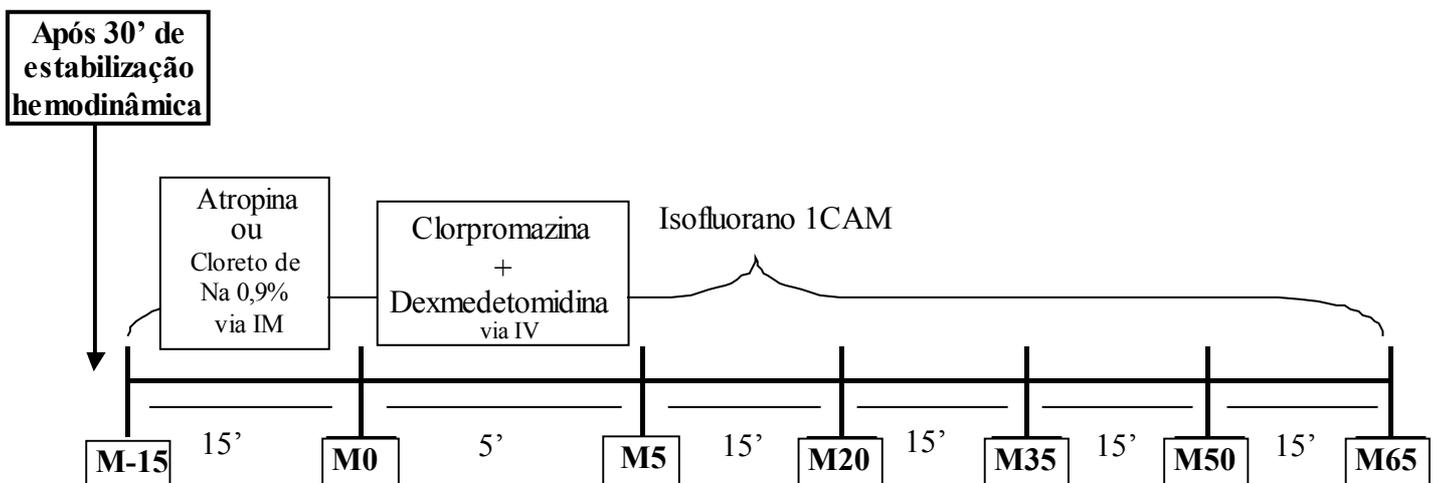
<sup>8</sup> Atropinon - Sulfato de Atropina 0,250mg/mL - Hipolabor Farmacêutica LTDA - Sabará - MG, Brasil.

<sup>9</sup> Amplictil – Cloridrato de Clorpromazina. 5mg/mL. Aventis Pharma Ltda. Santo Amaro, SP, Brasil.

<sup>10</sup> Precedex - Cloridrato de Dexmedetomidina. 100µg/mL. Abbott Laboratórios de Brasil Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>11</sup> Solução Fisiológica Cloreto de Sódio 0,9%. Laboratório Sonobiol Ltda. Pouso Alegre – MG, Brasil.

M35, M50 e M60) foram realizadas em intervalos de 15 minutos, a partir de M5, totalizando 60 minutos de avaliação após M5. Ao término do experimento os cães recebiam cetoprofeno<sup>12</sup> 1mg/kg via IM de 24 em 24 horas e enrofloxacina<sup>13</sup> 5mg/kg via IM, duas vezes ao dia, durante 3 dias.



Após a instrumentalização dos animais foram avaliadas as seguintes variáveis.

### 3.3. Frequência Cardíaca (FC)

A mensuração da frequência cardíaca (batimentos/minuto), foi realizada através do ECG do monitor multiparamétrico<sup>14</sup>, ajustado para leitura na derivação DII.

<sup>12</sup> Ketofen 10% - Ketoprofeno. Merial Saúde Animal Ltda. Paulínia – SP, Brasil.

<sup>13</sup> Flotril 2,5%. Schering Plough Veterinária. Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

<sup>14</sup> Spacelabs Medical Multiparamétrico 90496 – USA.

### **3.4. Saturação de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>)**

A saturação de oxihemoglobina, em porcentagem, foi determinada por leitura direta em monitor multiparamétrico, cujo sensor foi posicionado na língua dos animais.

### **3.5. Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Pressão Arterial Média (PAM)**

Para a avaliação direta das pressões, o cateter introduzido na artéria tibial dorsal, foi conectado a um transdutor<sup>15</sup> de pressão ligado ao monitor multiparamétrico, cuja calibração foi realizada com manômetro de coluna de mercúrio antes de iniciar o estudo, tendo como nível zero a linha do esterno do animal. A avaliação das pressões foi realizada em mmHg.

### **3.6. Pressão Venosa Central (PVC)**

Para determinação da PVC (mmHg) empregou-se monitor multiparamétrico cujo sensor foi adaptado ao cateter de Swan-Ganz, no ramo destinado a administração de solução resfriada do cloreto de sódio a 0,9%.

---

<sup>15</sup> OHMEDA – DTX Plus Pressure Transducer System (Model DT-12) – Singapura.

### 3.7. Débito Cardíaco (DC)

O Débito Cardíaco foi mensurado, em L/min, através da leitura direta em monitor multiparamétrico, por meio de técnica de termodiluição, empregando-se cateter de Swan-Ganz cuja extremidade dotada de termistor foi posicionada no lúmen da artéria pulmonar. No momento da colheita, desconectou-se o sensor utilizado para mensuração da PVC e administrou-se rapidamente 3mL de solução resfriada (0 a 5°C) de Cloreto de Sódio 0,9%, tal procedimento foi realizado em triplicata, empregando-se a média aritmética para a determinação da variável.

### 3.8. Índice Cardíaco (IC)

O índice cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min) foi estabelecido por relação matemática, dividindo-se o valor do DC (L/min) pela área de superfície corpórea (ASC) em metros quadrados (m<sup>2</sup>), a qual foi estimada em função do peso dos animais.

$$IC = DC / ASC$$

Onde: IC: Índice Cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min)

DC: Débito Cardíaco (L/min)

ASC: Área de Superfície Corporal (m<sup>2</sup>), [peso<sup>0,667</sup>/10] segundo Ogilvie (1996)

### 3.9. Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS)

Esses parâmetros foram calculados pelas seguintes fórmulas (MUIR e MASON, 1996):

$$VS = DC/FC \quad e \quad IS = VS/ASC$$

Onde: DC: Débito Cardíaco (L/min)

FC: Frequência Cardíaca (batimentos/minuto)

VS: Volume Sistólico (mL/batimento)

ASC: Área de Superfície Corporal (m<sup>2</sup>)

IS: Índice Sistólico (mL/batimento x m<sup>2</sup>)

### **3.10. Pressão da Artéria Pulmonar (PAP) e Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP)**

A PAP (mmHg) foi obtida por leitura direta em monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi conectado ao ramo principal do cateter de Swan-Ganz, cuja extremidade distal foi posicionada no lúmen da artéria pulmonar. Para determinação da POAP (mmHg), empregou-se a mesma técnica, acrescida, entretanto, da oclusão da artéria por meio da insuflação do balonete, presente na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz, com 0,7mL de ar.

### **3.11. Trabalho Ventricular Esquerdo (TVE) e Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE)**

Essas variáveis foram obtidas através de equações matemáticas pelas fórmulas, segundo Valverde et al. (1991):

$$TVE = PAM \times DC \times 0,0135 \quad e \quad ITVE = TVE/ASC$$

Onde: 0,0135: Fator de Correção (L x mmHg para Kg x m)

PAM: Pressão Arterial Média (mmHg)

DC: Débito Cardíaco (L/min)

ASC: Área de Superfície Corporal (m<sup>2</sup>)

TVE: Trabalho Ventricular Esquerdo (kg x m/min)

ITVE: Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (kg x m/min x m<sup>2</sup>)

### 3.12. Resistência Periférica Total (RPT) e Índice da Resistência Periférica Total (IRPT)

Para determinação desses parâmetros utilizou-se fórmulas matemáticas, segundo Valverde et al. (1991):

$$RPT = (PAM / DC) \times 79.9 \quad \text{e} \quad IRPT = RPT \times ASC$$

Onde: 79.9 = Fator de Correção (mmHg x min/L para dina x seg/cm<sup>5</sup>)

PAM: Pressão Arterial Média (mmHg)

DC: Débito Cardíaco (L/min)

ASC: Área de Superfície Corporal (m<sup>2</sup>)

RPT: Resistência Periférica Total (dina x seg/cm<sup>5</sup>)

IRPT: Índice da Resistência Periférica Total (dina x seg/cm<sup>5</sup> x m<sup>2</sup>)

### 3.13. Frequência Respiratória (f)

A frequência respiratória (movimentos/minuto) foi obtida por leitura direta através do aparelho analisador de gases<sup>16</sup>, empregando-se sensor de fluxo principal conectado entre a sonda orotraqueal e o circuito anestésico.

<sup>16</sup> OHMEDA – mod. RGM 5250 – Datex Ohmeda – Miami, EUA.

### **3.14. Volume Corrente (VC)**

O volume corrente (mL) foi obtido por mensuração direta através do analisador de gases, cujo sensor foi adaptado entre a sonda orotraqueal e o circuito anestésico.

### **3.15. Volume Minuto (VM)**

O volume minuto (L/mL) foi determinado através de leitura direta no analisador de gases, cujo sensor foi adaptado entre a sonda orotraqueal e o circuito anestésico.

### **3.16. Dióxido de Carbono no final da expiração (ETCO<sub>2</sub>)**

Para determinação do ETCO<sub>2</sub> (mmHg) empregou-se aparelho analisador de gases, cujo sensor de fluxo principal conectado entre a sonda orotraqueal e o circuito anestésico. A faixa considerada permitida foi 35 a 45mmHg.

### **3.17. Temperatura Corporal (T)**

A temperatura corporal interna (graus Celsius), foi obtida através de sensor de temperatura posicionado no terço médio do esôfago dos animais e conectado ao monitor multiparamétrico.

### 3.18. Hemogasometria Arterial

Foram retirados e armazenados cerca de 2 mL de sangue da artéria tibial dorsal, em seguida, utilizando-se uma seringa heparinizada, colheu-se anaerobicamente 0,3 mL de sangue da mesma artéria. Subseqüentemente, os 2 mL de sangue removidos inicialmente foram reinfundidos.

Na análise da amostra de sangue arterial foram mensurados variáveis como: pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) em mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) em mmHg; bicarbonato de sódio (HCO<sub>3</sub>) em mmol/L; déficit de base (DB) em mmol/L; potencial de hidrogênio (pH), as concentrações de sódio, potássio em mmol/L e hemoglobina (g/dL) empregando-se aparelho de hemogasometria<sup>17</sup>. Todas as amostras foram ajustadas para a temperatura corporal do animal.

### 3.19. Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através de programa computacional, Sigma Stat for Windows Versão 3.0.1, SPSS Inc. 2003. Todos os dados obtidos neste estudo foram considerados paramétricos.

A avaliação estatística de médias entre grupos dentro de cada tempo, os dados coletados foram submetidos à análise através do teste T pareado ( $p \leq 0,05$ ).

Para a análise das médias entre tempos, dentro de cada grupo, os dados foram submetidos à análise de variância de uma via (ANOVA), e para a avaliação das diferenças encontradas se utilizou o teste de Student Newman Keuls.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p \leq 0,05$ .

---

<sup>17</sup> Rapidlab 348 – Bayer – São Paulo, SP, Brasil.

## 4 – RESULTADOS

### 4.1. Frequência Cardíaca (FC)

Houve diferença significativa na avaliação da FC entre os grupos GSalina e GAtropina em cada momento, os valores médios de FC foram menores no GSalina a partir dos 5 minutos após administração de clorpromazina e dexmedetomidina pela via IV (M5) até o M50 (50 minutos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina IV) em comparação ao GAtropina.

Na avaliação entre tempos, não houve diferença significativa no GAtropina. No GSalina houve redução nos valores médios de FC no M5 (5 minutos após administração de clorpromazina e dexmedetomidina pela via IV) em relação ao momento basal (M-15) (Tabela 1, Figura 1).

**Tabela 1** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na FC (batimentos/min) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	96	93	59*	64	70	71	76
	EPM	± 7	± 8	± 6	± 3	± 3	± 2	± 3
GAtropina	Média	98	104	108 <sup>#</sup>	105 <sup>#</sup>	99 <sup>#</sup>	92 <sup>#</sup>	90
	EPM	± 6	± 8	± 4	± 4	± 5	± 5	± 4

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [p≤0,05]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [p≤0,05])

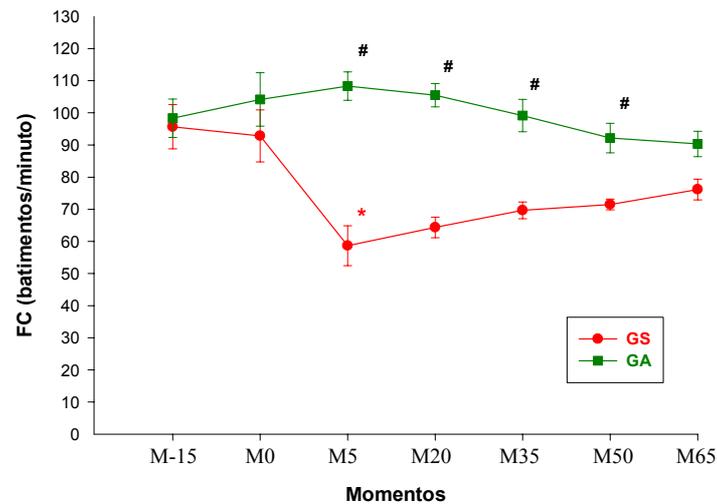


Figura 1 – Variação média da Frequência Cardíaca (batimentos/min), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina # Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.2. Saturação de oxihemoglobina ( $SaO_2$ )

Não houve diferença significativa entre os grupos dentro de cada momento, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo. Os valores observados para  $SaO_2$  (%), em todos os momentos e em ambos os grupos do estudo, apresentaram-se próximos a 100%.

#### 4.3. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Na avaliação entre grupos dentro de cada momento, houve aumento nos valores médios de PAS no GAtropina em relação aos valores encontrados no GSalina, desde o M5 (após administração de clorpromazina e dexmedetomidina) até o último momento do estudo (M65).

Houve aumento significativo nos valores médios de PAS no GSalina nos momentos M5 e M20 (5 e 20 minutos após administração de clorpromazina e dexmedetomidina respectivamente) em relação ao M-15 (basal). Já na avaliação entre momentos dentro do GAtropina encontrou-se aumento dos valores de PAS no M5, M20 e M35 em relação ao momento basal (M-15) (Tabela 2, Figura 2).

**Tabela 2** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAS (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isofluorano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	114	114	149*	142*	127	124	117
	EPM	± 8	± 5	± 5	± 4	± 3	± 6	± 5
GAtropina	Média	124	127	215 <sup>#*</sup>	190 <sup>#*</sup>	173 <sup>#*</sup>	155 <sup>#</sup>	136 <sup>#</sup>
	EPM	± 8	± 9	± 13	± 9	± 9	± 5	± 6

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

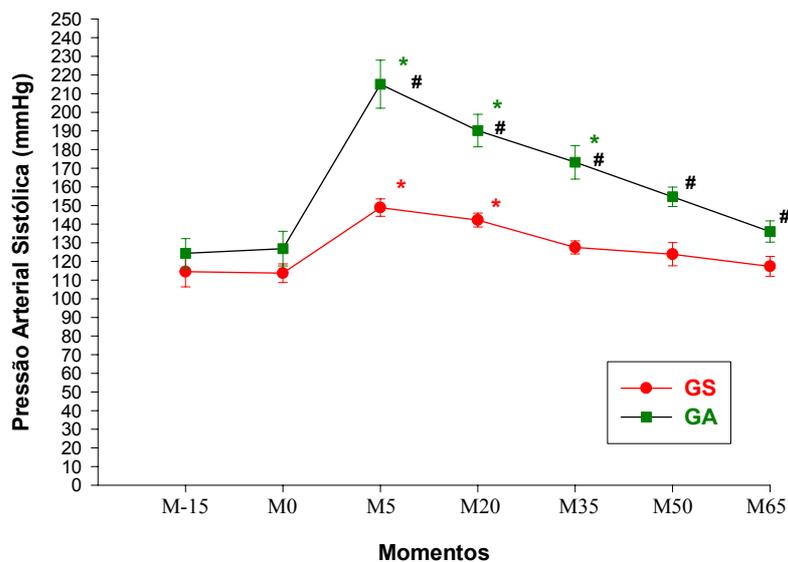


Figura 2 – Variação média de Pressão Arterial Sistólica (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isofluorano, pré-tratados ou não por atropina. <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.4. Pressão Arterial Média (PAM)

Na avaliação entre grupos dentro de cada momento, os valores médios de PAM foram superiores no GAtropina quando relacionados ao GSalina desde o M5 até o M65.

Quanto a avaliação entre momentos, no GSalina o M5 e o M20 apresentaram valores mais altos de PAM com relação ao M-15. No GAtropina no M5, M20, M35 e M50 a PAM foi superior ao momento basal (M-15) (Tabela 3, Figura 3).

**Tabela 3** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAM (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	84	82	115*	103*	95	87	84
	EPM	± 6	± 5	± 2	± 1	± 2	± 4	± 4
GAtropina	Média	84	84	171 <sup>#*</sup>	148 <sup>#*</sup>	135 <sup>#*</sup>	116 <sup>#*</sup>	103 <sup>#</sup>
	EPM	± 5	± 6	± 10	± 7	± 7	± 6	± 6

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

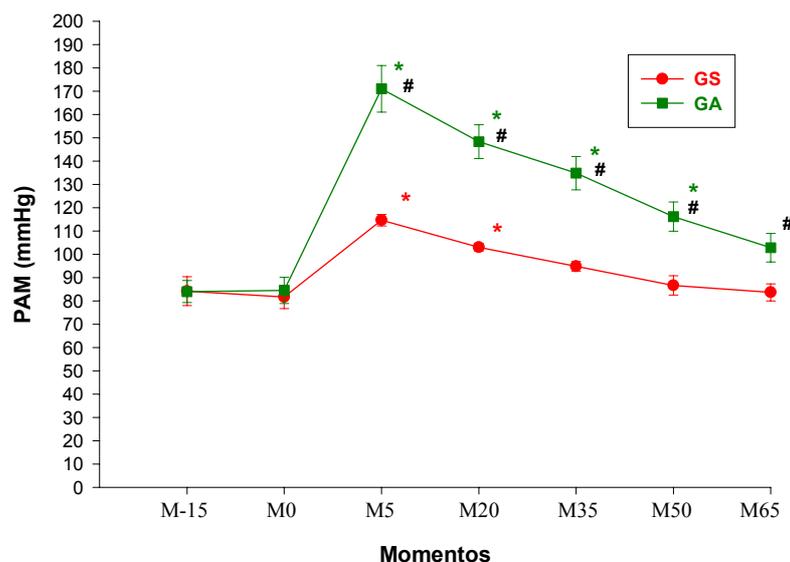


Figura 3 – Variação média de Pressão Arterial Média (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.5. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Observou-se valores médios superiores de PAD no GAtropina nos momentos M20, M35 e M50 em comparação aos valores médios encontrados nos mesmos momentos no GSalina.

Na avaliação entre momentos dentro do GSalina, encontrou-se valores superiores de PAD no M5 e M20 em relação ao momento basal (M-15). No GAtropina todos os momentos a partir da administração da clorpromazina e da dexmedetomidina, ou seja, os momentos M5, M20, M35, M50 e M65 apresentaram valores significativamente elevados em relação ao M-15 (Tabela 4, Figura 4).

**Tabela 4** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAD (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	70	68	103*	92*	81	73	70
	EPM	± 5	± 4	± 3	± 2	± 2	± 3	± 3
GAtropina	Média	71	67	138*	132**	120**	99**	88*
	EPM	± 4	± 5	± 15	± 7	± 7	± 9	± 10

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, # Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

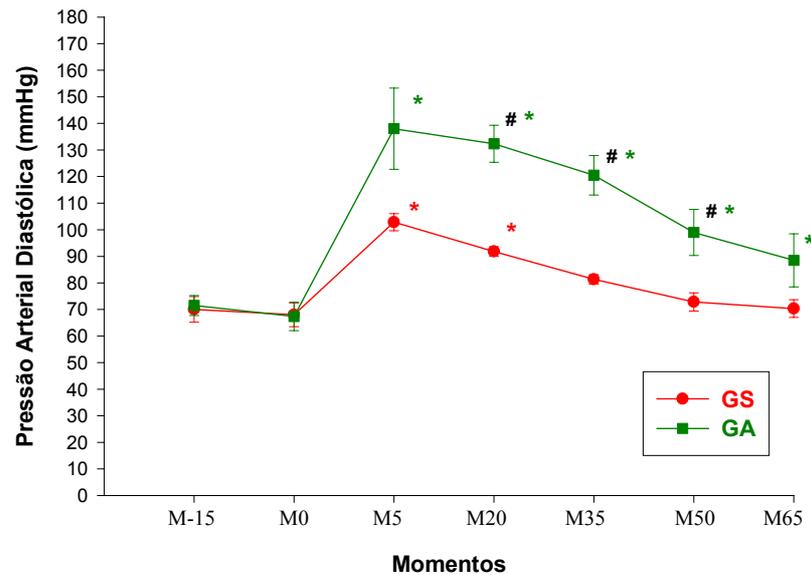


Figura 4 – Variação média de Pressão Arterial Diastólica (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. # Significativamente diferente de Gsalina (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.6. Pressão Venosa Central (PVC)

Os valores médios de PVC não diferiram significativamente entre GSalina e GAtropina, assim como não houve diferença significativa na avaliação entre momentos dentro do GAtropina. No GSalina, o M5 apresentou valor médio de PVC superior ao momento basal (M-15) (Tabela 5, Figura 5).

**Tabela 5** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PVC (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	10,3	8,5	14,8*	12,0	11,5	10,5	10,5
	EPM	± 1,3	± 0,6	± 0,8	± 0,6	± 0,9	± 0,9	± 0,9
GAtropina	Média	8,5	7,5	10,8	9,8	8,3	8,6	8,0
	EPM	± 0,6	± 1,3	± 2,0	± 0,8	± 1,0	± 0,9	± 1,4

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

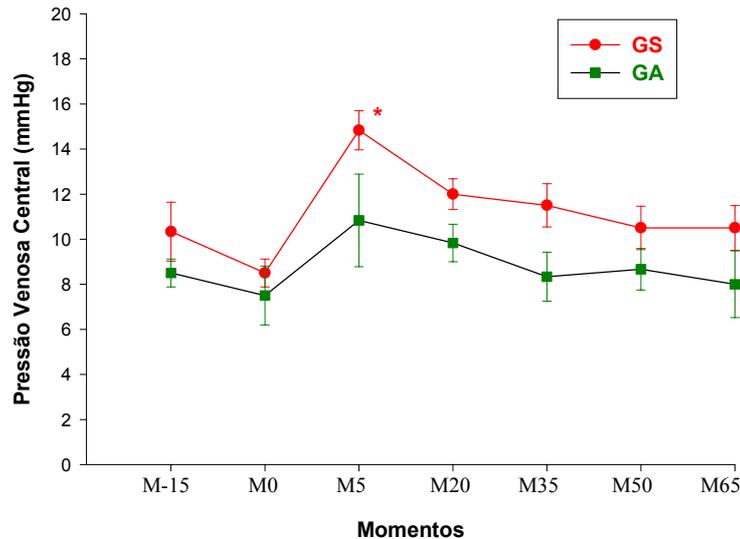


Figura 5 – Variação média de Pressão Venosa Central (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.7. Débito Cardíaco (DC)

Não houve diferença significativa nos valores médios de DC entre GSalina e GAtropina. Na avaliação entre momentos dentro do GSalina, no M5 houve redução significativa do DC em relação ao momento basal (M-15), assim como ocorreu entre os momentos dentro do GAtropina, onde se verificou redução de DC no M5 relacionada ao M-15 (Tabela 6, Figura 6).

**Tabela 6** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no DC (L/min) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	2,3	2,5	1,1*	1,3	1,7	1,8	2,0
	EPM	± 0,4	± 0,4	± 0,1	± 0,1	± 0,3	± 0,3	± 0,3
GAtropina	Média	2,3	2,7	1,2*	1,5	1,7	1,8	2,0
	EPM	± 0,3	± 0,4	± 0,1	± 0,1	± 0,1	± 0,1	± 0,2

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

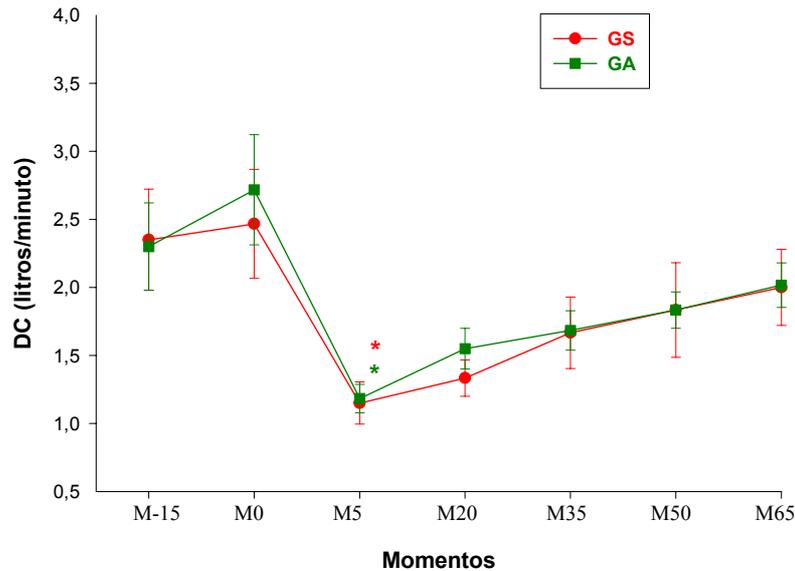


Figura 6 – Variação média do Débito Cardíaco (L/min), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.8. Índice Cardíaco (IC)

Entre GSalina e GAtropina não houve diferença significativa nos valores médios de IC. Entre momentos dentro do GSalina os valores médios de IC encontrados no M5 e M20 foram significativamente menores do que os valores de IC do momento basal (M-15), já dentro do GAtropina, os valores de M50 foram menores em relação ao M-15 (Tabela 7, Figura 7).

**Tabela 7** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no IC ( $L/min/m^2$ ) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	3,4	3,6	1,7*	1,9*	2,3	2,6	2,8
	<b>EPM</b>	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,2$	$\pm 0,1$	$\pm 0,2$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	3,5	4,2	1,8*	2,4	2,6	2,8	3,1
	<b>EPM</b>	$\pm 0,5$	$\pm 0,7$	$\pm 0,2$				

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

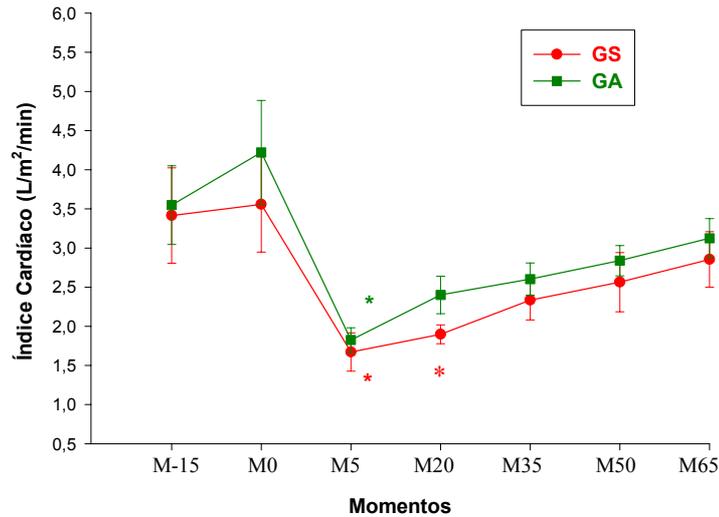


Figura 7 – Variação média de Índice Cardíaco ( $L/min/m^2$ ), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.9. Índice Sistólico (IS)

Os valores médios de IS não apresentaram diferença significativa entre os GSalina e GAtropina, da mesma forma que os valores médios de IS não foram diferentes significativamente entre os momentos dentro do GSalina. No GAtropina, os momentos a partir da administração da clorpromazina e dexmedetomidina, M5, M20 e M35, apresentaram valores de IS reduzidos em relação ao M-15 (Tabela 8, Figura 8).

**Tabela 8** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no IS ( $mL/batimento \times m^2$ ) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	34,6	37,6	32,0	30,2	33,7	35,8	37,0
	EPM	$\pm 3,8$	$\pm 4,5$	$\pm 7,7$	$\pm 2,8$	$\pm 3,7$	$\pm 5,0$	$\pm 3,2$
GAtropina	Média	35,4	39,5	16,9*	22,5*	26,3*	30,9	34,5
	EPM	$\pm 3,4$	$\pm 3,3$	$\pm 1,4$	$\pm 1,5$	$\pm 1,9$	$\pm 1,8$	$\pm 2,1$

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

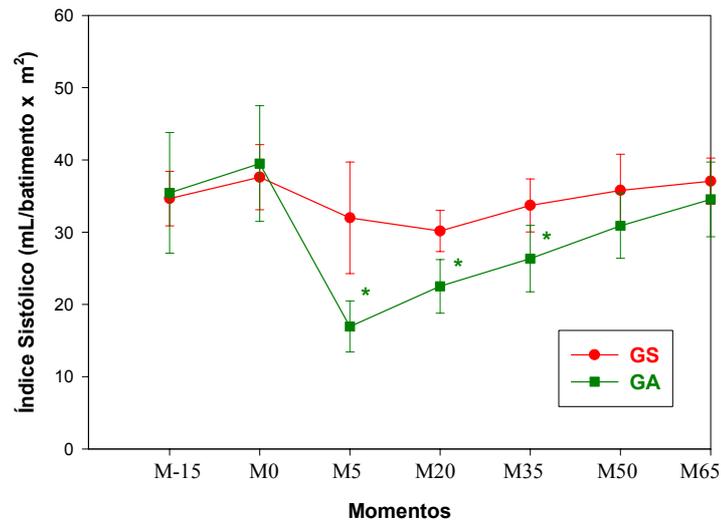


Figura 8 – Variação média de Índice Sistólico (mL/batimento $\times$ m<sup>2</sup>), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p\leq 0,05$ ])

#### 4.10. Pressão da Artéria Pulmonar (PAP)

Os valores médios de PAP não apresentaram diferença significativa entre os GSalina e GAtropina, assim como não foram diferentes significativamente entre os momentos dentro do GSalina. No GAtropina, o momento M5 apresentou valor de PAP significativamente aumentados em relação ao M-15 (Tabela 9, Figura 9).

**Tabela 9** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PAP (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	18,8	19,2	21,7	20,0	18,7	18,3	17,7
	EPM	± 1,8	± 1,7	± 1,2	± 0,9	± 0,9	± 0,9	± 0,8
GAtropina	Média	18,7	20,5	30,5*	25,0	22,8	18,8	18,7
	EPM	± 1,6	± 1,7	± 3,3	± 1,7	± 1,8	± 2,1	± 1,0

GSalina: Grupo Salina, GAtropina: Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p\leq 0,05$ ])

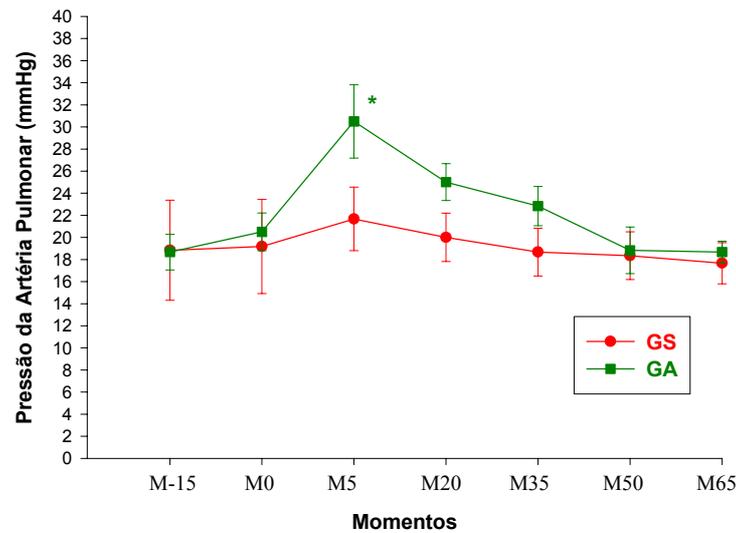


Figura 9 – Variação média de Pressão da Artéria Pulmonar (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.11. Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP)

Os valores médios de POAP não apresentaram diferença significativa entre os GSalina e GAtropina. Na avaliação entre momentos dentro do GSalina, os valores médios encontrados em M5 e M20 foram significativamente maiores do que os apresentados no momento basal (M-15), no GAtropina, o momento M5 apresentou valor aumentado em relação ao M-15 (Tabela 10, Figura 10).

**Tabela 10** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na POAP (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	11,5	13,2	18,8*	15,7*	13,7	13,3	12,5
	<b>EPM</b>	± 1,1	± 1,4	± 0,9	± 0,7	± 0,6	± 0,7	± 0,9
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	12,7	13,0	27,7*	19,5	17,2	15,7	12,8
	<b>EPM</b>	± 1,4	± 1,3	± 3,2	± 1,4	± 1,3	± 1,1	± 0,9

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

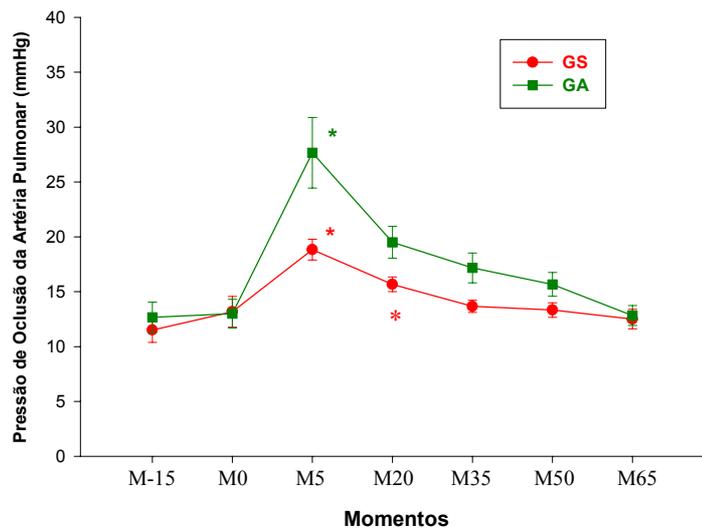


Figura 10 – Variação média de Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (mmHg), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.12. Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE)

Os valores médios de ITVE não apresentaram diferença significativa entre os tempos dentro dos grupos do estudo. Na avaliação entre grupos, o M20 do GAtropina apresentou-se superior ao mesmo momento do GSalina (Tabela 11, Figura 11).

**Tabela 11** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no ITVE ( $\text{kgxm/minxm}^2$ ) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	3,8	3,8	2,5	2,5	2,9	2,9	3,1
	Erro	$\pm 0,8$	$\pm 0,7$	$\pm 0,3$	$\pm 0,2$	$\pm 0,3$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$
GAtropina	Média	3,9	4,5	4,1	4,7 <sup>#</sup>	4,6	4,3	4,2
	Erro	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$

**GSalina:** Grupo Salina. **GAtropina:** Grupo Atropina. <sup>#</sup> Significativamente diferente de Gsalina (T pareado [ $p \leq 0,05$ ])

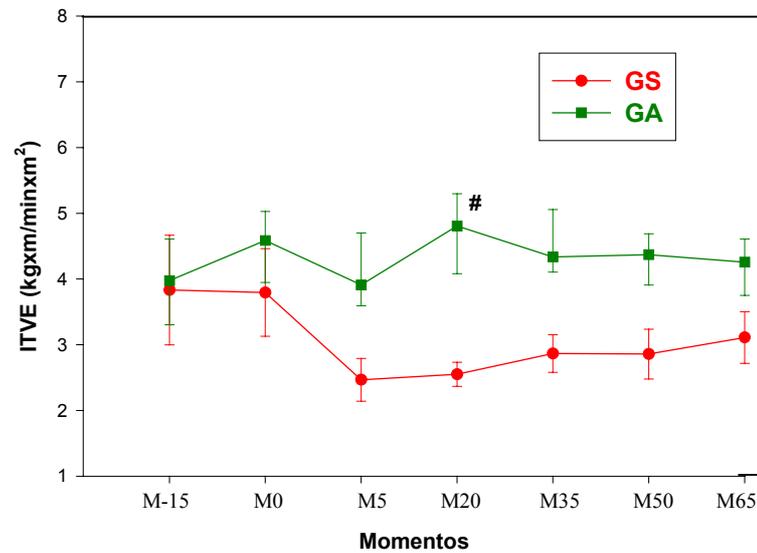


Figura 11 – Variação média do Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo ( $\text{kg} \times \text{m}/\text{min} \times \text{m}^2$ ), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. # Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ])

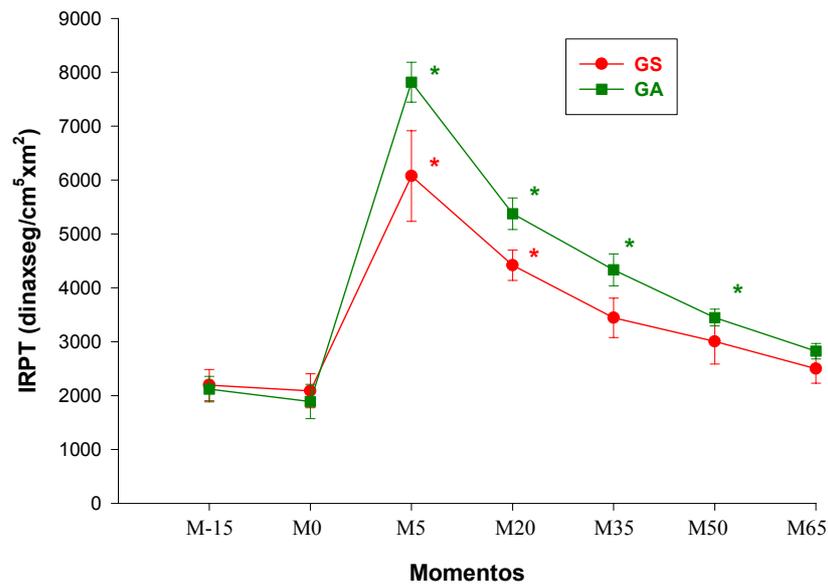
#### 4.13. Índice da Resistência Periférica Total (IRPT)

Não houve diferença significativa entre o GSalina e GAtropina em nenhum dos momentos do estudo. Na avaliação entre os momentos do GSalina, os valores médios de IRPT no M5 e M20 foram significativamente maiores do que os valores apresentados no momento basal (M-15), já entre os momentos do GAtropina os valores demonstrados em M5, M20, M35 e M50 apresentaram-se superiores aos valores de IRPT de M-15 (Tabela 12, Figura 12).

**Tabela 12** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no IRPT ( $\text{dinaxseg/cm}^5\text{xm}^2$ ) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	2195	2088	6076*	4419*	3444	3004	2498
	<b>EPM</b>	± 291	± 315	± 841	± 281	± 367	± 418	± 268
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	2120	1889	7816*	5376*	4333*	3447*	2823
	<b>EPM</b>	± 237	± 317	± 369	± 293	± 297	± 156	± 144

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])



**Figura 12** – Variação média do Índice de Resistência Periférica Total ( $\text{dina x seg/cm}^5 \text{x m}^2$ ), em cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano, pré-tratados ou não por atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.14. Freqüência Respiratória ( $f$ )

Não houve diferenças significativas entre GSalina e GAtropina dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo. Os valores médios de  $f$  foram mantidos em 12 movimentos/minuto durante o estudo.

#### 4.15. Volume Corrente (VC) e Volume Minuto (VM)

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo (Tabela 13 e 14).

**Tabela 13** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no VC (mL) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	253	268	270	277	275	265	263
	EPM	± 42	± 41	± 27	± 32	± 31	± 38	± 37
GAtropina	Média	290	265	271	239	260	267	247
	EPM	± 51	± 58	± 52	± 25	± 43	± 38	± 51

**GSalina:** Grupo Salina. **GAtropina:** Grupo Atropina.

**Tabela 14** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no VM (L/min) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	3,1	3,6	3,2	3,1	3,7	3,8	3,6
	<b>EPM</b>	± 0,3	± 0,2	± 0,2	± 0,2	± 0,3	± 0,3	± 0,1
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	3,3	3,1	3,2	2,6	2,6	3,2	3,2
	<b>PM</b>	± 0,6	± 0,6	± 0,6	± 0,2	± 0,2	± 0,6	± 0,6

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina.

#### 4.16. Fração Inspirada de Oxigênio (FiO<sub>2</sub>)

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo (Tabela 15).

**Tabela 15** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na FiO<sub>2</sub> de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	53	55	52	52	53	53	46
	<b>EPM</b>	± 2	± 2	± 3	± 3	± 3	± 3	± 4
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	54	59	56	60	57	57	57
	<b>EPM</b>	± 4	± 3	± 4	± 5	± 4	± 4	± 4

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina.

#### 4.17. Concentração de CO<sub>2</sub> no final da expiração (ETCO<sub>2</sub>)

Não houve diferença significativa entre os grupos dentro de cada momento, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo (Tabela 16).

**Tabela 16** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na ETCO<sub>2</sub> (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	35,8	35,7	35,7	37,2	38,0	36,8	38,7
	EPM	± 1,0	± 1,0	± 1,0	± 1,1	± 0,4	± 0,7	± 1,4
GAtropina	Média	34,5	35,3	34,3	35,2	35,2	34,7	35,2
	EPM	± 2,5	± 1,5	± 1,6	± 2,0	± 2,3	± 2,2	± 2,3

GSalina: Grupo Salina, GAtropina: Grupo Atropina.

#### 4.18. Temperatura Corporal (T)

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo. A temperatura corporal dos animais foi mantida em média em 37°C durante todo período do estudo.

#### 4.19. Potencial de Hidrogênio (pH)

Os valores médios de pH no M35 foram maiores em GAtropina em comparação ao mesmo momento em GSalina. Entre momentos dentro dos grupos não se observou diferença significativa (Tabela 17).

**Tabela 17** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no pH arterial de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	7,42	7,39	7,38	7,37	7,37	7,39	7,37
	<b>EPM</b>	± 0,03	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	7,39	7,40	7,40	7,40	7,41 <sup>#</sup>	7,41	7,41
	<b>EPM</b>	± 0,03	± 0,01	± 0,01	± 0,004	± 0,008	± 0,008	± 0,01

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [p≤0,05])

#### 4.20. Sódio Arterial (Na)

Na avaliação entre grupos, o momento M20 do GSalina apresentou valores menores do que os apresentados pelo mesmo momento de GAtropina. Entre momentos dentro do GSalina o M20 apresentou valores médios de Na significativamente reduzidos em relação a M-15, dentro do GAtropina não houve diferença significativa entre momentos (Tabela 18).

**Tabela 18** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no Na arterial (mmol/L) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	141,7	140,5	140,3	136,0*	142,7	139,5	140,5
	<b>EPM</b>	± 1,4	± 1,6	± 1,1	± 0,7	± 1,3	± 1,3	± 0,9
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	146,7	141,2	141,7	140,7 <sup>#</sup>	139,2	139,8	139,8
	<b>EPM</b>	± 2,6	± 2,1	± 1,9	± 1,0	± 1,5	± 1,5	± 1,4

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina, <sup>#</sup> Significativamente diferente de GSalina, (T pareado [ $p \leq 0,05$ ]) \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.21. Bicarbonato Arterial ( $\text{HCO}_3$ )

Não houve diferença significativa entre GSalina e GAtropina em nenhum dos momentos do estudo, assim como entre os momentos dentro do GSalina, já entre os momentos dentro do GAtropina, houve aumento nos valores médios de  $\text{HCO}_3$  nos momentos M35, M50 e M65 em relação ao momento basal (M-15) (Tabela 19).

**Tabela 19** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no  $\text{HCO}_3$  (mmol/L) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
<b>GSalina</b>	<b>Média</b>	21,5	23,0	21,2	21,9	21,1	21,8	22,1
	<b>EPM</b>	± 0,6	± 1,4	± 0,5	± 0,6	± 0,5	± 0,7	± 0,7
<b>GAtropina</b>	<b>Média</b>	20,3	22,0	21,5	22,2	23,0*	23,1*	23,0*
	<b>EPM</b>	± 1,0	± 0,3	± 0,5	± 0,3	± 0,4	± 0,3	± 0,3

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.22. Déficit de Base (DB)

Não houve diferença significativa entre GSalina e GAtropina em nenhum dos momentos do estudo, de mesma forma entre os momentos dentro do GSalina. Entre os momentos dentro do GAtropina, houve redução nos valores médios de DB nos momentos M35, M50 e M65 em relação ao momento basal (M-15) (Tabela 20).

**Tabela 20** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina no DB (mmol/L) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	-3,6	-3,4	-3,9	-3,2	-4,1	-3,4	-3,2
	EPM	± 0,7	± 1,0	± 0,6	± 0,7	± 0,6	± 0,7	± 0,6
GAtropina	Média	-5,1	-3,0	-3,6	-2,8	-1,9*	-1,6*	-1,9*
	EPM	± 1,3	± 0,4	± 0,6	± 0,4	± 0,5	± 0,4	± 0,4

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina. \* Difere de M-15, (Teste de Student Newman Keuls [ $p \leq 0,05$ ])

#### 4.23. Hemoglobina Arterial (Hb)

Não houve diferença significativa entre GSalina e GAtropina em nenhum dos momentos do estudo, assim como na avaliação entre momentos dentro de cada grupo GSalina e GAtropina. Os valores médios de Hb (g/dl) observados no estudo encontram-se dentro dos valores de referência para espécie.

#### 4.24. Potássio Arterial (K)

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos dentro de cada momento, bem como, entre os momentos dentro de cada grupo. Sendo que os valores verificados no estudo encontram-se dentro dos valores de referência para a espécie canina.

#### 4.25. Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO<sub>2</sub>)

Não foram observadas diferenças significativas entre GSalina e GAtropina dentro de cada momento, assim como, entre os momentos dentro de cada grupo (Tabela 21).

**Tabela 21** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PaO<sub>2</sub> (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	<b>Média</b>	357	366	370	367	361	338	321
	<b>EPM</b>	± 67	± 72	± 70	± 70	± 68	± 63	± 76
GAtropina	<b>Média</b>	338	379	370	372	380	319	353
	<b>EPM</b>	± 67	± 75	± 76	± 76	± 79	± 88	± 72

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina.

#### 4.26. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO<sub>2</sub>)

Não houve diferenças significativas entre GSalina e GAtropina dentro de cada momento, nem entre os momentos dentro de cada grupo (Tabela 22).

**Tabela 22** – Efeitos da administração de clorpromazina e dexmedetomidina na PaCO<sub>2</sub> (mmHg) de cães pré-tratados ou não por atropina e submetidos a anestesia com isoflurano sob ventilação mecânica, representação de médias e erros padrão da média (EPM), em cada momento da avaliação.

Grupos		M-15	M0	M5	M20	M35	M50	M65
GSalina	Média	35,9	36,2	35,5	37,9	36,8	36,3	38,7
	EPM	± 1,1	± 0,9	± 1,0	± 1,5	± 1,4	± 1,5	± 1,3
GAtropina	Média	32,6	34,9	33,8	34,7	35,8	35,8	36,1
	EPM	± 1,9	± 1,2	± 1,0	± 0,9	± 1,7	± 1,5	± 1,8

**GSalina:** Grupo Salina, **GAtropina:** Grupo Atropina.

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com a intenção de avaliar os efeitos hemodinâmicos, hemogasométricos e cardiovasculares da pré-medicação com atropina em cães tratados com clorpromazina e dexmedetomidina sob anestesia geral com isoflurano. Em anestesiologia costuma-se empregar técnicas multimodais e associações de fármacos de classes farmacológicas diferentes, com intuito de obter efeitos positivos e favoráveis a um procedimento seguro para o paciente.

Para atingir tal objetivo, empregou-se anestesia inalatória com isoflurano, indução através de máscara facial para o período de instrumentação dos animais conforme descrito por Sinclair et al., (2002). Embora alguns animais tenham apresentado leve excitação no momento da indução, fato comum quando se emprega indução através de máscara em animais não sedados, o tempo de indução com isoflurano foi considerado rápido, o que está de acordo com citação de Oliva (2002b). Após intubação orotraqueal, os animais foram preparados para o início do “tempo experimental”, através de canulação percutânea da artéria tibial dorsal, também empregada por Valverde et al. (1991) para mensuração direta da pressão arterial, além da introdução do cateter de Swan-Ganz, de forma asséptica, através da veia jugular, para medida de DC pelo método de termodiluição (VALVERDE et al., 1991; SINCLAIR et al., 2002; VILLELA, NASCIMENTO JÚNIOR, CARVALHO; 2003). O método de termodiluição, embora invasivo, é considerado o *gold standard* entre os diferentes métodos de determinação de DC, sendo considerado o meio mais preciso para avaliação deste parâmetro

(LAGE, 1996). Neste estudo os animais foram submetidos a ventilação mecânica durante o período experimental, com intenção de eliminar variáveis possivelmente influenciadas pela irregularidade da ventilação espontânea, a ventilação mecânica produz alterações na pressão intratorácica e tomou-se o cuidado de determinar o DC sempre no final da expiração, pois este, de acordo com Cintra (1996), é o momento em que ocorre menor oscilação na pressão intratorácica, durante o ciclo inspiratório do ventilador com pressão positiva, ocorre aumento da pressão intratorácica, elevando a PAP, a PVC e a POAP.

Após o período de instrumentação dos animais, a concentração do isoflurano foi ajustada para 1 CAM, os animais passaram a ser ventilados mecanicamente e deu-se início ao período de estabilização hemodinâmica de 30 minutos conforme Valverde et al. (1991); Pagel et al. (1991); Villela, Nascimento Júnior e Carvalho (2003), quando iniciou-se o período experimental.

Os cães utilizados neste experimento foram submetidos aos dois tratamentos, obedecendo-se tempo de intervalo, entre tratamentos, de no mínimo 7 dias, concordando com Ko, Fox e Mandsager (2001) que utilizaram seus animais em diferentes tratamentos com intervalo de 7 dias, já Valverde et al (1991) submeteu seus cães a novos tratamentos depois de 10 dias de intervalo, e Sinclair et al (2002) empregou tempo de intervalo de 5 dias entre tratamentos.

Todos os parâmetros hemodinâmicos, medidas de fluxo e volume, foram normalizados para área de superfície corporal dos animais, com intenção para padronizar medidas de pacientes de diferentes alturas e pesos, conforme recomenda Shoemaker (1996). Antes do início do estudo, foi realizada calibração de todos os transdutores de pressão com manômetro de coluna de mercúrio, tendo como nível zero a linha do esterno do animal.

Através dos resultados deste estudo, pode-se realizar importantes considerações a respeito dos protocolos propostos, com a associação entre clorpromazina e dexmedetomidina em cães anestesiados com isoflurano e pré-tratados por atropina ou cloreto de sódio a 0,9%.

Com relação a frequência cardíaca, a redução dos valores médios, no GSalina, a partir dos 5 minutos após administração de clorpromazina e dexmedetomidina pela via IV (M5) até o M50 em comparação ao GAtropina, da mesma forma que houve redução no M5 em relação ao momento basal (M-15) no GSalina, é facilmente explicada pela ausência do pré-tratamento com atropina, que sabidamente previne bradicardias, por seu efeito parassimpático, diminuindo a ação do vago sobre o coração, produzindo acréscimo na FC (OLIVA, 2002a), diversos autores, entre eles Alibhai et al. (1996), relataram que a atropina possui a capacidade de neutralizar a bradicardia produzida por outros fármacos como os alfa 2 agonistas. A via intramuscular e a administração preemptiva do anticolinérgico aqui utilizadas, minimizaram a bradicardia comumente produzida pelos fármacos empregados neste estudo, em especial a dexmedetomidina, sendo que a forma de administração da atropina concorda com Short (1991), que determinou como sendo o pré-tratamento, o mais efetivo meio para prevenção de bradicardia. Não foi observada ocorrência de bradiarritmias, embora não se tenha avaliado o traçado eletrocardiográfico na forma gráfica e sim através do traçado visual do monitor, que, segundo Short (1991), podem ser observadas quando se emprega concomitantemente atropina, via intravenosa, e outros fármacos, esta ausência de arritmias deve-se, também, relacionar-se ao efeito antiarrítmico apresentado pela clorpromazina (BALDESSARINI, 1996). Hatschbach et al (2003) recomendam, baseados em seus estudos, para uma boa contenção farmacológica em cães, o uso de dexmedetomidina (3µg/kg IV) com pré-tratamento de atropina, devido a ausência de bradiarritmias observada com a associação, mesmo motivo pelo qual, Beier et al (2003), concluíram que o emprego da associação é isento de alterações cardiovasculares, bradicardia e bloqueio átrio-ventricular,

provocadas pela administração de dexmedetomidina de forma isolada, porém, nos dois estudos não foram avaliados parâmetros hemodinâmicos importantes (DC, PAM, PAP e PVC) para avaliação da associação proposta. Chaves et al (2003) utilizaram dose inicial de infusão contínua de dexmedetomidina (1µg/kg) durante 10 minutos precedida de atropina, o que, segundo os autores, possivelmente explica a ausência de bradicardia reflexa, assim como da falta de aumento em PAS e PAD observadas no estudo.

A clorpromazina, embora apresente como característica a depressão nos centros cardiovasculares (BALDESSARINI, 1996), geralmente, por seu efeito isolado, desenvolve taquicardia reflexa em resposta a hipotensão produzida por bloqueio alfa-adrenérgico e também por efeito central (SASADA e SMITH, 1997; SPINOSA e GÓRNIK, 1999).

Segundo Paddleford (2001), a redução da FC não é característica do isoflurano, podendo haver, inclusive, pequeno acréscimo neste parâmetro, porém quando empregado em concentrações acima de 2 CAM promove, por ser agente depressor do SNC, depressão cardiovascular significativa. Como os cães desse estudo foram submetidos, em todo período experimental, a anestesia com 1 CAM do agente inalatório, este não parece ter efeito significativo sobre a FC, embora Pagel et al. (1998a) tenha observado acréscimo de FC em cães anestesiados com 1 CAM de isoflurano. O efeito depressor cardíaco, da associação de fármacos proposta, em especial o alfa<sub>2</sub> agonista, demonstrou-se inferior ao tempo total do estudo, visto que no último momento do estudo (M65) não houve diferença significativa relacionada ao momento basal nos dois grupos do estudo, embora o valor registrado no M65 do GSalina ainda fosse inferior ao encontrado no mesmo momento do GAtropina.

Quanto as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, ficou evidente um acréscimo considerável depois da administração de clorpromazina e dexmedetomidina (M5) no GAtropina, que permaneceu por tempo bastante superior ao observado no GSalina. No GSalina, apenas M5 e M20 apresentaram valores superiores aos observados no momento

basal. Conforme o observado, o pré-tratamento com atropina, embora previna a bradicardia, exacerbou a hipertensão ocasionada pela dexmedetomidina, efeito já constatado por Bloor et al. (1992b), Alibhai et al (1996) e Ko, Fox e Mandsager (2001). A clorpromazina, induz a hipotensão por bloqueio alfa-adrenérgico periférico (SPINOSA e GÓRNIAK, 1999), e de acordo com Baldessarini (1996), por deprimir os reflexos vasomotores mediados pelo hipotálamo ou tronco cerebral produz queda da pressão arterial mediada centralmente. Porém a associação da clorpromazina com a dexmedetomidina, não contrabalanceou o efeito hipertensor da dexmedetomidina, visto que ocorreu elevação na pressão arterial nos dois grupos do estudo, após sua administração, embora possa ter impedido de maneira parcial um aumento ainda maior de pressão arterial, em especial no grupo não pré-tratado com atropina.

O efeito da dexmedetomidina sobre a pressão arterial seria bifásico, ou seja, haveria hipertensão inicial com posterior hipotensão (MAZE e TRANQUILLI, 1991), o aumento da pressão arterial seria atribuído ao efeito direto da estimulação alfa<sub>2</sub> adrenoceptora sobre a musculatura lisa vascular, a diminuição da pressão arterial ocorreria, provavelmente devido a inibição no fluxo simpático que se sobrepõe ao efeito direto da dexmedetomidina sobre a vasculatura (HALL et al, 2000), no presente estudo ocorreu hipertensão aguda logo após administração da dexmedetomidina, que permaneceu por todo o período de avaliação. Kitahara et al (2002), empregando dexmedetomidina (10µg/kg IM) em cães, não observaram alterações significativas na pressão arterial dos animais em nenhum dos momentos do seu estudo, este fato foi explicado pelos autores como consequência dos efeitos centrais e periféricos do fármaco, centralmente os receptores agonistas alfa<sub>2</sub> induziriam hipotensão e periféricamente causariam vasoconstrição, sendo assim, na dependência da dose os efeitos periféricos podem estabilizar os efeitos centrais. Segundo Alibhai et al (1996), o efeito hipertensivo dos alfa<sub>2</sub> agonistas pode ser, normalmente, limitado pela diminuição da FC

comumente ocasionada por estes agentes, este fato pode apresentar relação com a menor e menos duradoura hipertensão encontrada no GSalina.

O isofluorano, apesar de sua propriedade vasodilatadora dose-dependente (GELMAN, FOWLER e SMITH, 1984; KERSTEN et al, 1993; PADDLEFORD, 2001), na concentração aqui empregada não foi capaz de combater os efeitos da dexmedetomidina, segundo Hasuo et al (1998), a diminuição de PAM provocada pelo sevofluorano em cães foi significativamente atenuada pelo pré-tratamento com dexmedetomidina (1µg/kg IV).

O aumento da PVC observado depois da administração de clorpromazina e dexmedetomidina (M5) no GSalina, demonstra que estes fármacos aumentam a pré-carga cardíaca, aumentando o retorno venoso, sobrecarregando, assim, o coração direito. Alterações significativas de PVC não foram observadas no GAtropina, sugerindo que o pré-tratamento com atropina minimize os efeitos desses fármacos sobre a pré-carga cardíaca. Fato este, possivelmente associado ao efeito da atropina sobre a FC, que no GAtropina manteve-se superior ao GSalina, ou seja, esta elevação de FC no GAtropina conseguiu contrabalancear o aumento do retorno venoso ocorrido em função da administração de clorpromazina e dexmedetomidina, não permitindo aumento significativo da PVC. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado por Sinclair et al (2002), onde se empregou romifidina em cães pré-tratados ou não por glicopirrolato, aumento geral de PVC foi observado em todos os grupos, houve tendência do acréscimo de PVC ser menor nos grupos que não receberam glicopirrolato e que receberam doses menores de romifidina em comparação ao grupo submetido a dose elevada do alfa<sub>2</sub> agonista. O glicopirrolato contrabalanceou o aumento da PVC em resposta a romifidina, mesmo quando esta foi utilizada em doses elevadas, possivelmente devido ao acréscimo de DC observado nesse estudo. Um aumento na PVC a partir do M5 poderia também estar associado com a redução da capacidade venosa, mediada pelo efeito vasoconstritor dos alfa<sub>2</sub>-agonistas, reduzido DC, ou a um aumento no volume

sangüíneo, secundário a contração esplênica (HUBBELL e MUIR, 1982; JACOBSON et al, 1994). Conforme Bloor et al (1992b), Sinclair et al (2002) e Kitahara et al (2002) os fármacos alfa<sub>2</sub> agonistas apresentam como característica em cães, entre outras, o aumento da PVC e do IRPT. Pagel et al (1998b) observaram aumento de PVC, FC e PAP, após indução e intubação anestésica, em pacientes anestesiados com isoflurano e submetidos a toracotomia com ressecção pulmonar, baseado nesse estudo, acredita-se que as alterações provocadas pelo isoflurano apresentem caráter dose-dependente, não devendo ter influenciado nos valores de PVC encontrados no presente estudo.

Com relação a redução do DC ocorrida nos dois grupos estudados, logo após a administração de clorpromazina e demedetomidina (M5) em relação ao momento basal, sabe-se, segundo Weitz et al (1991), Bloor et al (1992b) e Kitahara et al (2002), que a queda de DC, assim como do IC, são características dos alfa<sub>2</sub> agonistas, e, conforme Murrell e Hellebrekers (2005), diversos mecanismos tem sido sugeridos para este efeito, incluindo efeito depressor direto sobre o miocárdio, disfunção miocárdial como resultado de aumento na pós-carga e hipóxia do miocárdio com vasoconstrição coronária. Zornow et al (1990) encontraram redução de 57% no DC em cães submetidos a anestesia com dexmedetomidina (10µg/kg) e isoflurano, no presente estudo, houve decréscimo de 51,1% no DC do M5 em relação ao M-15 no GSalina e de 48,7% no GAtropina, sendo que os valores de DC se mantiveram a baixo do valor basal por todo período de avaliação, embora tenha havido acréscimo gradual até próximo do valor basal no M65 de ambos os grupos. O grupo pré-tratado por atropina, não apresentou diferença significativa com relação aos valores de DC em comparação ao grupo que não recebeu o anticolinérgico, embora em estudo com cães pré-tratados com glicopirrolato e anestesiados com dexmedetomidina e isoflurano, o glicopirrolato tenha amenizado a redução de DC observada (BLOOR et al., 1992b). Bloor et al (1992a) administrando dexmedetomidina via IV em voluntários (infusão em 2 minutos),

observaram redução de 41% no DC com a dose de 2µg/kg. No presente experimento a administração IV dos anestésicos foi padronizada para o tempo de um minuto para cada fármaco, a literatura consultada relata que administração via IV rápida proporciona aumento inicial da pressão arterial com redução reflexa da FC (DYCK et al. 1993), podendo esta redução de FC interferir nos valores de DC, visto que o DC é obtido pela relação direta da FC e VS.

De acordo com Headley (s.d), redução de FC pode provocar acréscimo inicial de DC, porém devido ao alto volume geralmente ocorre depressão do miocárdio, pois o músculo não consegue contrair o suficiente para ejetar este volume maior, resultando em redução de DC. Porém a redução de FC observada no estudo, mais evidente e duradoura no GSalina, não parece ter influenciado grandemente o DC, visto que a queda de DC foi semelhante nos dois grupos e a bradicardia foi mais evidente no GSalina. Sendo o DC resultante da FC multiplicada pelo volume de ejeção sistólico, seu valor absoluto é influenciado por outros parâmetros hemodinâmicos, como a pré-carga, a pós-carga, o ritmo, a condução elétrica intramiocárdica, a sinergia da contração e a contratilidade miocárdica (MUCHADA, 1996).

O isoflurano, em concentrações clínicas, até 2 CAM, não promove redução significativa do DC, podendo ocasionar, inclusive, elevação da FC em até 20%, que colabora na manutenção do DC (PADDLEFORD, 2001; FANTONI, 2002), embora Cutfield et al (1988) e Pagel et al (1991) tenham observado queda no DC com 1,5 CAM de isoflurano e Pagel et al (1998a) tenham obtido diminuição de DC empregando 1 CAM de isoflurano em cães, assim sendo, acredita-se que a redução do DC, observada no presente experimento, esteja relacionada a uma ação do alfa<sub>2</sub> agonista. Kersten et al (1993) observaram, em cães pré-tratados com 30µg/kg de dexmedetomidina via oral e anestesiados com isoflurano, melhor manutenção do DC secundária a ação vasodilatadora periférica apresentada pelo agente inalatório, o mesmo foi observado por Moraes et al (2003).

Através do ajuste dos valores de DC para área de superfície corporal dos animais, obtém-se o IC, que apresentou-se diminuído nos momentos posteriores a administração de clorpromazina e dexmedetomidina (M5 e M20) no GSalina, assim como no M5 (5 minutos após administração de clorpromazina e dexmedetomidina) no GAtropina, estando nestes momentos em níveis inferiores aos considerados normais para a espécie. A dexmedetomidina promove redução do IC, assim como do DC, fármacos anticolinérgicos, administrados preemptivamente a dexmedetomidina minimizam a redução de DC (BLOOR et al., 1992b), que apresenta relação direta com o IC. Doses reduzidas de clorpromazina não parecem produzir depressão cardiovascular importante, embora haja diminuição da RVS e incremento no fluxo sanguíneo coronariano (SASADA e SMITH, 1997), ainda, de acordo com Fantoni (2002), o isofluorano promove queda do IC apenas com concentrações acima de 1,8%. Sendo assim, a redução do IC, estaria relacionada, em maior escala ao efeito do alfa<sub>2</sub> agonista, visto que a dexmedetomidina reduz o IC de forma dose-dependente, por reduzir a FC, aumentar a pós-carga ou, ainda, comprometer a contratilidade miocárdica por diminuir o fluxo coronariano (VILLELA, NASCIMENTO JÚNIOR e CARVALHO, 2003).

De forma semelhante ao IC, ajustando-se os valores de VS para a área de superfície corporal dos animais, determina-se o IS, que apresentou-se diminuído no M5, M20 e M35 em relação ao momento basal no GAtropina, sem ter se identificado diferenças estatisticamente significativas entre os momentos no GSalina ou entre os dois grupos do estudo. Os valores médios de IS, no GAtropina, a partir do momento de administração de clorpromazina e da dexmedetomidina, mantiveram-se abaixo dos valores de referência para o parâmetro (30-50 mL/bat x m<sup>2</sup>), tendo demonstrado acréscimo gradual até o M50, quando retomaram a normalidade.

Considerando-se que para determinação do VS, os valores de DC e FC estão envolvidos, e que o DC foi significativamente diminuído em ambos os grupos do estudo,

principalmente em M5, e o pré-tratamento com atropina preveniu a queda exacerbada de FC observada no GSalina, tendo portanto, o GAtropina apresentado valores superiores de FC em comparação com o GSalina, pode-se afirmar que houve queda no IS, no GAtropina, em função da ação da atropina sobre a clorpromazina e principalmente sobre a dexmedetomidina, que sabidamente proporciona redução da FC e do DC. Sendo assim, o pré-tratamento dos cães com atropina não parece ter sido benéfico devido a redução de IS constatada, evidenciando uma pior estabilidade hemodinâmica com o emprego preemptivo de atropina. Villela, Nascimento Júnior e Carvalho (2003) empregando dexmedetomidina, por infusão contínua, em cães anestesiados com isoflurano não obtiveram alterações nos valores de IS, confirmando a estabilidade hemodinâmica observada com dexmedetomidina. Magalhães et al (2004) também observaram estabilidade hemodinâmica com dexmedetomidina (0,5µg.kg.h) associada a anestesia com sevoflurano, além de ter ocorrido importante redução da fração expirada do agente inalatório.

A mensuração dos parâmetros PAP e POAP são empregadas na monitoração hemodinâmica em representação da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e da pressão do átrio esquerdo respectivamente (HEADLEY, s.d), com avaliação da pré-carga e da função do coração esquerdo.

No GAtropina, os valores médios de PAP apresentaram-se bastante aumentados no M5 (30,5) em relação ao momento basal do estudo (M-15 = 18,7), da mesma forma que nos valores de POAP (M5 = 27,7 e M-15 = 12,7). Já no GSalina, os valores de POAP foram aumentados no M5 (18,8) e M20 (15,7) em comparação ao M-15 (11,5), e alterações de PAP não foram observadas neste grupo. Estes resultados demonstram a interferência da atropina sobre o maior aumento nos valores médios de PAP e POAP logo após a administração IV de clorpromazina e dexmedetomidina, lembrando que, embora não diferente estatisticamente, os valores de PAP e POAP mantiveram-se elevados até próximo do M50 em GAtropina,

possivelmente pela interferência na FC e pelo maior trabalho cardíaco provocado pela atropina em contrapartida aos efeitos depressores dos demais fármacos administrados. Estes resultados concordam com Sinclair et al (2002), que encontraram tendência de aumento na PAP e POAP em todos os grupos de seu estudo, porém os grupos pré-tratados por glicopirrolato apresentaram tendência de maiores acréscimos de POAP. Este acréscimo de POAP demonstrou ser induzido pelo  $\alpha_2$  agonista, primariamente devido ao incremento da RVS. As médias do momento basal (M-15) de PAP e POAP presentes neste estudo encontravam-se aumentadas em ambos os grupos, devido aos valores médios de dois animais em especial, os quais apresentavam temperamento agitado, o que possivelmente influenciou nos valores deste parâmetro. Bloor et al., (1992b), administrando  $20\mu\text{g}/\text{kg}$  IV de dexmedetomidina em cães, observaram aumento da RVS e da pressão do ventrículo esquerdo no final da diástole. A função ventricular esquerda pode ter sido mais prejudicada nos animais que receberam glicopirrolato, visto que o glicopirrolato promove acréscimo na FC, que provavelmente interfere na demanda do oxigênio pelo miocárdio.

Em estudos de Villela, Nascimento Júnior e Carvalho (2003), ocorreu acréscimo nos valores de PAP apenas no grupo controle, onde não se empregou dexmedetomidina como coadjuvante da anestesia com isoflurano, esse resultado foi explicado pelo aumento da FC observada neste grupo, já os valores de POAP não apresentaram diferença significativa entre os grupos ou entre tempos. Kitahara et al (2002), observaram aumento em POAP, PVC e IRVS após administração de  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  de dexmedetomidina IM em cães. Pagel et al (1998b) observaram aumento de PAP, após indução e intubação anestésica, em pacientes anestesiados com isoflurano e submetidos a toracotomia com ressecção pulmonar, assim como houve aumento da POAP após intubação. Hartman et al (1992) observaram que isoflurano (1,28%) em cães, promove aumento da FC e da pressão ventricular esquerda no final da diástole, além de redução na PAM e pressão ventricular esquerda sistólica. Moraes et al (2003) observaram

em animais anestesiados com isofluorano (1,3 CAM), aumento de FC, PAM, DC, PAP e POAP. Desta forma, acredita-se que o isofluorano empregado neste estudo possa estar associado aos efeitos dos demais fármacos, em relação ao aumento de PAP e POAP observados.

Quanto aos valores médios do ITVE, não houve diferença significativa entre os tempos do estudo dentro de cada um dos grupos estudados em relação aos seus momentos basais. Na avaliação entre grupos o M20 do GAtropina apresentou-se superior ao mesmo momento do grupo do GSalina. Este achado discorda dos resultados obtidos por Villela, Nascimento Júnior e Carvalho (2003), onde evidenciou-se que o emprego de doses baixas de dexmedetomidina promoveu sedação, analgesia, redução de FC, redução de noradrenalina plasmática, sem alteração importante nos parâmetros hemodinâmicos. O isofluorano empregado, em concentração fixa (1CAM), parece não ter a capacidade de influenciar os valores de TVE e ITVE. Valverde et al (1991) empregando anestesia com 1,5 CAM de halotano, observaram manutenção dos valores de TVE e ITVE, demonstrando que o agente inalatório pode manter estável a função cardíaca e as alterações hemodinâmicas seriam dose-dependentes. Embora apenas o M20 tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, observa-se que a partir do M0 no GAtropina (15 minutos depois da administração da atropina) os valores médios de ITVE apresentaram-se superiores aos valores encontrados no GSalina.

O ITVE é a representação do TVE relacionada a ASC dos animais, o cálculo do TVE, por sua vez, está relacionado aos valores de PAM e DC. O DC depende diretamente da FC, que no GAtropina foi superior ao GSalina. Portanto o acréscimo da FC promoveria o aumento do ITVE.

Com relação aos valores médios do IRPT, não encontrou-se diferença significativa entre o GSalina e GAtropina em nenhum dos momentos do estudo. No GSalina os valores de

IRPT no M5 (6076) e M20 (4419), na avaliação entre os momentos, foram significativamente maiores do que os valores apresentados no momento basal (M-15 = 2195), já entre os momentos do GAtropina os valores demonstrados em M5 (7816), M20 (5376), M35 (4333) e M50 (3447) foram superiores aos valores de de M-15 (2120). Avaliando-se os dados obtidos, fica claro que o acréscimo de IRPT foi superior e mais duradouro no GAtropina, embora tenha sido iniciado, nos dois grupos do estudo, a partir da administração de clorpromazina e dexmedetomidina (M5). Este fato demonstra a influência do pré-tratamento com atropina sobre os valores de IRPT.

A atropina exacerba a hipertensão produzida pelos alfa<sub>2</sub> agonistas, desta forma, possivelmente influencie no aumento de IRPT observado, embora Sinclair et al (2002), não tenham encontrado diferenças significativas nos valores de RVS entre os tratamentos que receberam doses equivalentes de romifidina com ou sem pré-tratamento de glicopirrolato. O aumento da IRVS é característica comumente atribuída a fármacos alfa<sub>2</sub> agonistas como a dexmedetomidina (BLOOR et al., 1992b), Bloor et al., (1992a) obtiveram, com 2µg/kg de dexmedetomidina IV, duplicação nos valores basais de RVS e Weitz et al (1991), empregando dose bolus de 20µg/kg via IV, também observaram acréscimo de RVS. O acréscimo nos valores de RVS, relacionado aos alfa<sub>2</sub> agonistas, segundo Sinclair et al (2002), são dose-dependentes. Flacke et al (1993) encontraram dose-dependente aumento no índice de resistência vascular sistêmica, resistência vascular coronária e pressão do ventrículo esquerdo no final da diástole, além de diminuição de FC e IC, com 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 e 4.0µg/kg de dexmedetomidina intravenosa em cães.

A clorpromazina age sobre a musculatura lisa vascular promovendo vasorelaxamento (SAKIHARA et al 1996), esta diminuição na resistência vascular sistêmica é mediada pelo bloqueio alfa-adrenérgico e promove hipotensão arterial, além de predispor a hipotermia (SASADA e SMITH, 1997). O isofluorano, provoca, de forma dose-dependente, diminuição

na resistência vascular, promovendo queda de pressão arterial (HARTMAN et al., 1992; SASADA e SMITH, 1997; FANTONI, CORTOPASSI e BERNARDI, 1999; PADDLEFORD, 2001), por ser considerado um agente leve inotrópico negativo (SASADA e SMITH, 1997). Segundo Fantoni (2002), a ação dos anestésicos inalatórios sobre a RVS se dá em decorrência de alterações induzidas na concentração de cálcio na célula muscular lisa dos vasos, relaxando-os. Acredita-se que os vários agentes voláteis agem de maneiras distintas sobre os mecanismos de armazenamento e liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. O isoflurano teria atividade bloqueadora dos canais de cálcio, impedindo o trânsito desse íon pela membrana.

O isoflurano na concentração empregado neste experimento (1 CAM), juntamente com a clorpromazina, parecem não ter sido capaz de contrabalancear os efeitos da dexmedetomidina, quanto ao severo aumento do IRVS, que é agravado pela atropina. Este fato concorda com Pagel et al (1991) e Pagel et al (1998a), que não obtiveram alteração na RVS em cães anestesiados com 1,5 CAM e 1,0 CAM de isoflurano, respectivamente. Villela, Nascimento Júnior e Carvalho (2003), empregaram dexmedetomidina (1 e 2µg/kg), em infusão contínua, como coadjuvante de anestesia inalatória com isoflurano, e observaram valores estáveis de RVS, demonstrando que a dexmedetomidina impede a diminuição de RVS normalmente produzida pelo isoflurano, de maneira semelhante, Hasuo et al (1998), realizaram estudo com cães anestesiados por sevoflurano e pré-tratados com dexmedetomidina, onde a diminuição da RVS foi atenuada pela dexmedetomidina.

Para os valores médios de SaO<sub>2</sub> e temperatura corporal não houve diferença significativa entre grupos ou entre momentos dentro dos grupos. A determinação da saturação da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO<sub>2</sub>) é indicativo da oxigenação arterial, permitindo alto grau de previsibilidade da hipoxemia (NUNES, 2002). Durante todo o desenvolvimento deste estudo, os valores de SaO<sub>2</sub> se mantiveram próximos de 100%. A hipotermia é a mais

freqüente complicação observada durante um procedimento anestésico, com repercussões extremamente deletérias ao organismo, como arritmias, acréscimo do consumo de oxigênio e aumento do tempo de recuperação anestésica (YAZBEK, 2002). Visando impedir as alterações sistêmicas produzidas pela hipotermia, durante a realização deste estudo, procurou-se minimizar a queda de temperatura dos animais através do emprego de bolsas de aveia aquecidas, assim como com o controle da temperatura ambiente. Desta forma, os animais do estudo, mantiveram a temperatura corporal média de 37°C em todos os momentos e em ambos os grupos estudados.

Os parâmetros ventilatórios, como freqüência respiratória, volume minuto, volume corrente, fração inspirada de oxigênio e concentração de CO<sub>2</sub> no final da expiração, foram controlados pela ventilação mecânica a qual os animais do estudo foram submetidos, não se encontrando, portanto, diferença significativa entre os grupos ou entre momentos em relação a nenhum desses parâmetros.

Os resultados aqui obtidos quanto a ausência de alterações significativas na oximetria de pulso e na ventilometria, corroboram com os achados de Beier et al (2003), que também não observaram diferenças significativas nos valores de gasometria nos grupos de seus estudos, onde empregou dexmedetomidina em infusão contínua com pré-tratamento ou não por atropina. Diversos autores concordam que a dexmedetomidina não promove depressão respiratória (BEKKER e STURAITIS, 2005; WAHLANDER et al, 2005), baseando-se nesta afirmação, Chrysostomou e Zeballos (2005), empregaram a dexmedetomidina, para sedação em UTI, de paciente humano pediátrico transplantado e portador de pneumonia aguda submetido a ventilação mecânica. Já Ho, Chen e Karmakar (2005), consideraram que a dexmedetomidina é capaz de provocar efeitos depressores respiratórios dose-dependentes, esses autores relataram ocorrência de apnéia, ocorrida cerca de 1 minuto após extubação, depois de anestesia geral balanceada incluindo infusão contínua de dexmedetomidina e

opióides em paciente humano idoso, Nishida et al (2002) constataram que a dexmedetomidina produziu depressão ventilatória dose-dependente, porém não induziu hipoxemia profunda ou hipercapnia em coelhos.

Kuusela et al (2003), empregando dexmedetomidina como MPA em gatos, constataram que a anestesia com propofol e isoflurano produz depressão respiratória menor em comparação a anestesia total intravenosa com propofol, ambos protocolos resultaram em hipoventilação ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) e acidose respiratória, porém estes achados foram mais pronunciados no grupo onde se empregou propofol por infusão contínua. Kitahara (2003) encontrou leve depressão ventilatória com redução de volume minuto e volume minuto alveolar, redução da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto e saturação venosa mista de oxigênio quando empregou  $10 \mu\text{g/kg}$  de dexmedetomidina via intramuscular em cães. Kuusela et al (2001a) empregando anestesia com associação de levomedetomidina e dexmedetomidina em cães, encontraram depois da administração de dexmedetomidina, redução na frequência respiratória e nos valores de pH e  $\text{PaO}_2$ , além de acréscimo nos valores de  $\text{PaCO}_2$ . Foram também observadas, em alguns dos animais do estudo, curtos períodos de apnéia e leve cianose depois da aplicação de dexmedetomidina na dose de  $10 \mu\text{g/kg}$  via IV.

Quanto a avaliação dos parâmetros hemogasométricos, não houve diferença significativa estatisticamente nos valores de  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , Hb e K, entre os grupos estudados ou entre os diferentes momentos do estudo dentro de cada grupo. A análise hemogasométrica é empregada visando a avaliação do estado ventilatório do animal (NUNES, 2002), as amostras de sangue arterial foram coletadas da artéria tibial dorsal, empregando-se seringas de 1mL previamente heparinizadas. A avaliação da amostra foi realizada, corrigindo-se a temperatura de mensuração do aparelho para a temperatura corporal do animal, na seqüência das coletas realizadas em cada momento do estudo, sem, portanto, a necessidade de armazenamento das mesmas.

Os valores médios de pH do sangue arterial, embora dentro dos parâmetros normais segundo Luna (2002), encontraram-se aumentados no M35 do GAtropina em relação ao mesmo momento do GSalina. Este fato pode ser explicado, pela ação broncodilatadora exercida pela atropina (CORTOPASSI e FANTONI, 2002), que associado ao pequeno efeito broncodilatador exercido pela dexmedetomidina intravenosa (GROEBEN, MITZNER e BROWN, 2004), faz com que os animais do GAtropina ventilem melhor, fato confirmado pela avaliação dos valores de PaCO<sub>2</sub> no GAtropina, que embora não demonstrem diferença significativa, apresentaram-se menores, associado ao pH mais estável em relação ao GSalina.

Os valores médios de HCO<sub>3</sub> apresentaram-se aumentados em M35, M50 e M65 em relação ao momento basal (M-15) no GAtropina, assim como, nesses mesmos momentos no GAtropina, observaram-se valores de DB menos negativos, porém dentro dos valores normais para cães, relacionado a M-15, demonstrando a relação existente entre esses dois parâmetros. Quanto aos valores de referência, de acordo com Luna (2002), as médias de HCO<sub>3</sub> mantiveram-se dentro dos valores normais para a espécie durante todo o experimento e em ambos os grupos, já os valores médios de DB, embora não significativo estatística ou clinicamente, apresentaram-se mais negativos, do que os valores de referência, em M-15 no GAtropina. Este fato pode ser justificado por um dos animais do GAtropina, que em M-15 apresentou, embora sem qualquer alteração clínica, HCO<sub>3</sub> de 16,5 mmol/L e DB de -10 mmol/L, este animal encontrava-se em severa acidose, possivelmente devido a um tempo prolongado de jejum a que foi submetido.

O Na arterial esteve dentro dos valores de referência para a espécie durante todo o experimento, com exceção do M3 do GSalina, onde apresentou-se menor que os valores de referência e também diminuído em relação ao mesmo momento do GAtropina, assim como, em relação ao M-15 do GSalina, no entanto, sem demonstrar qualquer alteração clínica significante nos animais do estudo.

## 6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos com a metodologia empregada, pode-se concluir que:

1. A administração de clorpromazina não amenizou a hipertensão produzida pelo alfa-2-agonista.
2. O pré-tratamento com atropina manteve a frequência cardíaca dos animais estável.
3. Dexmedetomidina produziu hipertensão arterial severa e duradoura.
4. A administração prévia de atropina agravou a hipertensão produzida pelo alfa-2-agonista, aumentando o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio.
5. Associação clorpromazina e dexmedetomidina com ou sem pré-tratamento por atropina não produziu alterações clinicamente significativas no equilíbrio ácido-básico dos animais.

## 7. REFERÊNCIAS

AANTAA, R.E.; KANTO, J.H.; SCHEININ, M. et al Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. **Anesth Analg**, v.70, p.407-413, 1990.

AANTAA, R.; JAAKOLA, M.; KALLIO, A.; et al Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. **Anesthesiology**, v.86, p.1055-1060, 1997.

ALIBHAI, H.I.K.; CLARKE, K.W.; LEE, Y.H. et al Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. **Vet Rec** v.138, p.11-13, 1996.

ALVES, T.C.A.; BRAZ, J.R.C.; VIANNA, P.T.G. Alfa<sub>2</sub>-agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Rev Bras Anesthesiol** v.50, p.396-404, 2000.

BAGATINI, A.; GOMES, C.R.; MASELLA, M.Z. et al. Dexmedetomidina: Farmacologia e uso clínico. **Rev Bras Anesthesiol** v.52, n.5, p.606-617, 2002.

BALDESSARINI, R.J. Fármacos e o Tratamento dos Distúrbios Psiquiátricos. In: GILMAN, A.G. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9ed. Rio de Janeiro: Mc Grow Hill, 1996, p.290-313.

BEIER, S.L.; MASSONE, F.; CLARK, R.M.O. et al Avaliação biespectral e nociceptiva na associação da dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela buprenorfina. In: **ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA**, 6, 2003, Passo Fundo/RS. *Resumos*. Passo Fundo: UPF, maio de 2003. p.26.

BEKKER, A.; STURAITIS, M.K. Dexmedetomidine for neurological surgery. **Neurosurgery** v.57, p.1-10, 2005.

BLOOR, B.C.; WARD, D.S.; BELLEVILLE, J.P. et al Effects of Intravenous dexmedetomidine in humans. Hemodynamic Changes. **Anesthesiol**, v.77, p.1134-1142, 1992a.

BLOOR, B.C.; FRANKLAND, M.; ALPER, G. et al Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **J Pharmacol Exp Ther**, v.263, n.2, p.690-697, 1992b.

BUTTERWORTH, J.F.; STRICHARTZ, G.R. The  $\alpha_2$ -adrenergic agonist clonidine and guanfacine produce tonic and phasis block of conduction in rat sciatic nerve fibers. **Anesth Analg**, v.76, p.259-301, 1993.

CHAVES, T.P.; GOMES, J.M.A.; PEREIRA, F.E.C. et al Avaliação hemodinâmica e metabólica da infusão contínua de dexmedetomidina e de remifentanil em colecistectomia videolaparoscópica. Estudo experimental. **Rev Bras Anesthesiol** v.53, n.4, 2003.

CHRYSOSTOMOU, C.; ZEBALLOS, T. Use of dexmedetomidine in pediatric heart transplant patient. **Pediatric Cardiology** v.26, n.5, p.651-654, 2005.

CINTRA, E.A. Assistência de Enfermagem ao paciente com monitorização hemodinâmica invasiva. In: TERZI, R; ARAÚJO, S. **Monitorização Hemodinâmica e Suporte Cardiocirculatório do Paciente Crítico**. São Paulo: Atheneu. 1996, cap.12, p.147-155.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação Pré-Anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.13, p.152-158.

CUTFIELD, G.R.; FRANCIS, C.M.; FOËX, P. et al. Isoflurane and large coronary artery haemodynamics. A study in dogs. **Br J Anaesth** v.60, p.784-790, 1988.

DICK, J.B.; SHAFER, S.L. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Anaesth Pharm Review** v.1, p.238-245, 1993.

DUNKLE, N.; MOISE, N.S.; SCARLETT-KRANZ, J. et al. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine and glycopyrrolate: Echocardiographic evaluations. **Am J Vet Res** v.47, n.10, p.2212-2216, 1986.

DYCK, J.B.; MAZE, M.; HAACK, C. et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. **Anesthesiology**, v.78. p.813-820, 1993.

FAIRBANKS, C.A.; STONE, L.S.; KITTO, K.F. et al.  $\alpha_2$ c-adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. **J Pharmacol Ther** v.300, n.1, p.282-290, 2002.

FANTONI, D.T. Anestesia no Cardiopata In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.30, p.294-320.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos Inalatórios. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. ED São Paulo: Guanabara Koogan 1999, cap.10, p.103-113.

FLACKE, W.E.; FLACKE, J.W.; BLOOR, B.C et al Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v.7, n.1, p.41-49, 1993.

GAUMANN, D.M.; BRUNET, P.C.; JIROUNEK, P. Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. **Anesth Analg**, v.74, p.719-725, 1992.

GELMAN, S.; FOWLER, K.C.; SMITH, L.R. Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. **Anesth Analg** v.63, p. 557-565, 1984.

GROEBEN, H.; MITZNER, W.; BROWN, R.H. et al Effects of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. **Anesthesiology** v.100, n.2, p.359-363, 2004.

GULER, G.; AKIN, A.; TOSUN, Z. et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. **Pediatric Anesthesia**, v.15, p.762-766, 2005.

HALL, J.E.; UHRICH, T.D.; BARNEY, J.A. et al. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. **Anesth Analg** v.90, p.699-705, 2000.

HARTMAN, J.C.; PAGEL, P.S.; PROCTOR, L.T. et al. Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. **Can J Anaesth** v.39, n.8, p.877-887, 1992.

HASUO, H.; HARA, T.; TOMIYASU, S. et al. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane in chronically instrumented dogs. **Anesth Analg** v.86, p.7-11, 1998.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; BECHARA, J.N. et al. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. In: **Encontro de Anestesiologia Veterinária**, 6, 2003, Passo Fundo/RS. *Resumos*. Passo Fundo: UPF, maio de 2003. p.25.

HAYASHI, Y.; MAZE, M. Alpha<sub>2</sub> adrenoreceptor agonist and anesthesia. **Br J Anaesth**, v.71, p.108-118, 1993.

HEADLEY, J.M. Invasive hemodynamic monitoring: Physiological principles and clinical applications. In: Manual **BAXTER** Edwards Critical-Care Division. California, [s.d] 65p.

HETTRICK, D.A.; PAGEL, P.S.; WARLTIER, D.C. Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. **Anesthesiology** v.85, n.2, p.403-413, 1996.

HO, A.M.H.; CHEN, S.; KARMAKAR, M.K. Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. **Br J Anaesth** v.21, p.1-3, 2005.

HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R.J. Catecolaminas, Drogas Simpaticomiméticas e Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos. In: GILMAN, A.G. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9ed. Rio de Janeiro: Mc Grow Hill, 1996, p.146-182.

HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W. Effect of xylazine hydrochloride on canine splenic weight: an index of vascular capacity. **Am J Vet Res** n.43, p.2188-2192, 1982.

HUNTER, J.C.; FONTANA, D.J.; HEDLEY, L.R. et al Assessment of role the  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. **Br J Pharmacol** v.122, n.7, p.1339-1344, 1997.

JACOBSON, J.D.; MACGRATH, C.J.; KO, J.C. et al. Cardiorespiratory effects of glycopyrrolate-butorphanol-xylazine combination, with and without nasal administration of oxygen in dogs. **Am J Vet Res** n.55, p.835-841, 1994.

JALONEN, J.; HYNYNEN, M.; KUITUNEN A. et al Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. **Anesthesiology**, v.86, p.331-345, 1997.

KERSTEN, J.; PAGEL, P.S.; TESSMER, J.P. et al Dexmedetomidine alters the hemodynamic effects of desflurane and isoflurane in chronically instrumented dog. **Anesthesiology** v.79, n.5, p.1022-1032, 1993.

KHAN, Z.P.; FERGUSON, C.N.; JONES, R.M. Alpha<sub>2</sub> and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**, v.54, p.146-165, 1999.

KHAN, Z.P.; MUNDAY, I.T.; JONES, R.M. et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. **Br J Anaesth**, v.83, p.372-380, 1999.

KITAHARA, F.R. Avaliação dos efeitos hemodinâmicos, respiratórios, metabólicos e sedativos da dexmedetomidina isolada ou associada à tiletamina-zolazepam em cães. Estudo experimental. 2003. Dissertação de Mestrado em Anestesiologia Veterinária – FMVZ, São Paulo, 27/06/2003.

KITAHARA, F.R.; CORTOPASSI, S.R.G.; OTSUKI, D.A. et al Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães. Estudo experimental. **Braz J Vet Sci** v.9, n.1, p.128-130, 2002.

KITAZAWA, M.; SUGIYAMA, S.; OZAWA, T. et al Mechanism of chlorpromazine-induced arrhythmia – arrhythmia and mitochondrial dysfunction. **J Electrocardiol**, v.14, n.3, p.219-224, 1981.

KO, J.C.H.; FOX, S.M.; MANDSAGER, R.E. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. **JAVMA** v.218, n.1, p.52-58, 2001.

KOROGLU, A.; DEMIRBILEK, S.; TEKSAN, H. et al Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. **Br J Anaesth**, v.94, n.6, p.821-824, 2005.

KRAL, E.; NEMECEK, L.; ROZTOCIL, V. et al Anesthesia using piritramide and chlorpromazine in dogs. **Vet Med** v.21, n.2, p.81-92, 1976.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; KOBYLIN, S. et al Sedative, analgesic and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. **Am J Vet Res** v.62, n.4, p. 616-621, 2001a.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEM, M. et al Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **Am J Vet Res** v.62, n.7, p.1073-1080, 2001b.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C.E. et al A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. **J vet Pharmacol Therap** v.26, p.199-204, 2003.

LAGE, S.G. Medida do Débito Cardíaco por Termodiluição In: TERZI, R; ARAÚJO, S. **Monitorização Hemodinâmica e Suporte Cardiocirculatório do Paciente Crítico**. São Paulo: Atheneu. 1996, cap.9, p.121-124.

LANGER, S.Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. **Pharmacol Rev** v.32, p.337-362, 1981.

LINK, R.E.; DESAI,K.; HEIN, L. et al Cardiovascular regulation im mice lacking  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes b e c. **Science** v.273, n. 5276, p.803-805, 1996.

LITTER, M. **Farmacologia experimental y clinica**. 7ed. Buenos Aires: El Atengo, 1986, 1872p.

LUNA, S.P.L. Equilíbrio Ácido-Básico. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.10, p.120-129.

MACDONALD, E.; SCHEININ, M. Distribution and pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the central nervous system. **J Physiol Pharmacol** v.46, n.3, p.241-258, 1995.

MACMILLAN, L.B.; HEIN, L.; SMITH, M.S. et al Central hypotensive effects of the  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtype. **Science** v.273, n.5276, p.801-803, 1996.

MAGALHÃES, E.; GOVÊIA, C.S.; LADEIRA, L.C.A. et al Relação entre infusão contínua de dexmedetomidina e a fração expirada de sevoflurano monitorada pelo índice bispectral. **Rev Bras Anesthesiol** v.54, n.3, p.303-310, 2004.

MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha<sub>2</sub> adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v.74, p.581-605, 1991.

MONTASTRUE, J.L.; MORENO-GONZALEZ, A.; COTONAT, J. Effects of chlorpromazine on hypertension by desinhibition in dogs: comparison of intravenous and intracisternal administration. **C R Seances Soc Biol Fil** v.172, n.5, p.978-982, 1978.

MORAES, A.N.; MIRAKHUR, K.; MCDONELL, W. et al Modification of the cardiopulmonary response to medetomidine in isoflurane anesthetized dogs following

treatment with glycopyrrolate. In: **World Congress of Veterinary Anesthesia**, 8, 2003, Knoxville, Tennessee, USA. *Resumos*. Knoxville: University of Tennessee, setembro de 2003, p.128.

MUCHADA, R. Monitorização Contínua do Débito Aórtico com Eco-doppler transesofágico integrada a um perfil hemodinâmico não-invasivo. In: TERZI, R; ARAÚJO, S. **Monitorização Hemodinâmica e Suporte Cardiocirculatório do Paciente Crítico**. São Paulo: Atheneu. 1996, cap.10, p.125-136.

MUIR, W.W.; MASON, D. Cardiovascular System. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb & Jones veterinary anesthesia**. 3ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996, p.80.

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

NISHIDA, T.; NISHIMURA, M.; KAGAWA, K. et al The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. **Intensive Care Med** v.28, n.7, p.969-975, 2002.

NGUYEN, D.; ABDUL-RASSOL, I.; WARD, D. et al Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. **Anesthesiology** v.76, n.4, p.573-579, 1992.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.6, p.64-81.

OLGIVIE, G.K. Chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2ed. Philadelphia: W B Saunders Co, 1996, 75p.

OLIVA, V.N.L.S. Reanimação Cardiorrespiratória. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002a, cap.34, p.362-368.

OLIVA, V.N.L.S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002b, cap.16, p.174-183.

OZAWA, H.; CHEN, C.S.; WATANABE, H. et al Effect of clonidine on blood pressure, heart rate and body temperature in conscious rats. **Jpn J Pharmacol** v.27, n.1, p.47-54, 1977.

PADDLEFORD, R.R. **Manual de Anestesia em Pequenos Animais**. 2ªed, São Paulo: Roca, 2001, 423p.

PAGEL, P.S.; KAMPINE, J.P.; SCHMELING, W.T. et al Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. **Anesthesiology** v.74, n.5, p.900-907, 1991.

PAGEL, P.S.; HETTRICK, D.A.; KERSTEN, J.R. et al Propofol, but not thiopentone or etomidate, enhances isoflurane-induced coronary vasodilatation in dogs. **Can J Anaesth** v.45, n.8, p.809-817, 1998a.

PAGEL, P.S.; FU, J.L.; DAMASK, M.C. et al Desflurane and isoflurane produce similar alterations in systemic and pulmonary hemodynamics and arterial oxygenation in patients undergoing one-lung ventilation during thoracotomy. **Anesth Analg** v.87, p.800-807, 1998b.

PIASCIK, M.T.; SOLTIS, E.E.; PIASCIK, M.M. et al  $\alpha$ -adrenoceptors and vascular regulation: molecular, pharmacologic and clinical correlates **Pharmacol Ther** v.72, n.3, p.215-241, 1996.

PICKER, O.; SCHEEREN, T.W.L.; ARNDT, J.O. Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. **Br J Anaesth** v.87, n.5, p. 748-754, 2001.

SAKIHARA, C.; NISHIMURA, J.; KOBAYASHI, S. et al Direct inhibitory effect of chlorpromazine on smooth muscle of the porcine pulmonary artery. **Anesthesiology**, v.85, n.3, p.616-625, 1996.

SALLINEN, J.; LINK, R.E; HAAPALINNA, A. et al Genetic alteration of alpha eC-adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha<sub>2</sub> adrenoceptor agonist. **Mol Pharmacol** v.51, n.1, p.36-46, 1997.

SASADA, M.; SMITH, S. **Drugs in Anaesthesia and Intensive Care**. 2ed. New York: Oxford Medical Publications, 1997, 402p.

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; LINS, B.T. et al Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-ketamine in cats. **JAVMA**, v.222, n.1, p.37-41, 2003.

SHOEMAKER, W. Fisiologia, monitorização e terapêutica de problemas cardiocirculatórios agudos. In: TERZI, R; ARAÚJO, S. **Monitorização Hemodinâmica e Suporte Cardiocirculatório do Paciente Crítico**. São Paulo: Atheneu. 1996, cap.1, p.1-13.

SHORT, C.E. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. **Vet Rec** v.129, n.14, p.310-313, 1991.

SINCLAIR, M.D.; McDONELL, W.N.; O'GRADY, M. et al The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. **Vet Anaesth Analg** v.29, p.1-13, 2002.

SPINOSA, H.S. Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.04, p.50-56.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L. Tranqüilizantes e Relaxantes Musculares de Ação Central. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. São Paulo: Guanabara Koogan 1999, cap.14, p.140-149.

SPURR, G.B.; HORVATH, S.M.; FARRAND, E.A. Cardiovascular effect of chlorpromazine in the dog. **Am J Physiol** v.186, n.3, p.525-528, 1956.

STANKO C.K.; VANDER, M.I.; BOSE R. et al. Characterization of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the rat: proximal tubule, renal membrane and whole kidney studies. **Eur J Pharmacol**, v.175, p.13-20, 1990.

STEFFEY, E.P.; HOWLAND, D. Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. **Am J Vet Res** v.39, n.4, p.573-577, 1978.

TAKATA, Y.; KURIHARA, J.; SUZUKI, S. et al. A rabbit model for evaluation of chlorpromazine-induced orthostatic hypotension. **Biol Pharm Bull** v.22, n.5, p.457-462, 1999.

TAKROURI, M.S.; SERAJ, M.A.; CHANNA, A.B. et al. Dexmedetomidine in intensive care unit: a study of hemodynamic changes. **Middle East J Anesthesiol**, v.16, n.6, p.587-595, 2002.

TALKE, P.; CHEN, R.; THOMAS, B. et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. **Anesth Analg** v.90, p.834-839, 2000.

UNLUGENC, H.; GUNDUZ, M.; GULER, T. et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. **Eur J Anaesthesiol** v.22, n.5, p.386-391, 2005.

VALVERDE, A. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **Am J Vet Res**, v.52, n.3, p.505-509, 1991.

VAINIO, O.; PALMU, L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. **Acta vet scand** v.30, n.4, p.401-408, 1989.

VAN ZWIETEN, P. A. The interaction between clonidine and various neuroleptic agents and some benzodiazepine tranquilizers. **J Pharm Pharmacol** v.29, n.4, p.229-234, 1977.

VICKERY, R.G.; SHERIDAN, B.C.; SEGAL, I.S. et al. Anesthetic and hemodynamic effects of stereoisomers of medetomidine, and  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. **Anesth Analg**, v.67, p.611-615, 1988.

VILLELA, N.R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Rev Bras Anesthesiol**, v.53, n.1, p.97-113, 2003.

VILLELA, N.R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P.; CARVALHO, L.R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. **Rev Bras Anesthesiol**, v.53, n.6, p.784-796, 2003.

WAHLANDER, S.; FRUMENTO, R.J.; WAGENER, G. et al A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth** v.19, n.5, p.630-635, 2005.

WEITZ, J.D.; FOSTER, S.D; WAUGAMAN, W.R. et al Anesthetic and hemodynamic effects of dexmedetomidine during isoflurane anesthesia in a canine model. **Nurse Anesth** v.2, n.1, p.19-27, 1991.

YAZBEK, K.V.B. Hipotermia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.36, p.373-378.

ZORNOW, M.H.; FLEISCHER, J.E. SCHELLER, M.S. et al Dexmedetomidine, na  $\alpha_2$  agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. **Anesth Analg** v.70, n.6, p.624-630, 1990.

ZUB, D.; BERKENBOSCH, J.W.; TOBIAS, J.D. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. **Pediatric Anesthesia**, v.15, p.932-938, 2005.