

Anestesia intravenosa contínua com dextrocetamina e detomidina em cadelas submetidas à ovariectomia e pré-medicadas com midazolam e morfina

Continuous Intravenous Anesthesia by Dextroketa mine and Detomidine in Bitches Subjected to Ovariohysterectomy and Premedicated with Midazolam and Morphine

Fernanda Vieira Henrique¹, Sóstenes Arthur Reis Santos Pereira², Lylian Karlla Gomes de Medeiros², Luanna Figueirêdo Batista², Jardel de Azevedo Silva¹, Lídia Virgínia da Silva Xavier de Oliveira³, Diane Cristina de Araújo Dias³, Almir Pereira de Souza³ & Pedro Isidro da Nóbrega Neto³

ABSTRACT

Background: The use of injectable anesthetics to induce and maintain anesthesia has been the subject of extensive research. Ketamine induces dissociative anesthesia, which is characterized by sensory loss, analgesia and amnesia without loss of consciousness. The levorotatory isomer of ketamine is dextroketa mine. Detomidine, a potent myorelaxant that acts as a sedative and analgesic, is commonly used on horses but rarely tested in dogs. The purpose of this study was to evaluate the cardiorespiratory and anesthetic effects promoted by a combination of detomidine and dextroketa mine applied via continuous intravenous infusion in bitches premedicated with midazolam and morphine.

Materials, Methods & Results: Eight bitches treated at the veterinary hospital of the Federal University of Campina Grande were referred for elective ovariohysterectomy (OHE). The animals were premedicated with 0.3 mg/kg of midazolam and 0.1 mg/kg of morphine intramuscular (IM) followed, after 15 min, with 0.02 mg/kg of detomidine IM. Fifteen min after the administration of detomidine, 3.5 mg/kg of dextroketa mine was administered intravenously (IV), followed by continuous IV infusion of 14 mg/kg/h of dextroketa mine and 30 µg/kg/h of detomidine. Heart rate (HR), respiratory rate (RR), body temperature (BT), mean arterial pressure (MAP), myorelaxation and electrocardiogram were recorded before and 15 min after the administration of midazolam and morphine (M0 and M1), 15 min after detomidine (M2), immediately after starting the infusion (M3), at 10 min intervals up to 60 min (M4, M5, M6, M7, M8 and M9) and 30 min after the end of the infusion (M10). Blood gas variables were analyzed at M0, M1, M2, M6, M9 and M10. Analgesia was evaluated by measuring cortisol and glucose levels at M0, three min after dermatomy, three min after clamping the ovarian pedicle, and three min after dermorrhaphy. The quality and duration of recovery were evaluated. HR dropped significantly from M2 to M4 ($P < 0.05$), with bradycardia recorded at M2; at RR, with bradypnea starting at M2; and at BT from M6 to M10 ($P < 0.05$), without severe hypothermia. Mean arterial pressure (MAP) increased significantly from M3 to M7 ($P < 0.01$). Hypotension was observed at M1. The following were also observed: high amplitude T wave, elevated ST segment, atrioventricular blocks, sinus arrest and premature ventricular complexes. The blood gas variables suggested the presence of respiratory acidosis with hypoxemia. Cortisol levels were significantly higher ($P < 0.01$) after clamping the ovarian pedicle (6.23 ± 3.07 µg/dL) and after dermorrhaphy (6.03 ± 2.24 µg/dL) than the levels at M0 (1.74 ± 1.08 µg/dL). Glucose levels three min after dermorrhaphy (129.46 ± 29.61 mg/dL) were substantially increased ($P < 0.05$) in comparison to M0 (89.66 ± 7.92 mg/dL). Myorelaxation was significantly higher from M3 to M9 ($P < 0.05$) than at M0 and M1. The recovery period lasted 302.1 ± 64.9 min. The quality of recovery was considered excellent in two animals, good in four animals and poor in two animals, which showed signs of agitation, vocalization and hypersalivation.

Discussion: Continuous intravenous anesthesia with dextroketa mine and detomidine causes cardiorespiratory depression, promoting good muscle relaxation. Based on the findings of serum cortisol, blood glucose, blood pressure and augmented infusion rate, it can be stated that the protocol used here cannot eliminate the pain caused by OHE in bitches.

Keywords: $\alpha 2$ -adrenergic agonist, canine, intravenous anesthesia, ketamine S(+), surgery.

Descritores: agonista $\alpha 2$ -adrenérgico, anestesia intravenosa, canino, cetamina S(+), cirurgia.

DOI: 10.22456/1679-9216.90858

Received: 8 November 2018

Accepted: 20 March 2019

Published: 12 April 2019

¹Programa de Residência Multiprofissional em Saúde (SESu/MEC), Hospital Veterinário; ²Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária; & ³Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária. Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, PB, Brazil. CORRESPONDENCE: F.V. Henrique [nandinhavh@gmail.com - Tel.: +55 (83) 99936-7416]. Hospital Veterinário, UFCG. Av. Universitária s/n. Bairro Sta. Cecília. CEP 58708-110 Patos, PB, Brazil.

INTRODUÇÃO

A anestesia balanceada refere-se à produzida com o uso de dois ou mais fármacos ou técnicas anestésicas, sendo sua maior vantagem a redução das doses dos anestésicos [4].

A dextrocetamina tem sido utilizada em cães como uma alternativa à cetamina racêmica, sendo 1,5 vezes mais potente nessa espécie [2]. A detomidina é um miorrelaxante, sedativo e analgésico, utilizada em equinos [17] e pouco empregada em cães.

A ovarió-histerectomia (OH) é uma cirurgia de intensidade dolorosa moderada [16]. Técnicas anestésicas voltadas a ela têm sido objeto de estudos na busca de protocolos efetivos que ofereçam estabilidade cardiorrespiratória, analgesia satisfatória e recuperação tranquila.

Objetivou-se com esse estudo avaliar os efeitos cardiorrespiratórios, anestésicos e qualidade da anestesia promovida pela associação de detomidina e dextrocetamina por via intravenosa contínua em cadelas pré-medicadas com midazolam e morfina e submetidas à OH.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostragem

Foram utilizadas oito cadelas sem raça definida, híginas, com idade de 3 ± 1 anos e pesando $16,5 \pm 4,2$ kg. A higidez foi determinada com base no exame clínico e em exames laboratoriais (hemograma, ureia, creatinina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina).

Metodologia

Os animais foram alojados em canis individuais, onde permaneceram por sete dias, para adaptação, recebendo alimentação à base de ração comercial e água *ad libitum*. Realizou-se jejum alimentar de 12 h e hídrico de 4 h e tricotomia das regiões do terço médio dorsal do antebraço esquerdo, da face dorsal da orelha esquerda, da região abdominal ventral e do terço médio ventro-lateral esquerdo da região cervical.

Implantou-se um cateter 22 G na veia cefálica esquerda, para infusão dos fármacos; um 24 G na artéria auricular média esquerda, para a colheita de sangue para hemogasometria e para a mensuração da pressão arterial invasiva [3]; e outro, 20 G, na veia jugular esquerda, para colheita de sangue destinado à dosagem de cortisol e glicose.

Os animais foram medicados com midazolam (Dormonid® 0,5% - 0,3 mg/kg)¹ e morfina (Dimorf® 1% - 0,1 mg/kg)², ambos na mesma seringa e por via intramuscular (IM), e, após 15 min com detomidina (Dormiun V® 1% - 0,02 mg/kg)³ IM. Quinze min após a administração da detomidina, administrou-se dextrocetamina (Ketamin® 5% - 3,5 mg/kg)², via intravenosa (IV) seguido pela infusão IV contínua deste fármaco na dose de 14 mg/kg/h associado à detomidina na dose de 30 µg/kg/h. Durante a realização da cirurgia, no momento em que havia um aumento na PAM superior a 10% em relação aos valores imediatamente anteriores, aumentava-se a taxa de infusão da dextrocetamina em 10%.

Após o início das infusões contínuas, os animais foram imobilizados em decúbito dorsal sobre uma calha cirúrgica coberta com colchão e em seguida iniciou-se a cirurgia de OH. Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica, obedecendo à mesma técnica.

Foram considerados os momentos: antes e 15 min após a administração do midazolam e da morfina (M0 e M1); 15 min após a administração da detomidina (M2); imediatamente após o início da infusão contínua (M3); a cada 10 min a partir desta até o final da cirurgia (M4, M5, M6, M7, M8 e M9); e 30 min após o fim da infusão (M10).

Foram avaliados: frequência cardíaca (FC), em batimentos por min, através de um eletrocardiógrafo computadorizado (DL 1000®)⁴, calculando-se a duração entre 2 intervalos R-R, em milissegundos; frequência respiratória (*f*) pela observação dos movimentos torácicos, durante 1 min (mpm); temperatura corporal (TC) mensurada com termômetro clínico digital (TH186-G-Tech®)⁵ inserido no ânus do animal; e a pressão arterial média (PAM), em mmHg, a partir da conexão de um esfigmomanômetro à artéria auricular média cateterizada.

Efetuiu-se ainda o eletrocardiograma (ECG) em derivação DII, pelo qual foram mensurados, em milissegundos (ms) ou milivolts (mV), os valores referentes à duração (Pms) e amplitude da onda P (PmV), duração do complexo QRS (QRSms), amplitude da onda R (RmV), duração dos intervalos entre as ondas Q e T (QTms) e P e R (PRms), bem como avaliada a presença ou ausência de onda T gigante (amplitude > ¼ da onda R), de desnivelamento do segmento ST e de figuras eletrocardiográficas anormais ou arritmias. Os eletrodos foram posicionados nas regiões das articulações úmero-rádio-ulnar e femoro-tíbio-patelar.

As amostras de sangue arterial (1 mL) para hemogasometria foram colhidas anaerobicamente em seringas de insulina heparinizadas e imediatamente processadas em analisador de gases sanguíneos (Analisador de pH e gases sanguíneos AGS 22 digital[®])⁶. Foram mensurados o pH, a pressão parcial de oxigênio (PaO₂, em mmHg), a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂, em mmHg), a concentração de bicarbonato (HCO₃⁻, em mmol/L), a saturação de oxihemoglobina (SaO₂, em porcentual), o excesso/déficit de base (EB, em mmol/L) e o dióxido de carbono total (TCO₂, em mmol/L). As análises hemogasométricas foram realizadas em M0, M1, M2, M6, M9 e M10.

Para avaliação da analgesia foram mensurados os níveis séricos de cortisol e plasmáticos de glicose. Para determinação dos níveis de cortisol, foram colhidos 3 mL de sangue que foram acondicionados em tubos de ensaio sem anticoagulante, mantidos em temperatura ambiente e centrifugados por cinco min a 446G. O soro resultante foi armazenado sob congelamento e encaminhado ao laboratório para determinação da concentração sérica de cortisol, em µg/dL, pela técnica de quimioluminescência. A glicose plasmática foi mensurada, em mg/dL, pelo método da glicose oxidase por espectrofotometria, a partir de uma amostra de 1 mL de sangue que foi acondicionado em tubos de ensaio contendo fluoreto, realizando-se o mesmo processamento anteriormente descrito. As colheitas de sangue foram realizadas antes da administração de midazolam e morfina, 3 min após a dermatomia, 3 min após o pinçamento dos pedículos ovarianos e 3 min após a dermorráfia.

Avaliou-se o miorelaxamento [1] nos momentos da avaliação paramétrica: excelente (escore 2) - total flacidez muscular; bom (escore 1) - moderada manutenção do tono muscular com tremores; e ruim (escore 0) - tremores e rigidez, catalepsia ou movimentação intensa.

A duração da recuperação foi considerada como o tempo, em min, entre o final da infusão até o retorno da deambulação. A qualidade da recuperação [1] foi classificada como: excelente (escore 2) - animal repousava tranquilamente; boa (escore 1) - moderada excitação; ou ruim (escore 0) - agitação, tremores, mioclonias e/ou convulsões. Após a recuperação anestésica os animais foram medicados com enrofloxacin (Zelotril[®] 10% - 5 mg/kg)³, e meloxicam (Maxicam[®] 2% - 0,1 mg/kg)⁷, ambos IM.

Análise estatística

Foi realizada empregando o programa Bio-Estat 5.0 ao nível de 5% de significância ($P < 0,05$). Os dados paramétricos foram analisados pela análise de variância de duas vias e o teste de Tukey e os não paramétricos pelo teste de Friedman. Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão ou mediana \pm desvio interquartilico.

RESULTADOS

A duração do procedimento cirúrgico foi de $56,9 \pm 5,4$ min.

Houve redução significativa na FC de M2 a M4 ($P < 0,05$), havendo bradicardia em M2. Observou-se taquipneia em M0 e M1. Ocorreu redução significativa na *f* em variados momentos em relação a M0 e M1 ($P < 0,05$), havendo bradipneia a partir da administração da detomidina. Houve redução significativa na TC de M6 a M10 ($P < 0,05$) quando comparada aos valores basais, havendo hipotermia em M9 e M10. A PAM aumentou significativamente de M3 a M7 ($P < 0,01$), sendo observada hipertensão de M3 a M9 e hipotensão em M1 (Tabela 1).

Em relação ao ECG (Tabela 2), não houve diferença significativa relevante quanto à duração e amplitude da onda P e amplitude da onda R. Houve um aumento significativo no complexo QRS, de M6 a M8 ($P < 0,05$) quando comparado a M1. Foi observado um aumento significativo no intervalo QT de M1 até o final do período experimental ($P < 0,01$). Houve um aumento significativo no intervalo PR em M2 e M4 quando comparado a M0 e M1 ($P < 0,01$).

Três animais apresentaram onda T gigante sendo que destes, 2 apresentaram-na de M3 a M9, e um de M1 até M10. Observou-se supradesnivelamento de ST em 2 animais. Ocorreu parada sinusal em todos os animais e bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau em 7 animais a partir da administração da detomidina. BAV de 2º grau Mobitz tipo II foi observado em 3 animais, em um observou-se tal arritmia a partir de M2 e nos outros em variados momentos durante a infusão. BAV de 2º grau Mobitz tipo I foi observado em 4 animais, sendo 3 em M2 e M4 e um em M7 e M9. Dois animais apresentaram um complexo ventricular prematuro (CVP) em 30 s, um em M4 e outro em M5.

Em relação à hemogasometria (Tabela 3), apenas PaO₂, SaO₂ e EB variaram significativamente. Houve uma redução significativa na PaO₂ em M6 e

M9, quando comparados a M0 ($P < 0,01$), e em M6 em relação a M1 e M2 ($P < 0,01$). Em M10 os valores aumentaram significativamente em relação a M6 ($P < 0,05$). A SaO_2 também sofreu uma redução 30 (M6) e 60 (M9) min após o início da infusão em relação a M0, e 30 min em relação a M1 ($P < 0,05$). O EB diminuiu significativamente apenas em M10 quando comparado a M0 ($P < 0,05$).

Os níveis de cortisol aumentaram significativamente após o pinçamento dos pedículos ovarianos ($6,23 \pm 3,07 \mu\text{g/dL}$) e após a dermorráfia ($6,03 \pm 2,24 \mu\text{g/dL}$) em relação aos valores basais ($1,74 \pm 1,08 \mu\text{g/dL}$) [$P < 0,01$]. Os níveis de glicose aumentaram significativamente três min após a dermorráfia ($129,46 \pm 29,61 \text{ mg/dL}$) em relação ao M0 ($89,66 \pm 7,92 \text{ mg/dL}$) [$P < 0,05$], havendo hiperglicemia. Houve ainda um aumento significativo na PAM após o pinçamento dos pedículos ovarianos ($156 \pm 25 \text{ mmHg}$) em comparação ao momento basal ($114 \pm 26 \text{ mmHg}$) [$P < 0,05$]. A taxa de infusão da dextrocetamina foi aumentada em 3 animais na dermatomia e no pinçamento dos pedículos ovarianos, em 3 animais apenas no pinçamento dos pedículos e em 1, apenas na dermatomia.

O miorelaxamento foi significativamente maior de M3 até M9, em relação ao M0 e M1 ($P < 0,05$) [Tabela 1]. Em M2, 37,5% dos animais apresentaram miorelaxamento excelente, 50% bom e 12,5% ruim. De M3 até M9 o miorelaxamento foi excelente em 100% dos animais e em M10 metade das cadelas apresentaram miorelaxamento excelente e metade, bom.

O período de recuperação foi de $302,1 \pm 64,9$ min. A qualidade da recuperação foi classificada como excelente em 2 animais e boa em 4 animais, sendo que estes apresentaram discreta agitação e vocalização. Os outros 2 animais apresentaram muita excitação, salivação e vocalização durante a recuperação, sendo esta classificada como ruim.

DISCUSSÃO

A redução na FC observada ocorreu devido ao aumento do tônus vagal e resposta reflexa dos barorreceptores à vasoconstrição periférica transitória causada pela detomidina [18]. A ausência de diferença significativa a partir do início da infusão se deve à ação da dextrocetamina, a qual possui ação simpaticomimética e aumenta a frequência cardíaca [8].

A taquipneia referida ocorreu, provavelmente, devido à contenção física para aferição dos parâmetros

basais. A depressão respiratória observada pode ser atribuível ao efeito da detomidina, que promove redução dos movimentos respiratórios, por ação nos centros respiratórios superiores [18]. Além disso, a cetamina pode ter contribuído para essa ocorrência, uma vez que, quando associada a fármacos depressores do sistema nervoso central pode causar hipoventilação [13].

O agonista α_2 -adrenérgico utilizado pode ter contribuído para a redução da temperatura, devido à vasoconstrição periférica e redistribuição central de sangue que promove [20]. Vale ressaltar que não foi utilizado qualquer tipo de aquecimento, no intuito de verificar o efeito real do protocolo anestésico sobre a temperatura.

O aumento na PAM se deve à vasoconstrição periférica promovida pela dextrocetamina [8]. A hipotensão em M1 ocorreu, provavelmente, devido ao midazolam que ocasiona ligeira redução da pressão arterial, consequente à diminuição da resistência vascular periférica [3].

Foram observados valores maiores que os relatados para a espécie [6] quanto à Pms. Esse resultado pode significar um discreto retardo na condução elétrica atrial [22] devido a uma elevação da pré e da pós-carga causada pela dextrocetamina [12], e ao aumento do tônus vagal causado pela detomidina [18]. Os valores de PmV mantiveram-se dentro do padrão de referência, demonstrando que o protocolo não interferiu na intensidade do impulso elétrico atrial.

Tanto QRSms quanto RmV permaneceram dentro da normalidade [6], demonstrando que o protocolo não interferiu na força contrátil e nem sobre a despolarização ventricular.

O intervalo QT tende a aumentar quando a frequência cardíaca diminui, como observado no presente caso, onde foi observada redução de tal parâmetro [6].

O aumento no intervalo PR após a detomidina se deve a uma intensificação no retardo da condução do impulso elétrico no nodo atrioventricular causado por esse fármaco, além da presença de BAV de 1º grau. Não houve diferença significativa em M3 devido à indução anestésica com dextrocetamina, a qual diminuiu o potencial arritmogênico da detomidina. Porém, 10 min após o início da infusão, tal variável sofreu nova interferência, devido à infusão da detomidina. Trinta min após o fim da infusão tal parâmetro se normalizou em relação a M2 e M4.

Tabela 1. Média ± desvio padrão da Pressão Arterial Média (PAM) e dos escores de miorelaxamento e mediana ± desvio interquartilico da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e temperatura corporal (TC) de cadelas submetidas à cirurgia de ovarió-histerectomia, pré-medicadas com midazolam (0,3 mg/kg) e morfina (0,1 mg/kg), ambos por via intramuscular, e mantidas sob anestesia intravenosa contínua de dextrocetamina (14 mg/kg/h) e detomidina (30 µg/kg/h).

Momento	PAM (mmHg)	FC (bpm)	f (mpm)	TC (°C)	Miorelaxamento
M0	101 ± 13 ^{ad}	149 ± 29 ^a	29 ± 21 ^{ac}	39,1 ± 0,6 ^a	0,0 ± 0,0 ^a
M1	93 ± 10 ^a	132 ± 28 ^{ac}	44 ± 25 ^a	38,8 ± 0,6 ^{ab}	0,0 ± 0,0 ^a
M2	106 ± 18 ^{ad}	53 ± 6 ^b	18 ± 1 ^{abc}	38,6 ± 0,3 ^{ab}	1,3 ± 0,7 ^{ab}
M3	135 ± 18 ^b	97 ± 23 ^{bc}	12 ± 2 ^b	38,1 ± 0,4 ^{abc}	2,0 ± 0,0 ^b
M4	133 ± 27 ^b	92 ± 10 ^b	13 ± 4 ^c	38,2 ± 0,6 ^{abcd}	2,0 ± 0,0 ^b
M5	163 ± 21 ^c	116 ± 17 ^{ac}	19 ± 4 ^{abc}	38,3 ± 0,6 ^{abcd}	2,0 ± 0,0 ^b
M6	148 ± 19 ^{bc}	106 ± 11 ^{abc}	17 ± 5 ^{abc}	38,0 ± 0,3 ^{bcd}	2,0 ± 0,0 ^b
M7	133 ± 24 ^b	103 ± 20 ^{abc}	16 ± 5 ^{abc}	37,8 ± 0,6 ^{bcd}	2,0 ± 0,0 ^b
M8	124 ± 23 ^{bd}	99 ± 10 ^{abc}	12 ± 3 ^b	37,8 ± 0,4 ^{cd}	2,0 ± 0,0 ^b
M9	124 ± 21 ^{bd}	103 ± 14 ^{abc}	16 ± 3 ^{bc}	37,7 ± 0,8 ^d	2,0 ± 0,0 ^b
M10	106 ± 26 ^{ad}	104 ± 28 ^{abc}	18 ± 9 ^{abc}	37,5 ± 1,1 ^d	1,5 ± 0,5 ^{ab}

^aEm cada coluna, letras minúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre momentos.

Tabela 2. Mediana ± desvio interquartilico dos parâmetros eletrocardiográficos de duração da onda P (Pms), do intervalo PR (PRms), do complexo QRS (QRSms) e da amplitude da onda P (PmV) e média ± desvio padrão da duração do intervalo QT (QTms) e da amplitude da onda P (PmV) de cadelas submetidas à cirurgia de ovarió-histerectomia, pré-medicadas com midazolam (0,3 mg/kg) e morfina (0,1 mg/kg), ambos por via intramuscular, e mantidas sob anestesia intravenosa contínua de dextrocetamina (14 mg/kg/h) e detomidina (30 µg/kg/h).

M.	Pms	PmV	QRSms	RmV	PRms	QTms
M0	44 ± 4 ^a	0,27 ± 0,08 ^{ab}	44 ± 0 ^{ab}	1,35 ± 0,61 ^a	98 ± 16 ^a	201 ± 15 ^a
M1	42 ± 5 ^a	0,22 ± 0,05 ^{ab}	40 ± 1 ^a	1,31 ± 0,63 ^a	96 ± 13 ^a	220 ± 13 ^b
M2	50 ± 17 ^a	0,20 ± 0,05 ^a	44 ± 2 ^{ab}	1,53 ± 0,62 ^a	136 ± 17 ^b	246 ± 14 ^c
M3	46 ± 9 ^a	0,28 ± 0,06 ^{ab}	46 ± 5 ^{ab}	1,54 ± 0,63 ^a	114 ± 30 ^a	231 ± 14 ^{bc}
M4	54 ± 14 ^a	0,26 ± 0,05 ^{ab}	44 ± 0 ^{ab}	1,53 ± 0,48 ^a	132 ± 20 ^b	236 ± 10 ^{bc}
M5	48 ± 13 ^a	0,28 ± 0,04 ^b	44 ± 4 ^{ab}	1,41 ± 0,46 ^a	108 ± 21 ^{ab}	222 ± 14 ^b
M6	48 ± 9 ^a	0,26 ± 0,04 ^{ab}	46 ± 8 ^b	1,39 ± 0,40 ^a	108 ± 9 ^{ab}	225 ± 17 ^b
M7	46 ± 9 ^a	0,26 ± 0,02 ^{ab}	46 ± 5 ^b	1,34 ± 0,35 ^a	106 ± 14 ^{ab}	231 ± 15 ^{bc}
M8	48 ± 13 ^a	0,24 ± 0,00 ^{ab}	48 ± 6 ^b	1,36 ± 0,48 ^a	110 ± 10 ^{ab}	230 ± 18 ^{bc}
M9	48 ± 16 ^a	0,28 ± 0,06 ^{ab}	44 ± 2 ^{ab}	1,38 ± 0,49 ^a	112 ± 19 ^{ab}	228 ± 21 ^{bc}
M10	46 ± 9 ^a	0,26 ± 0,05 ^{ab}	44 ± 8 ^{ab}	1,19 ± 0,54 ^a	102 ± 18 ^a	222 ± 20 ^b

M= momento; ms= milissegundos; mV= milivolts. ^aEm cada coluna, letras minúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre momentos.

Tabela 3. Média ± desvio padrão de PaO₂ (em mmHg), PaCO₂ (em mmHg), HCO₃⁻ (em mmol/L), TCO₂ (em mmol/L) e mediana ± desvio interquartilico de SaO₂ (em %), EB (em mmol/L) e pH de cadelas submetidas à cirurgia de ovarió-histerectomia, pré-medicadas com midazolam (0,3 mg/kg) e morfina (0,1 mg/kg), ambos por via intramuscular, e mantidas sob anestesia intravenosa contínua de dextrocetamina (14 mg/kg/h) e detomidina (30 µg/kg/h).

Ms	PaO ₂	PaCO ₂	HCO ₃ ⁻	TCO ₂	SaO ₂	EB	pH
M0	95 ± 11 ^{ad}	42 ± 3 ^a	22 ± 5 ^a	24 ± 5 ^a	96 ± 2 ^a	-0,5 ± 7,7 ^a	7,35 ± 0,12 ^a
M1	89 ± 7 ^{acd}	41 ± 4 ^a	21 ± 6 ^a	22 ± 5 ^a	95 ± 2 ^{ac}	-1,0 ± 9,0 ^{ab}	7,35 ± 0,09 ^a
M2	87 ± 11 ^{acd}	41 ± 4 ^a	21 ± 5 ^a	22 ± 5 ^a	94 ± 2 ^{abc}	-2 ± 2,7 ^{ab}	7,34 ± 0,03 ^a
M6	69 ± 11 ^b	47 ± 7 ^a	21 ± 6 ^a	22 ± 6 ^a	88 ± 5 ^b	-6 ± 2,7 ^{ab}	7,24 ± 0,07 ^a
M9	76 ± 12 ^{bc}	46 ± 5 ^a	20 ± 3 ^a	21 ± 3 ^a	90 ± 4 ^{bc}	-6,5 ± 4,5 ^{ab}	7,26 ± 0,07 ^a
M10	84 ± 11 ^{cd}	41 ± 6 ^a	18 ± 4 ^a	19 ± 4 ^a	94 ± 3 ^{abc}	-8,5 ± 3,5 ^b	7,26 ± 0,09 ^a

Ms= momentos; ^aEm cada coluna, letras minúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre momentos.

Tanto o desnívelamento quanto a onda T de alta amplitude podem estar relacionados à hipóxia do miocárdio [6] que pode ter ocorrido devido à depressão respiratória causada pelos fármacos administrados. A utilização de detomidina pode ter contribuído para a ocorrência das arritmias observadas, uma vez que os agonistas α_2 provocam diminuição do tônus simpático e aumento do tônus vagal [11], predispondo ao aparecimento de alterações cardíacas.

Foram observados valores médios de pH menores que os relatados para cães [5] em M6, M9 e M10. Tal achado, juntamente com os resultados encontrados para a PaO_2 e SaO_2 , pode estar relacionado à depressão respiratória causada pelos fármacos administrados. Em M6 e M9 foram encontrados valores de PaO_2 próximos a 60 e SaO_2 menor que 90%, o que caracteriza hipoxemia [3], condizendo com os achados do ECG. Apesar da não ocorrência de variação significativa entre momentos quanto à PaCO_2 , os valores médios estavam acima dos níveis de referência para cães em M6 e M9 [21]. A hipoventilação leva ao aumento na PaCO_2 e à diminuição da PaO_2 , como observado no presente estudo. Os valores baixos de pH e altos de PaCO_2 em M6 e M9 indicam a presença de acidose respiratória, consequência da hipoventilação. Em geral, a cetamina não influencia os gases sanguíneos. Contudo, em alguns pacientes pode causar hipercapnia [13]. Na acidose respiratória, onde a PaCO_2 tende a subir e o pH a reduzir, há uma elevação nos níveis do íon bicarbonato [7], o que não ocorreu no presente estudo, havendo uma ausência do mecanismo de compensação aos distúrbios respiratórios. A diminuição do EB pode ser decorrente também da depressão respiratória causada pelos fármacos, que reduziu os níveis de bicarbonato. O TCO_2 mensura tanto o CO_2 dissolvido no sangue quanto o HCO_3^- presente na amostra, e em indivíduos normais o TCO_2 é maior do que a concentração de HCO_3^- em 1 a 2 mEq/L. A redução do HCO_3^- causa diminuição no TCO_2 e EB [7], evento este que foi observado no presente experimento.

Foram observados valores de cortisol maiores que os relatados pela literatura para cães, que variam de 0,25 a 2,3 $\mu\text{g/dL}$ [19]. O aumento do cortisol se deve aos estímulos nociceptivos decorrentes da tração e ligadura dos pedículos ovarianos [9] e à persistência dos efeitos nociceptivos após a remoção do estímulo alérgico [14]. Após a dermatomia já haviam níveis elevados de cortisol ($3,31 \pm 2,34 \mu\text{g/dL}$) quando comparado aos valores de referência, apesar de não haver diferença es-

tatística. O aumento no cortisol determina aumento da glicogenólise hepática e, conseqüentemente, aumento da glicemia [15], como observado no presente estudo. Vale ressaltar que a mensuração da pressão arterial contribuiu na monitoração da dor. Segundo Souza *et al.* [23] os maiores estímulos dolorosos durante a OH ocorrem na dermatomia e na ligadura dos pedículos ovarianos. Assim, com base nos achados de cortisol, glicemia e pressão arterial, o protocolo utilizado não foi capaz de abolir a dor nesses momentos.

Quanto ao miorelaxamento observado, acredita-se que tenha havido um sinergismo entre a detomidina e o midazolam em relação aos efeitos miorelaxantes de ação central [10].

Acredita-se que a detomidina possa ter aumentado o tempo de recuperação uma vez que a coadministração de substâncias biotransformadas no fígado pode aumentar a meia-vida da cetamina, em razão da competição enzimática [10]. Além disso, a redução da temperatura pode ter interferido no elevado tempo de recuperação. A ocorrência de salivação, agitação e vocalização é comum quando da administração de anestésicos dissociativos.

CONCLUSÕES

A anestesia intravenosa contínua com dextrocetamina e detomidina, nas doses utilizadas, e em associação à pré-medicação com midazolam, morfina e detomidina, causa depressão respiratória e alterações cardiovasculares, recomendando-se a suplementação com oxigênio e monitoração eletrocardiográfica constante. Além disso, tal protocolo anestésico não é suficiente para abolir a dor causada pelo procedimento de OH eletiva em cadelas.

MANUFACTURERS

¹Roche Diagnóstica Brasil. São Paulo, SP, Brazil.

²Laboratório Cristália. São Paulo, SP, Brazil.

³Agener União - Saúde Animal. Embu-Guaçu, SP, Brazil.

⁴Delta Life. São José dos Campos, SP, Brazil.

⁵G-Tech. São Paulo, SP, Brazil.

⁶Drake. São José do Rio Preto, SP, Brazil.

⁷Ouro Fino - Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

Ethical approval. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, sob o protocolo CEP nº 286/2015.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Cardoso F.T.S., Feitosa Júnior F.S., Diniz B.L.M., Lucena L.U. & Silva Júnior J.R. 2008.** Neuroleptoanalgesia associada à anestesia epidural com lidocaína e xilazina em cutias (*Dasyprocta aguti*). *Acta Scientiae Veterinariae*. 36(2): 149-154.
- 2 **Casoni D., Spadavecchia C. & Adami C. 2015.** S-ketamine versus racemic ketamine in dogs: their relative potency as induction agents. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 42(3): 250-259.
- 3 **Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. 2014.** *Anestesia em Cães e Gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca, 632p.
- 4 **Duke T. 2013.** Review Article Compte rendu - Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 54(3): 276-282.
- 5 **González F.H.D. & Silva S.C. 2017.** *Introdução à Bioquímica Veterinária*. 3.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 538p.
- 6 **Goodwin J.K. 2002.** Eletrocardiografia. In: Goodwin J.K. & Tilley L.P. (Eds). *Manual de Cardiologia para Cães e Gatos*. 3.ed. São Paulo: Roca, pp.39-65.
- 7 **Johnson R.A. & Morais H.A. 2007.** Distúrbios ácido-básicos respiratórios. In: Dibartola S.P. (Ed). *Anormalidade de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-básico na Clínica de Pequenos Animais*. 3.ed. São Paulo: Roca, pp.270-282.
- 8 **Lorentz M.N. & Viana B.S.B. 2011.** Disritmias cardíacas e anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 61(6): 798-813.
- 9 **Malm C., Savassi-Rocha P.R., Geller V.A., Oliveira H.P., Lamounier A.R. & Foltynnek V. 2005.** Ovarió-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. II-Evolução clínica pós-operatória. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 57(2): 162-172.
- 10 **Massone F. 2011.** *Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e técnicas, texto e atlas*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 428p.
- 11 **Murrell J.C. & Hellebrekers L.J. 2005.** Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 32(3): 117-127.
- 12 **Nunes N., Camacho A.A., Kronka S.N. & Costa J.L.O. 1996.** Eletrocardiographic study of the anesthetic combination of ketamine and chlorpromazine HCL in felines. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 34: 313-316.
- 13 **Oklu E., Bulutcu F.S., Yalcin Y., Ozbek U., Cakali E. & Bayindir O. 2003.** Which anesthetic agent alters the hemodynamic status during pediatric catheterization? Comparison of propofol versus ketamine. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 17(6): 686-690.
- 14 **Oliveira Júnior J.O., Portella Júnior C.S.A. & Cohen C.P. 2016.** Inflammatory mediators of neuropathic pain. *Revista Dor*. 17(1): 35-42.
- 15 **Paredes S. & Ribeiro L. 2014.** Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 60(1): 84-92.
- 16 **Pohl V.H., Carregaro A.B., Lopes C., Garlet C. & Marques J.S. 2011.** Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovarioossalpingo-histerectomia. *Ciência Rural*. 41(1): 154-159.
- 17 **Pohl V.H., Carregaro A.B., Lopes C., Gehrcke M.I., Muller D.C. & Garlet C.D. 2012.** Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 76(3): 215-220.
- 18 **Ringer S.K., Schwarzwald C.C., Portier K.G., Ritter A. & Bettschart-Wolfensberger R. 2013.** Effects on cardiopulmonary function and oxygen delivery of doses of romifidine and xylazine followed by constant rate infusions in standing horses. *The Veterinary Journal*. 195(2): 228-234.
- 19 **Russell N.J., Foster S., Clark P., Robertson I.D., Lewis D. & Irwin P.J. 2007.** Comparison of radioimmunoassay and chemiluminescent assay methods to estimate canine blood cortisol concentrations. *Australian Veterinary Journal*. 85(12): 487-494.
- 20 **Silva F.C., Hatschbach E., Lima A.F., Carvalho Y.K. & Massone F. 2007.** Continuous infusion in adult female dogs submitted to ovariohysterectomy with midazolam-xylazine and/or medetomidine pre-treated with methotrimeprazine and buprenorphine. *Acta Cirurgica Brasileira*. 22(4): 272-278.

- 21 Soares J.H.N. 2012.** Fisiologia respiratória e ventilatória. In: Rabelo R. *Emergências de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.857-867.
- 22 Souza A.P., Carareto R., Nunes N., Leite A.V. & Paula D.P. 2002.** Eletrocardiografia em cães anestesiados com cetamina-S (+) ou cetamina. *Ciência Rural*. 32(5): 787-791.
- 23 Souza A.P., Pompermayer L.G., Lavor M.S.L., Duarte T.S. & Silva R.M.N. 2002.** Butorfanol na anestesia com propofol em gatas pré-tratadas com levomepromazina. *Ciência Rural*. 32(4): 589-594.