



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**Efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos da  
sedação isolada com dexmedetomidina em cães  
saudáveis**

ROBERTO CÂNDIDO DE AQUINO FILHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
EM SAÚDE ANIMAL

BRASÍLIA/DF  
MARÇO/2019



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**Efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos da  
sedação isolada com dexmedetomidina em cães  
saudáveis**

ROBERTO CÂNDIDO DE AQUINO FILHO

ORIENTADORA: GLÁUCIA BUENO PEREIRA NETO

PUBLICAÇÃO: 159/2019

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA E CIRURGIA ANIMAL  
LINHA DE PESQUISA: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE  
AFECÇÕES DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS E SILVESTRES

BRASÍLIA/DF  
MARÇO/2019

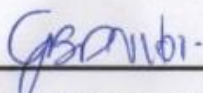
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos da sedação  
isolada com dexmedetomidina em cães saudáveis

ROBERTO CÂNDIDO DE AQUINO FILHO

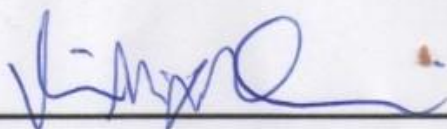
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA  
AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
SAÚDE ANIMAL, COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE EM SAÚDE ANIMAL.

APROVADA POR:



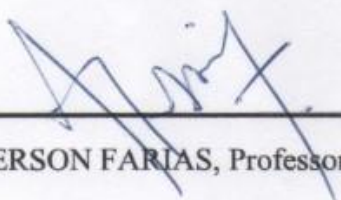
---

GLÁUCIA BUENO PEREIRA NETO, Professora Doutora (FAV/UnB), Orientadora



---

RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA, Professor Doutor (FAV/UnB)



---

ANDERSON FARIAS, Professor Doutor (UPIS)

BRASÍLIA/DF, MARÇO DE 2019

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

AQUINO FILHO, R. C. **Efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos da sedação isolada com dexmedetomidina em cães saudáveis.** Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2015, 25 p., Dissertação de Mestrado

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pela autor à Universidade de Brasília e encontra-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de Mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

AQUINO FILHO, Roberto Cândido de

Efeitos eletrocardiográficos e ecocardiográficos da sedação isolada com dexmedetomidina em cães saudáveis. Orientação de Gláucia Bueno Pereira Neto Brasília, 2019. 25 p. :il.

Dissertação de Mestrado (M) – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2019

1. Sedação. 2. Eletrocardiograma 3. Ecocardiograma. 4. Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos 5. Vasoconstrição. I. AQUINO FILHO, R.C. II. Título

## DEDICATÓRIA

Trabalho dedicado aos meus pais Sandra Maria de Castro (*in memorian*), Roberto Cândido de Aquino (*in memorian*), irmão Vinícius Castro Cândido de Aquino e a todos os animais os quais tive contato durante a minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus amigos o apoio durante a realização desta etapa; especialmente ao Álvaro, pela ajuda na realização e interpretação dos testes estatísticos; ao Marcos, pelo imenso suporte emocional; à Camilla, pela realização dos ecocardiogramas e amizade; à Tati, pela prontificação e ajuda na logística, cirurgias e na realização do experimento. A todos residentes e amigos do HVet e, ainda, à professora Gláucia pela orientação e ajuda prestada.

Graças à ajuda de todos vocês, posso me aprimorar como profissional e devolver esse conhecimento à sociedade. Sou grato pelas políticas públicas de ensino, as quais possibilitam mobilidade e busca de igualdade social e, à CAPES, pela bolsa de estudos ofertada.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Informações adicionais.....	xi
Resumo.....	2
Abstract.....	3
Introdução.....	4
Materiais e Métodos.....	4
Resultados.....	6
Discussão.....	9
Conclusão.....	12
Referências Bibliográficas.....	13
Anexo I.....	14

## LISTA DE ABREVIATURAS

AV	Atrioventricular
BAV II	Bloqueio atrioventricular de segundo grau
bpm	Batimentos por minute
CEUA	Comissão de Ética no Uso Animal
Cl <sup>-</sup>	Cloreto
CVP	Complexo ventricular prematuro
DC	Débito cardíaco
DEX	Dexmedetomidina
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEC	Fração de encurtamento
FEJ	Fração de ejeção
iCa	Cálcio ionizado
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
IVVEFd	Índice de volume ventricular esquerdo ao final da diástole
IVVEFs	Índice de volume ventricular esquerdo ao final da sístole
K <sup>+</sup>	Potássio
µg/kg	Microgramas por quilo
µg/kg/h	Microgramas por quilo por hora
mmHg	Milímetros de mercúrio



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência das arritmias em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.....	9
Tabela 2. Valores das medianas e intervalos interquartis dos parâmetros eletrocardiográficos observados em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.....	9
Tabela 3. Valores das medianas e intervalos interquartis dos parâmetros ecocardiográficos observados em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.....	10
Tabela 4. Valores das medianas e intervalos interquartis dos parâmetros eletrolíticos, em mEq/ L, observados em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.....	10

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Traçados eletrocardiográficos obtidos na derivação II, na velocidade de 50mm/segundo, em um cão sedado com dexmedetomidina. (A) BAV II Mobitz tipo II em T10; (B) CPV em T30.....

8

## **INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

A presente dissertação encontra-se formatada segundo as normas de submissão de artigos para publicação no periódico Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, classificado como B1 no sistema Qualis/CAPES.

## RESUMO

A dexmedetomidina é um sedativo agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico comumente utilizado em cães associado aos opióides e menos frequentemente de forma isolada. O objetivo deste trabalho foi elucidar os efeitos da sedação contínua somente com a DEX sobre as variáveis ecocardiográficas e eletrocardiográficas em cães saudáveis. Utilizou-se nove cães machos adultos, pesando  $13,6 \pm 4,8$  kg e com  $3,6 \pm 2,3$  anos de idade. Os animais receberam  $15 \mu\text{g/kg}$ , IM de dexmedetomidina seguido da infusão contínua de  $1 \mu\text{g/kg/h}$  durante 60 minutos. As variáveis eletrocardiográficas, a pressão arterial sistólica e os eletrólitos foram avaliados nos tempos basal (T0), e aos dez (T10), trinta (T30) e sessenta minutos (T60) após administração do fármaco, enquanto que os parâmetros ecocardiográficos em T0, T30 e T60. Ocorreu bradicardia e diminuição e débito cardíaco com o aumento do tempo de administração da DEX. Em relação ao ritmo, o bloqueio atrioventricular de segundo grau foi o mais frequente. As demais variáveis estudadas não apresentaram diferenças significativas durante o período de infusão. Desta forma, concluiu-se que a dexmedetomidina provocou alterações hemodinâmicas caracterizadas pela significativa redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, como também induziu bradiarritmia. Portanto, deve ser utilizada com cautela em cães, principalmente nos cardiopatas ou aqueles com doenças sistêmicas que levem a essas condições mencionadas.

Palavras-chave: Sedação, Eletrocardiograma, Ecocardiograma, Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, Vasoconstrição.

## ABSTRACT

Dexmedetomidine is an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist sedative commonly used in dogs associated with opioids and less often in isolation. The objective of this study was to elucidate the effects of continuous sedation only with DEX on echocardiographic and electrocardiographic variables in healthy dogs. Nine adult male dogs weighing  $13.6 \pm 4.8$  kg and  $3.6 \pm 2.3$  years of age were used. The animals received  $15 \mu\text{g} / \text{kg}$  IM of dexmedetomidine followed by continuous infusion of  $1 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$  for 60 minutes. The electrocardiographic variables, systolic blood pressure and electrolytes were evaluated at baseline (T0), and at ten (T10), thirty (T30) and sixty minutes (T60) after administration of the drug, while the echocardiographic parameters at T0, T30 and T60. Bradycardia and cardiac output decreased with increasing time of DEX administration. In relation to rhythm, second degree atrioventricular block was the most frequent. The other variables studied did not present significant differences during the infusion period. Thus, it was concluded that dexmedetomidine caused hemodynamic changes characterized by a significant reduction in heart rate and cardiac output, but also induced bradyarrhythmia. Therefore, it should be used with caution in dogs, especially those with heart disease or those with systemic diseases that lead to these conditions.

Key-words: Sedation, Electrocardiography, Echocardiography,  $\alpha_2$  adrenergic agonist, vasoconstriction.

**EFEITOS ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS DA  
SEDAÇÃO ISOLADA COM DEXMEDETOMIDINA EM CÃES SAUDÁVEIS.**

AQUINO FILHO, R. C<sup>1\*</sup>; NETO, G. B. P<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, UnB,  
Brasília, DF

\*Autor para correspondência. [candido.beto@hotmail.com](mailto:candido.beto@hotmail.com)

## Introdução

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos são amplamente utilizados na rotina anestésica veterinária como sedativo em diversos procedimentos como parte do protocolo para a pré-anestesia, analgesia, ventilação mecânica e exames de ultrassom, radiografia e ecocardiografia. Seus efeitos analgésicos, sedativos e adversos são dose-dependentes e as alterações hemodinâmicas são mediadas por mecanismos centrais e periféricos, como o aumento da atividade vagal e ação vasoconstritora, caracterizadas por bradicardia elevação da resistência vascular sistêmica e diminuição da temperatura corpórea (HERBERT *et al.*, 2007).

Os receptores agonistas  $\alpha_2$  possuem efeitos farmacológicos complexos e várias funções fisiológicas mediadas por seus diferentes subtipos. São receptores de membrana compostos por proteínas G que se ligam seletivamente por mediadores extracelulares endógenos e exógenos. Em humanos, seus subtipos consistem em três  $\alpha_2$  isoreceptores ( $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$  e  $\alpha_{2c}$ ) com propriedades semelhantes e possuem a composição homóloga de aminoácidos de aproximadamente 70% a 75% (AFONSO & REIS, 2012).

A dexmedetomidina (DEX), esteroisômero da medetomidina, é o agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico que apresenta maior relação de seletividade entre  $\alpha_2$  e  $\alpha_1$  (1600:1). Desta forma, baixas doses são necessárias para promover sedação, o que pode resultar em menor depressão respiratória em relação aos demais agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, por isso é comumente utilizado na sedação de cães e gatos, geralmente associado a opióides (DUTTA *et al.*, 1999).

Seu mecanismo de ação sedativo, semelhantemente a outros agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, é decorrente da redução da estimulação simpática proveniente do sistema nervoso central. Ademais, por causar ativação dos receptores alpha adrenérgicos pós-sinápticos vasculares, observa-se importante vasoconstrição, o que eleva a resistência vascular sistêmica e induz a bradicardia reflexa (CONGDON *et al.*, 2013).

A avaliação ecocardiográfica e eletrocardiográfica são exames fundamentais na investigação do paciente cardiopata, e muitas vezes para a realização do ultrassom é necessário a contenção do animal por meio de sedativos para obtenção de imagens com melhor qualidade, portanto os seus efeitos sobre coração devem ser considerados na interpretação desses exames. Na sedação de cães saudáveis com DEX associada ao butorfanol observou-se variações hemodinâmicas relacionadas à redução da FC,

diminuição do DC e da função sistólica e a presença de regurgitação mitral sem causa prévia (KELLIHAN *et al.*, 2015). No entanto, outros estudos sobre o efeito do fármaco no miocárdio e perfusão coronária não demonstraram a influência da vasoconstrição sobre a função cardíaca (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005; HONGO *et al.*, 2016). Por sua vez, a pressão arterial sistêmica tende a seguir comportamento bifásico com inicial elevação por vasoconstrição periférica e posterior queda decorrente da vasodilatação (AFONSO & REIS, 2012).

No que concerne as alterações eletrocardiográficas, estudos sugerem que a DEX pode deprimir o nodo sinusal gerando frequências cardíacas mais baixas, como também influenciar na função do nodo atrioventricular (AV), sem necessariamente prolongar significativamente o intervalo PR ou conduzir ao bloqueio AV (ERGUL *et al.*, 2015). As arritmias mais comuns após a administração de agonistas  $\alpha_2$  incluem bradicardia, BAV II e *sinus arrest*, além de assistolia em cães e humanos (CHEN *et al.*, 2012; KATAKA *et al.*, 2014).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi elucidar os efeitos da sedação contínua somente com a DEX sobre as variáveis ecocardiográficas e eletrocardiográficas em cães saudáveis, a fim de subsidiar a escassa literatura sobre estes parâmetros durante o uso isolado deste fármaco nesta espécie.

## **Materiais e métodos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade de Brasília, sob o protocolo n° 26/2018, e todos animais incluídos tiveram autorização firmada por escrito por seus tutores. Para certificação de hígidez dos animais, realizou-se triagem prévia consistindo de histórico com ausência de doenças conhecidas, anamnese, exames físico, laboratoriais (hemograma, albumina, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, glicemia, lactato sérico e hemogasometria venosa), e complementares, como eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO) e mensuração da pressão arterial sistólica (PAS). Foram excluídos do estudo animais portadores de qualquer suspeita de enfermidade clínica aguda ou crônica, alterações nos valores de normalidade nos exames realizados na triagem inicial e pós-cirúrgico recente (dentro de 30 dias).



Foram triados 10 animais machos e, predominantemente, sem raça definida. Vale ressaltar que após o estabelecimento do protocolo de sedação do estudo descrito abaixo, um único animal apresentou taquicardia ventricular sustentada poucos minutos após administração IM da DEX, necessitando da intervenção terapêutica com a reversão do sedativo com atipemazole (aproximadamente 70 µg/kg, IV) e da arritmia ventricular com lidocaína (2 mg/kg, IV). Este animal foi excluído do estudo. Portanto, o grupo avaliado foi composto por nove cães com idade entre um a oito anos (média  $3,6 \pm 2,3$  anos), massa corporal entre 8,1 a 20 kg (média  $13,6 \pm 4,8$  kg).

Com a seleção do grupo experimental, iniciou-se o protocolo sedativo somente com DEX para registro das variáveis ecocardiográficas, eletrocardiográficas, mensuração da pressão arterial sistêmica e dosagem de eletrólitos, citados a seguir.

#### Protocolo de sedação

O protocolo de sedação consistiu na administração IM, na região femoral lateral, de 15 µg/kg de DEX seguida, após dez minutos, da infusão contínua na taxa de 1 µg/kg/h durante 60 minutos (KUSSELA *et al.*, 2001).

Os tempos experimentais para obtenção da PAS e dos parâmetros eletrocardiográficos e eletrolíticos foram o basal (T0), dez minutos após aplicação IM de dexmedetomidina (T10), trinta minutos (T30) e 60 minutos (T60) após início da infusão contínua de DEX em T10. Já para o registro dos parâmetros ecocardiográficos os tempos foram T0, T30 e T60.

#### Exame Eletrocardiográfico

Para registro e análise das variáveis eletrocardiográficas, utilizou-se eletrocardiograma computadorizado, sistema de ECG PC Veterinário (TEB – Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo, Brasil). Os animais gentilmente contidos em decúbito lateral direito e os eletrodos posicionados de acordo ao proposto por Tilley (1992). A velocidade de registro dos traçados foi de 50 mm/s, com ajuste da sensibilidade do aparelho para 1mV = 1cm e obtenção das derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF. Foram mensuradas, em DII, as variáveis ritmo e FC (bpm); duração (ms) e amplitude (mV) das ondas P e R; duração do complexo QRS e intervalos P-R e Q-T. O ECG foi registrado por cinco minutos, durante cada tempo experimental.

### Mensuração da Pressão Arterial Sistólica

Para aferição da PAS não invasiva utilizou-se o método Doppler vascular (DV 610, Medmega, Franca, Brasil). Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, e os manguitos selecionados apresentavam diâmetro de aproximadamente 40% da circunferência do membro torácico esquerdo, captando-se o pulso doppler na artéria digital palmar. O valor adotado, após descarte da primeira aferição, foi a média aritmética de cinco aferições consecutivas realizadas pelo mesmo operador (ACIERNO *et al.*, 2018).

### Exame Ecocardiográfico

A avaliação ecocardiográfica foi realizada no modo M, por meio do aparelho ultrassonográfico (SonoSite M-Turbo, São Paulo, Brasil) com transdutor de 5-8 mHz, conforme descrito e recomendado por BOON (1998). As imagens ecocardiográficas foram realizadas sempre pelo mesmo operador e obtidas através da janela paraesternal direita, entre o quarto e quinto espaços intercostais, com o cursor direcionado equidistante aos músculos papilares do ventrículo esquerdo no plano cordal. Analisou-se diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole (DIVEs) e diástole (DIVEd), espessuras do septo interventricular na sístole (SIVs) e diástole (SIVd) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole (PLVEs) e diástole (PLVEd). Por meio de algumas dessas variáveis, calculou-se, a partir das fórmulas do Anexo I, as frações de encurtamento (FEC) e de ejeção (FEJ), volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC), índice de volume ventricular esquerdo ao final da sístole (IVVEFs), índice de volume ventricular esquerdo ao final da diástole (IVVEFd), volume ventricular esquerdo sistólico (VVEs) e volume ventricular esquerdo diastólico (VVEd).

### Mensuração dos Eletrólitos

A dosagem dos eletrólitos sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ), cálcio ionizado ( $\text{iCa}$ ) e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) foi realizada por meio da coleta de amostras de sangue obtidas por meio da punção da veia jugular em seringa com heparina sódica, as quais foram armazenadas em temperatura entre 2°C a 8°C e processadas, no máximo, em até 2,5h, em aparelho de hemogasometria (Cobas b121, Roche, São Paulo, Brasil). Os eletrólitos foram dosados com intuito de subsidiar que as possíveis alterações de ritmo a serem por decorrência de distúrbios eletrolíticos.

### Análise Estatística

Os testes estatísticos dos dados obtidos foram realizados utilizando o software SciPy (Python 3.7). Para avaliação da normalidade dos dados das variáveis contínuas, empregou-se o teste de D'agostino & Pearson. Em seguida, para a comparação entre os tempos experimentais utilizou-se o teste de variância unidirecional por medidas repetidas (RM ANOVA ) para os dados paramétricos e para os não paramétricos o teste de Kruskal-Wallis. Os dados foram representados pelas medianas e intervalos interquartis. Os testes cujos valores de  $p < 0,05$ , foram considerados estatisticamente significativos.

### Resultados

A partir do registro eletrocardiográfico do ritmo cardíaco, diagnosticou-se BAV II Mobitz tipo II (Figura 1A), CVP (Figura 1B) e arritmia sinusal. A Tabela 1 demonstra a prevalência das arritmias ao longo do tempo. A análise da duração e amplitude das ondas, complexo QRS e segmentos do ECG, não revelou diferença significativa ao longo de nenhum tempo experimental. Houve queda significativa da FC ( $p < 0,05$ ) após a administração da DEX em T10, T30 e T60. Em relação a PAS, seus valores tenderam a reduzir, no máximo, em 14% em relação ao seu valor basal e não sendo o suficiente para resultar em diferenças significativas durante o tempo de infusão. A Tabela 2 expõe os valores mensurados dos traçados do ECG, em DII, e PAS.



Figura 1. Traçados eletrocardiográficos obtidos na derivação DII, na velocidade de 50mm/segundo, em um cão sedado com dexmedetomidina. (A) bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II em T10; (B) complexo ventricular prematuro em T30.

Tabela 1. Incidência das arritmias em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.

TEMPO*	BAV II	CVP	ARRITMIA SINUSAL	RITMO SINUSAL
T0	-	11,11% (1/9)	66,67% (6/9)	22,22% (2/9)
T10	77,77% (7/9)	-	88,88% (8/9)	11,11% (1/9)
T30	77,77% (7/9)	11,11% (1/9)	77,77% (7/9)	22,22% (2/9)
T60	66,66% (6/9)	-	77,77% (7/9)	22,22% (2/9)

\* Duração dos registros eletrocardiográficos de cinco minutos. BAV II (bloqueio atrioventricular de 2°); CVP (complexo ventricular prematuro).

Tabela 2. Valores das medianas e intervalos interquartis dos parâmetros eletrocardiográficos observados em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.

TEMPO	PAS	FC	P		P-R	R	QRS	QT
			(ms)	(mV)	(ms)	(mV)	(ms)	(ms)
T0	142	122	51	0,2	111	0,86	66	229
	[128 - 162]	[105-128]	[47-56]	[0,13 - 0,28]	[84,5-119,5]	[0,65-1,4]	[59-76,5]	[211-243,5]
T10	132	45*	52	0,16	115	1,24	71	240
	[108 - 162]	[41-54]	[48 - 53,5]	[0,13 - 0,2]	[106-141]	[0,68-1,65]	[56,5-76,5]	[232,5-255,5]
T30	128	44*	52	0,2	122	1,25	70	241
	[90-146]	[41 - 56]	[47,5 - 53]	[0,12 - 0,2]	[107-146]	[0,69-1,63]	[69,4-77]	[230-274,5]
T60	130	49*	49	0,17	129	1,25	67	242
	[116-142]	[41 - 57]	[46 - 57]	[0,11-0,19]	[103,5-143,5]	[0,64-1,6]	[63-78,5]	[240-279,5]

\*Diferença significativa quando comparado ao T0 ( $p < 0,05$ ); FC (frequência cardíaca, em bpm); ms (milissegundos); mV (milivolts), PAS (pressão arterial sistólica, em mmHg)

Na avaliação das variáveis ecocardiográficas, houve diferença significativa somente em relação aos valores do DC em T30 e T60, em relação ao T0. Os valores da mediana e intervalos interquartis dos parâmetros estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores das medianas e intervalos interquartis dos parâmetros ecocardiográficos observados em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.

TEMPO	DC	VS	FEJ	FEC	IVVEFs	IVVEFd	VVEs	VVEd
<b>T0</b>	3360 [2550,3 - 3648,8]	25,2 [19,8 - 29,6]	67,4 [61,9 - 83,2]	33,4 [31,2 - 40,9]	17,3 [9,8 - 22]	60,8 [48,4 - 65,8]	9 [5,9 - 14,8]	34,4 [25,3 - 40,8]
<b>T30</b>	1400,5* [1162,6 - 1623,2]	22,5 [20,2 - 25,8]	71,1 [58,9 - 76,3]	39,2 [28,4 - 43,5]	18,8 [12,9 - 26,8]	59 [51,2 - 72,5]	10 [6,3 - 16,1]	35,3 [29,7 - 40,2]
<b>T60</b>	1456,6* [1230 - 1673,4]	22,2 [16,3 - 26,3]	65,7 [56,6 - 68,1]	34,8 [28,4 - 51,8]	19,6 [18,1 - 28]	62,1 [55,1 - 65,5]	10,6 [8,1 - 15,6]	33,9 [24,8 - 42,5]

\*Diferença significativa quando comparado ao T0 (  $p < 0,05$ ); DC (débito cardíaco, em ml/minuto); VS (volume sistólico, em mL/m<sup>2</sup>); FEJ (fração de ejeção, em %); FEC (fração de encurtamento, em %); IVVEFs (índice do volume ventricular esquerdo ao final da sístole, em ml/m<sup>2</sup>); IVVEFd (índice do volume ventricular esquerdo ao final da diástole, em ml/m<sup>2</sup>); VVEs (volume ventricular esquerdo sistólico, em ml); VVEd (volume ventricular esquerdo diastólico, em ml).

Os eletrólitos mensurados não apresentaram diferenças significativas ou alterações dos valores de referência ao longo do tempo (Tabela 4).

Tabela 4. Valores das medianas e intervalos interquartis dos parâmetros eletrolíticos, em mEqL<sup>-1</sup>, observados em cães sedados com dexmedetomidina nos diferentes tempos experimentais.

TEMPO	Na	K	iCa	Cl
<b>T0</b>	152 [150,6-154,6]	3,85 [3,6-3,9]	0,8 [0,6-0,9]	116,7 [114,9-117,4]
<b>T10</b>	152,3 [150-156]	3,76 [3,3-3,9]	0,8 [0,5-0,9]	116,7 [113,2-117,5]
<b>T30</b>	154,8 [152,5-155,9]	3,8 [3,4-4]	0,6 [0,6-0,9]	117,3 [113,9-118]
<b>T60</b>	151,45 [150,4-153,3]	3,9 [3,7-4]	0,8 [0,7-1]	113,7 [112,8-119,3]

\* Diferença significativa quando comparado ao T0 ( $p < 0,05$ ).

## Discussão

Este trabalho avaliou as variáveis eletrocardiográficas, ecocardiográficas e eletrolíticas em cães saudáveis ao receberem 15 µg/kg IM de dexmedetomidina e, após

10 minutos, infusão à 1 µg/k/h até completar 60 minutos de T0. As doses utilizadas no protocolo do presente estudo estão de acordo com o utilizado por outros autores ao avaliarem os efeitos hemodinâmicos deste fármaco em cães (KUSSELA *et al.*, 2001).

A dexmedetomidina tem sido considerada como opção de tratamento para arritmias supraventriculares, como taquicardia juncional ectópica, redução da incidência de arritmias ventriculares, devido ao seu efeito simpatolítico, e atuação no sistema de condução cardíaca, apesar de não estar bem descrita na literatura. Uma explicação para as propriedades antiarrítmicas da DEX é a estimulação secundária dos receptores  $\alpha_2$  no do nervo vago resultando em aumento do tônus vagal eferente no miocárdio. Este efeito é similar ao mecanismo dos betabloqueadores, através da diminuição da produção de AMPc, aumentando o período refratário das células do miocárdio e diminuindo a sua automaticidade e promoção do efeito antiarrítmico. Outra possibilidade é a afinidade da DEX nos receptores imidazolínicos tipo I no SNC, relacionando-se com a prevenção de arritmias ventriculares (ERGUL *et al.*, 2015). Curiosamente, notou-se uma tendência do efeito antiarrítmico da dexmedetomidina relacionada à redução da ocorrência de CVP, em um único cão, ao longo do tempo de infusão do fármaco. Entretanto, devido à pequena amostra populacional na qual foi observado tal fenômeno, não se pode atribuir exclusivamente tal efeito à DEX.

A bradicardia sinusal é uma consequência bem documentada da administração de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos conforme observado nesse estudo, sendo que há relatos de parada cardíaca proveniente da DEX. Takata *et al* (2014) relataram, em um homem, aumento progressivo do intervalo PQ durante administração em infusão, mesmo em subdose, seguido de bloqueio atrioventricular completo e parada cardíaca. Chen *et al* (2012) associaram o sucesso da reanimação de parada cardíaca, em um cão, através reversão da DEX com atipemazole.

Alguns estudos em cães não revelaram diferenças em relação à presença de arritmias entre grupo de animais anestesiados com DEX após 24 horas avaliados por Holter comparado com o grupo controle (KUSSELA *et al.*, 2002; VÄISÄNEN *et al.*, 2005). A baixa influência sobre as medidas eletrocardiográficas, com o uso da DEX, e aparecimento de arritmias, como BAV II, é justificada devido à depressão no nodo SA e a outros mecanismos não bem elucidados (ERGUL *et al.*, 2015). O frequente registro de BAV II, sendo a arritmia mais comum diagnosticada neste estudo, além da arritmia

sinusal, é bem documentado com a utilização de agonistas  $\alpha_2$  devido aos mecanismos simpatolíticos supracitados.

A amplitude e duração da onda P, representam, no átrio, o tempo de condução do nodo SA até o nodo AV; enquanto que o intervalo PR apresenta o sistema de condução intra-atrial e AV. Em pacientes pediátricos humanos, é evidenciada significante depressão da função do nodo AV sem alterações nos intervalos do ECG, mesmo com bradicardia (ERGUL *et al.*, 2015). Neste estudo, não observou-se alterações estatísticas destas variáveis em relação ao valor basal (T0) em nenhum tempo. Notou-se uma tendência do aumento da duração (ms) PR a qual pode indicar influência da DEX no sistema de condução elétrica AV, porém não houve diferença estatística ao longo do tempo e nem ocorrência de BAV de primeiro grau, pois os valores médios ainda estavam dentro dos valores de referência propostos por TILLEY (1992).

As variáveis eletrocardiográficas QRS e QT indicam o tempo, em ms, da despolarização e repolarização ventricular, respectivamente, e não houve alterações de seus valores com o protocolo anestésico empregado durante nenhum tempo experimental. Em humanos, a duração do complexo QRS tende a diminuir devido ao aumento da atividade simpática e, devido à atividade simpatolítica da DEX, poderia se esperar a não alteração nesta variável ou aumento de duração (CHRYSTOSTOMOU *et al.*, 2010). Adicionalmente, neste estudo, a manutenção do comportamento da amplitude da onda R, nivelamento ST e características da onda T sugerem que há pouca ou nenhuma influência sob sistema de condução elétrica ventricular, a qual não é bem descrita na literatura (CONGDON *et al.*, 2013).

A pressão arterial sistêmica reflete a resistência vascular periférica e pressão intraventricular por estimar, de forma indireta, os índices de pós carga (SAPONARO *et al.*, 2013). Neste estudo, não se documentou efeito hipertensivo a partir do protocolo proposto por aferição a partir de método não invasivo. A PAS tornou-se estável ao longo do tempo sem resultar em hipotensão e diferenças significativas em relação ao seu valor basal. Adicionalmente, é descrito que baixas doses de agonistas  $\alpha_2$ , os efeitos centrais hipotensivos podem predominar sobre os efeitos vasoconstritivos. Os achados desse estudo corroboram com os resultados obtidos por UILOENREEF & MURREL (2008) e KUSSELA *et al.* (2001).

Os padrões ecocardiográficos possuem influência das diferentes conformações corpóreas existentes em cães, apresentando influência até dentro da mesma raça devido

às variações de peso corpóreo e tamanho. Em ressalva, os índices de função ventricular esquerda apresentam não possuir correlação com estes aspectos (MUZZI et al, 2000). Neste trabalho, adotou-se as variações esperados conforme o peso e idade médios calculados do grupo observado.

Em um estudo ecocardiográfico, cães sedados com 20 µg/kg IM de medetomidina apresentaram leve aumento, sem diferença estatística, da pós-carga do ventrículo direito e esquerdo; e aumento significativo do índice do volume sistólico final, parâmetro sensível às variações da pós-carga sistêmica, diferentemente ao observado neste estudo, em que o IVVEs manteve-se estável ao longo do tempo (SAPONARO *et al.*, 2013). A contratilidade do miocárdio influencia diretamente na FEJ, a qual não apresentou diferenças significativas segundo esses autores, igualmente ao observado neste trabalho constatou-se resultados similares, mesmo com leve redução de seus valores em relação ao basal.

Ao associar butorfanol com DEX em cães saudáveis, Kellihan e colaboradores (2015) observaram grande incidência de regurgitação valvar (em até 80%) nos grupos estudados, o que não ocorreu neste trabalho. Do mesmo modo, não se observaram diminuições da FEC e FEJ com o protocolo estudado, ao contrário dos resultados encontrados por Kellihan. Estes autores sugerem que a administração da dexmedetomidina pode resultar em diminuição da função sistólica e “artefato” com contrates ecocardiográficos, o qual pode ser um viés para o diagnóstico de doenças cardíacas leves.

O produto entre FC e VS resultam, matematicamente, no valor do DC, portanto, a diminuição do DC é justificada com a significativa redução da FC ao longo do tempo. Este achado corrobora os resultados descritos na literatura quanto ao uso da dexmedetomidina e seus efeitos de ativação secundária dos receptores  $\alpha_2$  no núcleo motor dorsal do nervo vago, aumentando o estímulo vagal eferente no miocárdio (DUTTA *et al.*, 1999; CONGDON *et al.*, 2013; SAPONARO *et al.*, 2013). No entanto, mesmo com a verificação de bradicardia ao longo da administração da DEX, os valores absolutos reduzidos do DC em T30 e T60 mantiveram dentro dos parâmetros de normalidade para espécie, provavelmente devido à manutenção do volume diastólico final.

O mecanismo de ação da dexmedetomidina inclui, ainda, ações em outros canais iônicos tais como canais  $K_{ATP}$  na musculatura vascular, receptores mediados por Na e



K, hiperpolarização ativada por cátions. Os baixos níveis de iCa podem ser resultantes de artefato devido a heparinização das amostras, podendo ser um viés deste estudo. Alterações eletrolíticas e de distúrbios ácido-base não foram encontradas em cães anestesiados com infusão contínua de DEX associados ao propofol e isoflurano (CONGDON *et al.*, 2013). Tais resultados também foram semelhantes aos achados deste trabalho, o que sugere que a sua administração não resulta em distúrbios eletrolíticos mesmo possuindo ação farmacodinâmica íons dependentes.

## **Conclusão**

Diante dos resultados apresentados neste estudo, com o protocolo de sedação com DEX utilizado, concluiu-se que:

- A dexmedetomidina causa bradicardia, com valores medianos em torno de 44 a 49 bpm ao longo de 60 minutos de sedação.
- A dexmedetomidina provoca redução em torno de 60% no débito cardíaco.
- A dexmedetomidina pode gerar ritmo cardíaco de Bloqueio Atrioventricular de Segundo Grau.
- A dexmedetomidina não resulta em diferenças eletrolíticas.
- A dexmedetomidina não resulta em diferenças de pressão arterial

## **Referências Bibliográficas**

ACIERNO, M. J. *et al.* ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1-20, 2018.

AFONSO, J.; REIS, F. Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care **Revista Brasileira de Anestesiologia** v.62, p.118-133, 2012.

BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: \_\_\_\_\_. **Manual of veterinary echocardiography**, p.151-260, 1998.

CHEN *et al.* Dexmedetomidine Related Bradycardia Leading to Cardiac Arrest in a Dog, **Pakistan Veterinary Journal**, v.32, p.635-636, 2012.

CHRYSOSTOMOU, C. *et al.*, Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with congenital heart disease. **Intensive Care Medicine**, v.36, p. 836-842, 2010

CONGDON, J. M; MARQUEZ, M.; NIYON S.; BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, p.1 – 8, 2013.

DUTTA *et al.* Influence of Cardiac Output on Dexmedetomidine Pharmacokinetics, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 89, p.519-527, 2000.

ERGUL, Y. Y. *et al.*, Electrocardiographic and Electrophysiologic Effects of Dexmedetomidine on Children, **Pacing and Clinical Electrophysiology**, p.1-6, 2015.

HERBERT, B. A. G. *et al.* Uso de Dexmedetomidina em Neurocirurgia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.57 (2), p.223-231,2007

HONGO, M. M. *et al.* Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.131, p.118-125, 2016

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

KUSSELA, E.; RAEKALLIO, M.; HIETANEN, H.; HUTTULA, J.; VAINIO, O. 24-hour Holter-Monitoring in the Perianaesthetic Period in Dogs Premedicated with Dexmedetomidine. **The Veterinary Journal**, v.164, p.235-239, 2002

KUSSELA, E. *et al.* Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v.62, p.1073-1080, 2001

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.

MUZZI, R. A. L.; ARAUJO, R. B.; MUZZI, L. A. L.; PENA, J. L. B. P. Ecocardiografia modo m em cães normais da raça pastor alemão (origem americana) do canil da polícia militar do estado de Minas Gerais, Brasil. **Ciência Rural**, v. 30 (5), 2000.

SAPONARO, V.; CROVACE, A.; DE MARZO, L.; CENTONZE, P.; STAFFIERI. Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs, **Research in Veterinary Science**, 2013

TAKATA, K. *et al.*, Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: a case report and review of the literature, **Journal of Anesthesia**, v.28, p.116-200, 2014

TILLEY, L. P. **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography: Interpretation and Treatment**. v.3, 1992.

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

## ANEXO I

Fórmulas matemáticas para a determinação de algumas variáveis utilizadas no estudo.

1. Fração de Encurtamento:

$$\%FEC (\%) = \frac{DIVEd - DIVEs}{DIVEd} \times 100$$

2. Fração de Ejeção:

$$\%FEJ (\%) = \frac{VVEd - VVEs}{VVEd} \times 100$$

3. Espessamento fracional da parede livre do ventrículo esquerdo:

$$\%PLVE (\%) = \frac{PLVEs - PLVEd}{PLVEd} \times 100$$

4. Espessamento fracional do septo interventricular:

$$\%SIV (\%) = \frac{SIVs - SIVd}{SIVd} \times 100$$

5. Volume ventricular esquerdo sistólico (s) e diastólico (d) – Método de Teichholz:

$$VVEs (\text{ml}) = \frac{(7 \times DIVEs^3)}{(2,4 + DIVEs)} \quad VVEd(\text{ml}) = \frac{(7 \times DIVEd^3)}{(2,4 + DIVEd)}$$

6. Índice de volume ventricular esquerdo ao final da sístole (s) e diástole (d):

$$IVVEFs (\text{ml}/\text{m}^2) = \frac{VVEs}{AC} \quad IVVEFd (\text{ml}/\text{m}^2) = \frac{VVEd}{AC}$$

7. Área Corporal:

$$AC (\text{m}^2) = \frac{C \times \text{Peso}_{\text{gramas}}^{0,67}}{10^4} \quad \text{Onde: } C = 10 \text{ para cães}$$

8. Volume Sistólico:

$$VS = VVED - VVEs$$

9. Débito Cardíaco:

$$DC = VS \times FC$$

10. Índice de Ejeção:

$$IE (\text{ml/batimento} \times \text{m}^2) = IVVEFd - IVVEFs$$

11. Índice Cardíaco:

$$IC (\text{L/m}^2 \times \text{minuto}) = \frac{IE \times FC}{1000}$$