
Observação dos efeitos da anestesia multimodal em coelhos empregando agonistas alfa-2 isolado ou em combinação com opioides

Observation of the effects of multimodal anesthesia in rabbits using alpha-2 agonists alone or in combination with opioids

Matheus Garcia Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6099-2692>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: matheusgarcia.mvet@gmail.com

Ananda Neves Teodoro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2227-5411>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: ananda.tteodoro@gmail.com

Juliana Talita Lima das Mercês

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8872-5675>

Faculdade Dr. Francisco Maeda - FAFRAM, Brasil

E-mail: julitamerces@gmail.com

Isabel Rodrigues Rosado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: isabel.rosado@uniube.br

Arthur Cardoso Cruvinel Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3862-9898>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: arthur_cruvinel_98@live.com

Guilherme Carnevalli Antunes de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-011X>

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, Brasil

E-mail: guilherme.carnevalli@unesp.br

Ian Martin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-8257>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: ian.martin@uniube.br

Raquel Lima Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1730-4759>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: raquelandradevet@gmail.com

Endrigo Gabellini Leonel Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

Universidade de Uberaba - UNIUBE, Brasil

E-mail: endrigoalves@gmail.com

RESUMO

O objetivo do estudo foi comparar os efeitos da anestesia balanceada com e sem metadona, além de avaliar os efeitos da xilazina e dexmedetomidina no protocolo anestésico de coelhos submetidos à cirurgia femoral. O estudo foi realizado em coelhos da raça Nova Zelândia. Quarenta coelhos machos, saudáveis, foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais. Os protocolos anestésicos variavam em relação à presença ou não de opioide e ao alfa-2-agonista utilizado. Após aplicação dos fármacos, os animais foram submetidos à cirurgia de osteotomia femoral. Observou-se uma maior depressão respiratória nos grupos que receberam opioides. Não foram observadas grandes diferenças entre os grupos que receberam dexmedetomidina e xilazina. Conclui-se que a adoção de uma técnica anestésica multimodal utilizando fármacos com ação sinérgica e complementar, resulta em uma analgesia eficaz, livre dos efeitos indesejáveis associados aos opioides. Mesmo considerando a dexmedetomidina como um fármaco indubitavelmente mais seguro que a xilazina, a utilização de uma abordagem anestésica multimodal oferece um nível de segurança semelhante entre esses fármacos.

Palavras-chave: Dexmedetomidina; Lidocaína; Metadona; Midazolam; Xilazina.

ABSTRACT

The objective of the study was to compare the effects of balanced anesthesia with and without methadone, in addition to evaluating the effects of xylazine and dexmedetomidine in the anesthetic protocol of rabbits undergoing femoral surgery. The study was carried out on New Zealand rabbits. Forty healthy male rabbits were randomly divided into four experimental groups. Anesthetic protocols varied in relation to the presence or absence of opioids and the alpha-2-agonist used. After application of the drugs, the animals underwent femoral osteotomy surgery. Greater respiratory depression was observed in the groups that received opioids. No major differences were observed between the groups receiving dexmedetomidine and xylazine. It is concluded that the adoption of a multimodal anesthetic technique using drugs with synergistic and complementary action results in effective analgesia, free from undesirable effects associated with opioids. Even considering dexmedetomidine as an undoubtedly safer drug than xylazine, the use of a multimodal anesthetic approach offers a similar level of safety between these drugs.

Keywords: Dexmedetomidine; Lidocaine; Methadone; Midazolam; Xylazine.

INTRODUÇÃO

A utilização de fármacos opioides podem estar relacionados com potenciais riscos para os pacientes, já que o uso de elevadas doses em bolus ou em infusões contínuas no período intraoperatório podem estar ligadas à hiperalgesia e ao aumento da ingestão de fármacos opioides no período pós-operatório, além de depressão cardiorrespiratória dose dependente, íleo paralítico, náuseas, vômitos, retenção urinária, tremores e dependência química em humanos (LEVY et al., 2021).

Atualmente a medicina estuda os impactos dos opioides em relação ao risco de desenvolvimento do câncer, devido a imunossupressão que os medicamentos podem

ocasionar, entretanto há escassos estudos relacionados com o papel dos fármacos no desenvolvimento da doença (FEENSTRA et al., 2023).

A anestesia livre de opioides tem sido discutida principalmente pela medicina humana como uma possível alternativa em relação aos procedimentos com o uso de opioides intraoperatórios (GOFF et al, 2023). Essa técnica consiste em uma anestesia multimodal, já que empregam-se diferentes classes de fármacos, como por exemplo, os alfa-2 agonistas e bloqueios locais, com a finalidade de poupar o uso de opioides com objetivo de reduzir os efeitos colaterais (FEENSTRA et al., 2023).

Há trabalhos na literatura médica que demonstram os benefícios da anestesia livre de opioides em pacientes com alterações respiratórias ou em indivíduos obesos, gerando menores impactos na saúde desses pacientes (LEVY et al., 2021).

Sabe-se que opioides proporcionam analgesia para procedimentos cirúrgicos e reduzem a dose de anestésicos gerais durante a manutenção anestésica (SHANTHANN et al., 2021). Um dos fármacos que compõe essa classe é metadona, que é um agonista total μ , porém também tem ação antagonista em receptores N-Metil- D- Aspartato (NMDA), gerando menor tolerância ao seu uso e melhor analgesia do fármaco (PEREIRA et al. 2013). Porém, pode proporcionar incremento da pressão arterial e redução na frequência cardíaca, além de desenvolver importante depressão respiratória (MAIANTE, 2008). O objetivo do estudo foi comparar os efeitos analgésicos, cardiorrespiratórios da anestesia balanceada com e sem metadona, além de avaliar os efeitos da xilazina e dexmedetomidina no protocolo anestésico de coelhos submetidos à cirurgia femoral.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido levando em consideração as normas éticas de experimentação animal estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), após aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade de Uberaba sob o número de protocolo 050/2019. Todos os procedimentos e práticas envolvendo animais foram realizados com o mais alto nível de cuidado e respeito, buscando minimizar qualquer sofrimento ou desconforto desnecessário. Foram utilizados 40 coelhos, hígidos, machos, da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus cuniculus*), com idade entre 6 e 8 meses, com massa corporal média de 2,5 kg. Os animais ficaram internados durante 15 dias no Hospital Veterinário da Uniube

(HVU), em gaiolas individuais, com objetivo de adaptação ao novo ambiente e para realizar exames laboratoriais, como hemograma e coleta de fezes para análise de endoparasitas. Não foi realizado jejum alimentar para os procedimentos anestésico e cirúrgico. Todos os animais receberam enrofloxacina (Chemitril, Chemitec, Brasil) 20 mg/kg/SC e meloxicam (Elo-Xicam Chemitec, Brasil), 0,2 mg/kg/SC, 30 minutos antes do início do procedimento anestésico.

Os coelhos foram aleatoriamente divididos em quatro grupos experimentais com 10 animais cada. Empregou-se protocolos anestésicos multimodais que variaram de acordo com a presença ou não de opioide (metadona) e de acordo com o alfa-2-agonista empregado (xilazina ou dexmedetomidina).

O grupo xilazina (X) recebeu xilazina (Xilazin, Syntec, Brasil) 3 mg/kg/IM, cetamina (Cetamin, Syntec, Brasil) 15 mg/kg/IM e midazolam (Dormire, Cristália, Brasil) 1 mg/kg/IM.

O grupo dexmedetomidina (D) recebeu dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis, Brasil) 25 µg/kg/IM, cetamina (Cetamin, Syntec, Brasil) 15 mg/kg/IM e midazolam (Dormire, Cristália, Brasil) 1 mg/kg/IM.

O grupo xilazina/ metadona (XM) recebeu xilazina (Xilazin, Syntec, Brasil) 3 mg/kg/IM, metadona (Mytedom, Cristália, Brasil) 0,38 mg/kg/IM, cetamina (Cetamin, Syntec, Brasil) 15 mg/kg/IM e midazolam (Dormire, Cristália, Brasil) 1 mg/kg/IM.

O grupo dexmedetomidine/ metadona (DM) recebeu dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis, Brasil) 25 ug/kg/IM, metadona (Mytedom, Cristália, Brasil) 0.38 mg/kg/IM, cetamina (Cetamin, Syntec, Brasil) 15 mg/kg/IM e midazolam (Dormire, Cristália, Brasil) 1 mg/kg/IM.

Após a aplicação dos fármacos, os animais foram submetidos a tricotomia e antisepsia das orelhas, da região lombossacral e do membro pélvico direito. O acesso venoso foi estabelecido na veia marginal da orelha esquerda com cateter 24G (Healath, Harsoria Healthcare Pvt Ltd, Índia) e foi instituída fluidoterapia com cloreto de sódio (NaCl) à 0,9% na taxa de 4 mL/kg/h. A artéria central da orelha direita também foi cateterizada com cateter 24G (Healath, Harsoria Healthcare Pvt Ltd, Índia), conectado ao manômetro para avaliação invasiva da pressão arterial média.

Em seguida os animais receberam anestésico inalatório, isoflurano (Isoforine, Cristália, Brasil) diluído em 100% de oxigênio, fornecido por máscara facial, sendo esse momento considerado o tempo zero. Eles foram posicionados em decúbito esternal para

realização da anestesia epidural com 0,2 ml/kg de lidocaína 2% sem vasoconstritor (Xylestesin, Cristália, Brasil). Foram então colocados em decúbito lateral esquerdo e conectados aos sensores para monitoração de frequência cardíaca e temperatura retal por meio do monitor multiparamétrico Mindray UMEC12VET (Mindray UMEC12VET, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Shenzhen, China). A frequência respiratória foi determinada pelo método observacional. Os parâmetros foram registrados a cada 10 minutos. Amostras de sangue periférico foram colhidas nas orelhas para aferição do lactato em três momentos: no início do procedimento cirúrgico, aos 15 e 40 minutos após o início da cirurgia que corresponderam, respectivamente, aos momentos de osteotomia femoral e ao final do procedimento cirúrgico.

Com o campo operatório preparado de forma asséptica realizou-se a exposição do fêmur, com o auxílio de uma serra oscilatória e sob irrigação constante, procedeu-se a osteotomia transversal no terço médio da diáfise do fêmur. Após adequada coaptação das extremidades ósseas a fratura foi fixada com uma placa bloqueada de reconstrução 2,7 com seis orifícios colocada na superfície crânio-lateral do fêmur na função de apoio. Em seguida realizou-se a síntese dos tecidos moles. A sutura da fáscia lata e aproximação do tecido subcutâneo foram feitos em planos distintos utilizando náilon 3-0 (Mononylon, Ethicon, São Paulo, SP, Brasil) em padrão simples contínuo. A dermorráfia foi realizada com o mesmo fio em padrão simples separado. No pós-operatório todos os animais foram medicados com meloxicam (Elo-xicam, Chemitec, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg, SC, a cada 24 horas, durante 3 dias. A analgesia foi realizada com dipirona (D- 500, Zoetis, Brasil) 50 mg/kg/SC a cada 12 horas durante 7 dias. A antibioticoterapia foi realizada com enrofloxacin (Chemitril, Chemitec, Brasil) na dose de 20 mg/kg/SC, a cada 24 horas por 7 dias consecutivos.

Os dados das variáveis frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, pressão arterial média e lactato sérico foram submetidos à análise de variância (ANOVA). A normalidade foi verificada pelos testes de Kolmogorov Smirnov e Shapiro-Wilk e as médias comparadas pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK). Foi empregado 95% de confiança.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora os animais do grupo D tenham apresentado frequência cardíaca significativamente menor que os demais grupos (X, XM e DM) no pré-operatório, não

foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos tempos de avaliação após aplicação dos fármacos anestésicos (Tabela.1).

Não foram observadas variações significativas na frequência cardíaca dos animais do grupo X ao longo do tempo de anestesia quando comparado com a frequência pré-anestésica (Tab.1). Verificou-se um aumento significativo ($p < 0,05$) na frequência cardíaca dos animais do grupo D aos 10 minutos quando comparado com os valores pré-anestésicos (Tab.1). Foi observada redução significativa ($p < 0,05$) na frequência cardíaca dos animais dos grupos XM e DM nos tempos de avaliação 0, 10, 20 e 30 minutos (Tab.1) comparado com a frequência pré-anestésica. A significativa redução da frequência cardíaca nos grupos XM e DM está intimamente relacionada aos efeitos da metadona, que por sua vez reduz a frequência cardíaca por influenciar no aumento do intervalo QT, exercendo efeitos diretos sobre o aumento no potencial de repouso da membrana, influenciando na excitabilidade. Ela é capaz de influenciar a entrada de potássio nos cardiomiócitos de forma retardada, reduzindo a despolarização (WALLNER et al., 2008).

Um estudo realizado por Maiente et al. (2009), com cães submetidos à administração intravenosa de morfina ou metadona mostrou que, o decréscimo na frequência cardíaca causado pelo uso da metadona está relacionado a dose. Tal efeito cronotrópico negativo pode estar ligado a liberação de vasopressina pela aplicação de metadona, causando aumento na resistência vascular sistêmica e bradicardia compensatória. No presente trabalho, a adição de metadona gerou reduções significativas na frequência cardíaca dos coelhos anestesiados, porém, não foi observado incremento na pressão arterial visto que, o protocolo utilizado recebeu associação de agonista alfa 2, podendo gerar vasodilatação e contrabalancear o efeito vasoconstrictor do opioide.

As frequências cardíacas de todos os animais do estudo ficaram dentro do intervalo de referência considerado fisiológico para a espécie, em todos os tempos de avaliação, onde a menor e maior média observada foi de 149,90 e 202,00 respectivamente. Harcourt-Brown (2002), relata que a frequência cardíaca normal de coelhos pode variar de 130 – 325 bpm.

Tabela 1: Média e desvio padrão da frequência cardíaca de coelhos submetidos à anestesia multimodal com emprego de xilazina (X), dexmedetomidina (D), xilazina associada a metadona (XM) ou dexmedetomidina associada a metadona (DM), para realização de cirurgia femoral.

Tempos / Grupos	Pré-anestésico	Transanestésico em minutos				
		0	10	20	30	40
X	185,10 ^{aA} (18,48)	186,20 ^{aA} (18,79)	184,00 ^{aA} (17,08)	184,30 ^{aA} (17,09)	173,60 ^{aA} (37,68)	183,10 ^{aA} (17,32)
D	149,90 ^{bA} (28,14)	174,00 ^{aA} (37,35)	176,60 ^{aB} (20,61)	170,10 ^{aA} (21,33)	177,60 ^{aA} (13,62)	178,70 ^{aA} (29,84)
XM	202,00 ^{aA} (15,68)	176,00 ^{aB} (17,89)	185,10 ^{aB} (17,86)	178,20 ^{aB} (14,98)	182,70 ^{aB} (16,97)	176,00 ^{aA} (00,00)
DM	198,40 ^{aA} (21,60)	173,00 ^{aB} (18,49)	172,00 ^{aB} (15,43)	174,80 ^{aB} (15,67)	179,60 ^{aB} (15,02)	177,60 ^{aA} (17,80)

Médias seguidas de letra minúscula iguais nas colunas não diferem pelo teste SNK ($p < 0,5$)

Médias seguidas de letra maiúscula iguais nas linhas não diferem da avaliação pré-anestésica pelo teste T pareado ($p < 0,5$)

Os animais dos grupos que receberam metadona (XM e DM) apresentaram significativa ($p < 0,05$) redução da frequência respiratória nos tempos de avaliação 0, 10 e 20 minutos quando comparado com os grupos que não receberam opioide (X e D). Também foi observada menor frequência respiratória nos animais do grupo XM quando comparado aos animais do grupo DM, aos 30 minutos de avaliação (Tab.2). A depressão respiratória causada por opioides surge por estimulação dos receptores μ que são expressos em neurônios envolvidos no controle da respiração. Esses neurônios estão localizados no tronco encefálico, e as alterações respiratórias são caracterizadas pelo aumento do dióxido de carbono e redução do volume corrente, deixando a respiração lenta e irregular com hipercapnia e hipoxia (SHANTHANNA et al., 2021). Assim como no presente estudo, a adição de metadona ao protocolo causou uma redução significativa na frequência respiratória, fato explicado acima.

A frequência respiratória normal de coelhos varia de 32 a 60 mpm (HARCOURT-BROWN, 2002), bem abaixo do valor observado no pré-anestésico (Tab.2) dos animais desse estudo. Acredita-se que isso se deva ao estresse de manipulação dos animais. Coelhos são pressas na natureza e se adaptaram a perceber e responder exacerbadamente a pequenas alterações ambientais. O ambiente desconhecido (bloco cirúrgico), manipulação, transporte, incapacidade de exercer comportamento natural e proximidade com predadores, são potenciais fatores estressantes para a espécie. A estimulação simpática por uma situação estressante leva a

liberação de catecolaminas que impactam vários sistemas, como cardiorrespiratório, digestório e urinário (HARCOURT-BROWN, 2002).

Verificou-se significativa ($p < 0,05$) redução na frequência respiratória de todos os animais quando comparado ao valor pré-anestésico, em todos os tempos de avaliação (Tab.2). Acredita-se que isso se deva à normalização da variável que estava aumentada no pré-anestésico. Também foi observada frequência respiratória significativamente ($p < 0,05$) inferior à média fisiológica (46mpm) nos animais dos grupos XM e DM, nos tempos de avaliação 0, 10 e 20 e 0, 10, 20 e 40 minutos, respectivamente (Tab.2). O que pode ser explicado pelo uso da metadona nesses grupos. A depressão respiratória causada por opioides é um efeito adverso importante, observado de maneira amplificada quando esses fármacos são administrados em conjunto aos anestésicos gerais (MAIANTE et al., 2009), assim como observado no trabalho proposto, onde a adição de metadona levou a queda significativa na frequência respiratória e os animais foram mantidos sob anestesia geral com isoflurano. Em um estudo realizado por Galloway et al. (2004), mostrou que cães sem pré-medicação, anestesiados com isoflurano apresentaram menor média de frequência respiratória comparado ao uso do sevoflurano em doses equipotentes.

Tabela 2: Média e desvio padrão da frequência respiratória de coelhos submetidos à anestesia multimodal com emprego de xilazina (X), dexmedetomidina (D), xilazina associada a metadona (XM) ou dexmedetomidina associada a metadona (DM), para realização de cirurgia femoral.

Tempos / Grupos	Pré-anestésico	Transanestésico em minutos				
		0	10	20	30	40
X	181,30 ^{aA*} (24,29)	38,33 ^{aB} (15,70)	39,00 ^{aB} (13,11)	39,33 ^{aB} (12,60)	42,33 ^{aB} (14,91)	38,50 ^{aB} (15,11)
D	183,60 ^{aA*} (20,92)	39,57 ^{aB} (15,70)	41,43 ^{aB} (11,53)	43,43 ^{aB} (12,43)	48,83 ^{aB} (13,44)	54,00 ^{aB} (8,54)
XM	173,80 ^{aA*} (20,92)	17,78 ^{bB*} (11,33)	20,89 ^{bB*} (8,67)	22,67 ^{bB*} (10,00)	35,50 ^{aB} (14,41)	39,00 ^{aB} (21,21)
DM	180,00 ^{aA*} (22,71)	14,67 ^{bB*} (8,71)	18,22 ^{bB*} (11,85)	30,22 ^{abB*} (13,22)	32,89 ^{aB} (14,67)	29,00 ^{abB*} (6,00)

Médias seguidas de letra minúscula iguais nas colunas não diferem pelo teste SNK ($p < 0,5$)

Médias seguidas de letra maiúscula iguais nas linhas não diferem da avaliação pré-anestésica pelo teste T pareado ($p < 0,5$)

Médias seguidas de asterisco diferem do valor médio fisiológico 46 (32-60) pelo teste T ($p < 0,5$)

Embora os animais do grupo D tenham apresentado temperatura significativamente menor que os demais grupos (X, XM e DM) no pré-operatório, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos tempos de avaliação após aplicação dos fármacos anestésicos (Tab.3). Corroborando com os resultados obtidos por Cardoso et al. (2020), que ao submeterem coelhos à anestesia com cetamina associada à acepromazina, midazolam, dexmedetomidina, diazepam ou xilazina, não observaram alteração significativa na temperatura corporal ao longo dos tempos de avaliação.

Todos os animais dos grupos D, XM e DM apresentaram temperatura corporal dentro do intervalo de normalidade (37,5 a 39,5°C), em todos os tempos de avaliação. Apenas os animais do grupo X, aos 40 minutos de avaliação, mostraram temperatura inferior ao valor mínimo fisiológico (Tab.3), porém os animais receberam fornecimento de calor, impedindo quedas bruscas na temperatura. Contudo, os anestésicos gerais inalatórios, intravenosos ou opioides, deprimem o centro termorregulador autonômico de maneira significativa, aumentando o limiar de sudorese, reduzindo a vasoconstrição e inibindo tremores, além da exposição ao ambiente frio do centro cirúrgico e preparação do campo operatório com soluções líquidas e frias promovendo hipotermia (MUNDAY et al., 2023).

A queda da temperatura corpórea também foi observada no estudo de Cardoso et al. (2011), que comparou os efeitos da xilazina e medetomidina em gatos, mostrando que os agonistas alfa-2 podem induzir hipotermia de modo significativo. A hipotermia induzida por essa classe de fármacos está relacionada com a termorregulação hipotalâmica (LAURENCIN et al., 2023).

Tabela 3: Média e desvio padrão da temperatura de coelhos submetidos à anestesia multimodal com emprego de xilazina (X), dexmedetomidina (D), xilazina associada a metadona (XM) ou dexmedetomidina associada a metadona (DM), para realização de cirurgia femoral.

Tempos / Grupos	Pré-anestésico	Transanestésico em minutos				
		0	10	20	30	40
X	38,84 ^{aA} (0,75)	38,19 ^{aA} (0,70)	37,77 ^{aA} (0,71)	37,51 ^{aA} (0,78)	37,29 ^{aA} (0,80)	36,88 ^{aA*} (0,69)
D	38,28 ^{aA} (0,45)	37,58 ^{aA} (0,59)	37,36 ^{aA} (0,59)	36,96 ^{aA} (0,75)	37,00 ^{aA*} (0,53)	37,23 ^{aA} (0,65)
XM	38,81 ^{aA} (1,06)	37,60 ^{aB} (1,21)	37,37 ^{aB} (1,19)	37,07 ^{aB} (1,05)	36,80 ^{aB} (1,00)	36,70 ^{aB} (1,27)
DM	38,96 ^{aA} (0,68)	37,99 ^{aA} (0,64)	37,68 ^{aA} (0,70)	37,38 ^{aA} (0,67)	37,21 ^{aA} (0,69)	36,76 ^{aA} (1,00)

Médias seguidas de letra minúscula iguais nas colunas não diferem pelo teste SNK ($p < 0,5$)

Médias seguidas de letra maiúscula iguais nas linhas não diferem da avaliação pré-anestésica pelo teste T pareado ($p < 0,5$)

Médias seguida de asterisco diferem do valor mínimo fisiológico 37,50 °C (37,5 a 39,5 °C) pelo teste T ($p < 0,5$)

Não foram observadas diferenças significativas na pressão arterial média (PAM) dos animais dos grupos X, D, XM e DM, em nenhum dos tempos de avaliação (Tab.4). Não houve variações significativas na pressão arterial média ao longo do tempo, em nenhum dos grupos (Tab.4). Similar ao que foi encontrado no estudo de Cardoso et al. (2020), onde um grupo de coelhos avaliados receberam protocolo anestésico com cetamina e diferentes associações farmacológicas, e quando utilizado agonistas alfa-2 adrenérgicos, houve redução na pressão arterial mas não gerou hipotensão. Contudo, o protocolo empregado com agonistas dos receptores alfa-2 no presente trabalho se mostrou seguro, com pouco impacto na perfusão tecidual.

Os animais do grupo D apresentaram pressão arterial média significativamente inferior à média fisiológica (65 mmHg) nos tempos de avaliação 0, 10, 20 e 30.

Os animais dos grupos XM e DM também apresentaram PAM inferior à média fisiológica nos tempos de avaliação 10 e 20 minutos respectivamente (Tab.4), semelhante ao observado por Monteiro et al. (2008), avaliando o grau de sedação com protocolos diferentes em cães hípidos, foi observado queda na pressão arterial sistólica com adição de metadona ao protocolo utilizando xilazina. Os agonistas alfa-2 adrenérgicos por deprimirem o sistema simpático, somado ao aumento no tônus vagal induzido por opioides, efeitos hipotensores podem ser pronunciados (DI FRANCO; EVANGELISTA; BRIGANTI, 2023; MONTEIRO et al., 2008).

Em humanos, o uso de agonista alfa-2 registrou menores níveis de PAM (ANGELOPOULOU et al., 2023). Mesmo possuindo propriedades vasoconstritoras, os agonistas alfa-2 adrenérgicos como xilazina, detomidina e dexmedetomidina, possuem ação simpátolítica no sistema nervoso central e como consequência das reduções do fluxo simpático aos centros medulares, efeitos hipotensores são manifestados (DI FRANCO; EVANGELISTA; BRIGANTI, 2023). Contudo, no presente estudo, a utilização de xilazina ou dexmedetomidina isoladas não promoveu depressão vasomotora significativa, mas com a adição de opioide houve um maior impacto na pressão arterial, fato acima descrito.

Tabela 4: Média e desvio padrão da pressão arterial média (PAM) de coelhos submetidos à anestesia multimodal com emprego de xilazina (X), dexmedetomidina (D), xilazina associada a metadona (XM) ou dexmedetomidina associada a metadona (DM), para realização de cirurgia femoral.

Grupos	Transanestésico em minutos				
	0	10	20	30	40
X	60,00 ^{aA} (12,93)	58,90 ^{aA} (8,72)	56,80 ^{aA} (12,48)	63,75 ^{aA} (16,26)	55,50 ^{aA} (15,65)
D	54,44 ^{aA*} (8,73)	52,22 ^{aA*} (8,65)	54,43 ^{aA*} (6,80)	53,89 ^{aA*} (6,88)	59,00 ^{aA} (9,53)
XM	63,25 ^{aA} (10,24)	57,25 ^{aA*} (6,22)	61,29 ^{aA} (9,49)	60,40 ^{aA} (7,40)	54,00 ^{aA} (0,00)
DM	61,00 ^{aA} (9,01)	66,00 ^{aA} (10,58)	50,67 ^{aA*} (3,05)	63,60 ^{aA} (19,93)	54,00 ^{aA} (8,48)

Médias seguidas de letra minúscula iguais nas colunas não diferem pelo teste SNK ($p < 0,5$)

Médias seguidas de letra maiúscula iguais nas linhas não diferem pelo teste SNK ($p < 0,5$)

Médias seguidas de asterisco diferem do valor médio fisiológico (65 mmHg) pelo teste T ($p < 0,5$)

Não foram observadas diferenças significativas na concentração sérica de lactato nos animais dos grupos X, D, XM e DM, em nenhum dos tempos de avaliação (Tab. 5). A concentração de lactato sérico não variou significativamente nos animais do grupo X ao longo dos tempos de avaliação (Tab.5). Todos os animais de todos os grupos apresentaram concentrações de lactato sérico inferior à média fisiológica (7,1 Mmol/L) em todos os períodos de avaliação (Tab. 5). Embora existam poucos estudos na

medicina veterinária em relação ao valor prognóstico do lactato, na medicina humana correlaciona-se os níveis de lactato com índices prognósticos de sobrevivência (REZAR et al., 2023). Coelhos apresentam valores basais de lactato normais mais elevados quando comparados com as demais espécies (ARDIACA et al., 2016). Nos cães, espécie pouco mais estudada, o valor de lactato médio normal é de $3,21 + 0,34$ mmol/L. Salienta-se que a interpretação dos valores da lactatemia devem levar em consideração os demais achados dos exames clínicos e complementares dos pacientes (FRANCO et al., 2016).

No presente trabalho, verificou-se uma significativa redução do lactato sérico nos animais do grupo D aos 15 minutos de avaliação, e nos animais dos grupos XM e DM aos 15 e 40 minutos quando comparado com o pré-anestésico (Tab. 5). Acredita-se que essa redução do lactato esteja relacionada com a estabilização das modificações orgânicas oriundas da onda adrenérgica causada pelo estresse da preparação cirúrgica. No estudo de Acierno et al. (2008), observaram variações nos valores de lactato entre 0,4 à 13, 7 mmol/L em 47 gatos domésticos atendidos no setor de emergência da faculdade Louisiana - EUA, porém se tratava de pacientes emergenciais. Sabe-se que valores normais de lactato em felinos se encontram entre 0,5 à 2,0 mmol/L (SHARKEY, WELLMAN, 2013), valores esses considerados inferiores quando comparado com os valores de lactato mensurados em coelhos, como demonstrado no estudo de Ardiaca et al. (2016), que demonstrou valores séricos de lactato acima de 7.1 mmol/L.

Embora fosse esperado um aumento no lactato sérico, visto que os fármacos alfa-2 agonistas podem promover redução da perfusão tecidual, devido às suas propriedades vasoconstritoras e bradicardizante, a combinação dos fármacos e doses empregadas nas anestésias desse estudo não impactaram negativamente a perfusão tecidual e conseqüentemente nos níveis de lactato sérico. É importante enfatizar que os pacientes estavam recebendo suplementação de oxigênio 100% via máscara facial e estava sendo administrado fluidoterapia, o que pode também estar associado com níveis menores de lactato nos grupos durante o transoperatório, já que o tratamento da hiperlactatemia baseia-se em oxigenoterapia e reposição ou reanimação volêmica (BAKKER, 2017).

Tabela 5: Média e desvio padrão da concentração sérica de lactato (Mmol/L) de coelhos submetidos à anestesia multimodal com emprego de xilazina (X), dexmedetomidina (D), xilazina associada a metadona (XM) ou dexmedetomidina associada a metadona (DM), para realização de cirurgia femoral.

Tempos / Grupos	Pré-anestésico	Transanestésico em minutos	
		Osteotomia (15 min.)	Final (40 min.)
X	3,22 ^{aA*} (1,50)	2,49 ^{aA*} (0,99)	2,85 ^{aA*} (1,21)
D	3,62 ^{aA*} (1,84)	3,22 ^{aB*} (2,08)	3,42 ^{aA*} (0,77)
XM	3,10 ^{aA*} (1,25)	2,48 ^{aB*} (0,70)	2,31 ^{aC*} (0,66)
DM	4,29 ^{aA*} (1,68)	2,44 ^{aB*} (0,94)	2,72 ^{aB*} (0,86)

Médias seguidas de letra minúscula iguais nas colunas não diferem pelo teste SNK ($p < 0,5$)

Médias seguidas de letra maiúscula iguais nas linhas não diferem pelo teste T pareado ($p < 0,5$)

Médias seguidas de asterisco diferem do valor médio fisiológico 7,1 (6,5-7,7) pelo teste T ($p < 0,5$)

No presente estudo, optou-se pela realização da anestesia epidural com lidocaína como técnica de bloqueio regional. A anestesia epidural é uma técnica de bloqueio muito empregada em procedimentos cirúrgicos na medicina veterinária, em virtude de sua fácil execução, custo acessível e com risco relativamente baixo de complicações (STEAGALL et al., 2017).

O uso de anestésicos locais pela via epidural proporciona bloqueio sensorial, motor e autonômico. Seu mecanismo de ação é definido como bloqueio dos canais de sódio na membrana da célula nervosa e o tempo de ação é definido pela lipossolubilidade farmacológica (GARCIA-PEREIRA, 2018; STEAGALL et al., 2017). Assim sendo, o uso de tal técnica no trabalho, colaborou nos protocolos de forma positiva, reduzindo resgates analgésicos no trans e pós-operatório, além de diminuir quaisquer interferências geradas a partir do uso isolado de opioides para tratamento da nocicepção. A anestesia epidural pode ser considerada padrão ouro de analgesia preemptiva por reduzir ou evitar a sensibilização central, modulando os sinais aferentes para o corno dorsal da medula, reduzindo a necessidade de anestésicos gerais no trans cirúrgico e resgate analgésico no pós-operatório (GARCIA-PEREIRA, 2018; STEAGAL et al., 2017).

Outras avaliações utilizando oximetria, capnografia e hemogasometria poderiam trazer mais respostas no que se refere à influência dos fármacos e protocolos anestésicos

sobre a hematose, equilíbrio hidroeletrólítico e ácido base durante o procedimento cirúrgico. Essas avaliações não foram efetuadas por falta de equipamentos e recursos.

CONCLUSÃO

Apesar de ser indiscutível o papel fundamental dos opioides no controle da dor cirúrgica, observa-se que a adoção de uma técnica anestésica multimodal, utilizando fármacos com ação sinérgica e complementar, resulta em uma analgesia eficaz, livre dos efeitos indesejáveis associados aos opioides. Mesmo considerando a dexmedetomidina como um fármaco indubitavelmente mais seguro que a xilazina, a utilização de uma abordagem anestésica multimodal oferece um nível de segurança semelhante entre esses medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ACIERNO, M. J. et al. Measuring statistical agreement between four point of care (POC) lactate meters and a laboratory analyzer in cats. **Journal of Feline Medicine**, v.10, n.2, p.110-114, 2008.
- ANGELOPOULOU, V.A. et al. Effects of Dexmedetomidine on Children Undergoing Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Children**, v.10, n.6, p.1-12, 2023.
- ARDIACA, M et al. Plasmatic L-lactate in pet rabbits: association with morbidity and mortality at 14 days. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, p.116 - 123, 2016.
- BAKKER, J. Lactate is the target for early resuscitation in sepsis. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.29, n.2, 2017.
- CARDOSO, C. G. et al. A comparative study of the cardiopulmonary and sedative effects of a single intramuscular dose of ketamine anesthetic combinations in rabbits. **Research Veterinary Science**, v.128, p.177 - 182, 2020.
- CARDOSO, C. S. et al. Comparative study of the effects of medetomidine and xylazine in cats and reversal with atipamezole. **Colloquium Agrariae**, v.7, n.1, p.52 - 60, 2011.
- DI FRANCO, C; EVANGELISTA, F; BRIGANTI, A. Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. **Frontier Veterinary Science**. v.10, p.1 - 7, 2023.
- FEENSTRA, M. L. et al. Opioid-free anesthesia: A systematic review and meta-analysis, **Journal of Clinical Anesthesia**, v.90, p.1-16, 2023.

FRANCO, R. P et al. Valores de lactato sérico e sua correlação com parâmetros clínicos de cães saudáveis, mensurados durante atendimento ambulatorial veterinário. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, n.6, p.509 - 515, 2016.

GALLOWAY, D. S. et al. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.255, n.5, p.700 - 704, 2004.

GARCIA-PEREIRA, F. Epidural anesthesia and analgesia in small animal practice: An update. **The Veterinary Journal**, v.242, p.24 - 32, 2018.

GOFF, J. et al. Can Opioid-Free Anaesthesia Be Personalised? A Narrative Review. **Journal Personalized Medicine**, v.13, n.3, p.1-18, 2023

HARCOURT-BROWN, F. The rabbit consultation and clinical techniques. In: *Textbook of Rabbit Medicine*, Elsevier Ltd, 2002. p.52 - 93.

LAURENCIN, C. et al. Distribution of α -2-Adrenergic Receptors in the Living Human Brain Using [11C] yohimbine PET. **Biomolecules**, v.13, n.843, p.1 - 12, 2023.

LEVY, N. et al. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. **Anaesthesia**, v.76, n.4, p.520-536, 2021.

MAIANTE, A. A. et al. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.32 n.4. p.317 - 328, 2009.

MONTEIRO, E. R. et al. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, n.6, p.519 - 527, 2008.

MUNDAY, J. et al. Perioperative temperature monitoring for patient safety: A period prevalence study of five hospitals. **International Journal of Nursing Studies**, v.143, p.1 - 9, 2023.

PEREIRA, D. A. et al. Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.65, n.4, p.967 - 974, 2013.

REZAR, R. et al. Hyperlactatemia and altered lactate kinetics are associated with excess mortality in sepsis: A multicenter retrospective observational study. **Wien Klin Wochenschr**, v.135, p.80 -88, 2023.

SHANTHANNA, H. et al. Perioperative Opioid Administration. **Anesthesiology**, v.134, n.4, p.645 - 659, 2021.

SHARKEY, L. C.; WELLMAN, M. L. Use of lactate in small animal clinical practice. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, n. 6, p.1287 - 1297, 2013.

STEAGALL, P. V. M. et al. An update on drugs used for lumbosacral epidural anesthesia and analgesia in dogs. **Frontier in Veterinary Science**, v.4, p.1 - 12, 2017.

WALLNER, C. et al. Electrocardiographic abnormalities in opiate addicts. **Addiction**, v.103, n.12, p. 1987 - 1993, 2008.