

Efeito da dexmedetomidina sobre a arritmia cardíaca induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano

[Effect of dexmedetomidine on the heart arrhythmia induced by the adrenaline in dogs anesthetized by sevoflurane]

V.F. Barbosa¹, N. Nunes^{2*}, E.D.V. Conceição¹, C.T. Nishimori¹, D.P. Paula¹,
P.C. Ferro¹, R. Carareto¹.

¹Aluna de pós-graduação - FCAV-UNESP – Jaboticabal, SP

²Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP

Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n

14884-900 – Jaboticabal, SP

RESUMO

Avaliou-se o efeito da dexmedetomidina sobre o ritmo cardíaco em 20 cães, sem raça definida, de ambos os sexos e considerados sadios, anestesiados pelo sevoflurano e submetidos a doses crescentes de adrenalina. Os animais foram, aleatoriamente, distribuídos em dois grupos (placebo e dexmedetomidina). No grupo placebo, os animais receberam, por via intravenosa, solução de NaCl a 0,9%, na dose de 0,3ml/kg. Foram considerados dois momentos, M0 e M1, imediatamente antes e após a aplicação, respectivamente. Após 10 minutos, realizou-se a indução anestésica com sevoflurano, por meio de máscara facial vedada, até a perda do reflexo laringotraqueal. Em seguida, procedeu-se à intubação orotraqueal e a manutenção da anestesia foi realizada com a administração de sevoflurano na concentração de 1,5CAM, em circuito anestésico com reinalação parcial de gases. Decorridos 20 minutos da indução anestésica, iniciou-se a administração intravenosa contínua de solução de adrenalina a 2% em doses crescentes de 1, 2, 3, 4 e 5µg/kg/min, por meio de bomba de infusão, com aumento da dose em intervalos de 10 minutos. Imediatamente antes desse acréscimo eram feitas as mensurações (M2 a M6). No grupo dexmedetomidina empregou-se a mesma metodologia substituindo-se a solução de NaCl a 0,9% por hidrocloreto de dexmedetomidina, na dose de 1µg/kg. Foram registradas as pressões arteriais, em M0 e em M2 a M6, e o traçado eletrocardiográfico, na derivação DII (M2 a M6), considerando-se para efeito estatístico o número total de bloqueios atrioventriculares (BAV) de primeiro e segundo grau e de complexos ventriculares prematuros (ESV), coincidentes com cada dose de adrenalina. Os dados foram submetidos à análise de variância seguida pelo teste de Tukey (P<0,05). Verificou-se que a dexmedetomidina interfere significativamente na condução atrioventricular levando a maior ocorrência de BAV e reduz o número de ESV nas doses infundidas de 2 e 3µg/kg/min de adrenalina. Logo após a aplicação de dexmedetomidina, observaram-se redução da frequência cardíaca e da pressão arterial, cuja diminuição persistiu por até uma hora.

Palavras-chave: cão, alfa-2 agonistas, ritmo cardíaco, anestesia inalatória

ABSTRACT

The effect of dexmedetomidine on the cardiac rhythm in twenty healthy mongrel dogs of both sexes anesthetized with sevoflurane and submitted to increasing doses of adrenaline was evaluated. The animals were randomly allotted to different treatment groups. Animals of placebo group were intravenous injected with 0.9% NaCl solution at 0.3ml/kg/IV. Two moments were considered, M0 and M1, the moments immediately before and after application, respectively. Ten minutes later, the dogs were anesthetized using sevoflurane via face mask until lost of their laryngotracheal reflex. Then, orotracheal

Recebido em 12 de fevereiro de 2007

Aceito em 17 de setembro de 2007

*Autor para correspondência (*corresponding author*)

E-mail: newton@fcav.unesp.br

intubation was performed and maintenance of anesthesia was kept with 1,5MAC sevoflurane using an anesthetic circuit with a rebreathing system. Twenty minutes after anesthesia induction, continuous IV administration of 2% adrenaline solution was given at increasing doses of 1,2,3,4 and 5 µg/kg/min., every ten minutes, respectively. The moments M2 to M6 were measured immediately before the next increase of dose. In dexmedetomidine group, the same technique was used replacing 0.9% NaCl by dexmedetomidine hydrochloride at 1 µg/kg. Blood pressures were recorded at M0 and M2 to M6. Electrocardiography line in the derivation DII (M2 to M6) was used to observe the number of atrioventricular blocks (AVB) of first and second degrees and ventricular premature complexes (VPC). Statistic evaluation was performed by analysis of variance followed by Tukey's test ($P < 0.05$). Dexmedetomidine significantly altered the atrioventricular conduction resulting in a higher occurrence of AVB. This drug reduced the number of VPC at 2 and 3 µg/kg/min of adrenaline. After administration of dexmedetomidine, reduction of arterial blood pressure up to one hour and reduction of cardiac rate were observed.

Keywords: dog, alpha-2 agonists, cardiac rhythm, inhalatory anesthesia

INTRODUÇÃO

Os agentes empregados na medicação pré-anestésica são úteis para preparar o paciente para a anestesia, diminuindo a incidência de efeitos adversos e tornando o ato anestésico o menos desagradável possível, sobretudo para pacientes idosos ou com doenças intercorrentes.

Os agentes agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos atuam no sistema nervoso central produzindo sedação, relaxamento muscular, ataxia e analgesia. As principais alterações cardiovasculares incluem diminuição da frequência cardíaca, redução do débito cardíaco, aumento inicial da pressão arterial seguido de hipotensão (Fantoni e Cortopassi, 2002; Tranquilli, 2004) e indução de efeitos arritmogênicos sendo os mais comuns bradicardia, bloqueio sinoatrial e atrioventricular de 1º e 2º graus, como resultado da alteração da atividade simpática e parassimpática nas células de condução atrioventricular e da despolarização espontânea dos tecidos do átrio (Tranquilli, 2004).

O cloridrato de dexmedetomidina é um agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos de elevadas seletividade e potência (Scheinin e Virtanen, 1989). Após sua administração em pacientes humanos, a pressão arterial e a frequência cardíaca apresentaram-se diminuídas, seguidas de sedação. Segundo Sabbe et al. (1994) a dexmedetomidina administrada por via intravenosa, em diferentes doses (1-10 µg/kg) resulta em redução no ritmo cardíaco, sendo que a persistência desse efeito é dependente da dose e

pode ser observada por até 2 horas. Kuusela et al. (2001) relataram aumento da sedação e da analgesia com o acréscimo da dose do fármaco.

Os anestésicos inalatórios alteram a função cardiovascular e a magnitude dessa alteração depende, sobretudo, do agente e da dose empregada. Segundo Ebert (1996) e Hettrick et al. (1996), o sevoflurano parece não estar associado ao aumento da frequência cardíaca quando utilizado em diferentes concentrações em relação a outros agentes anestésicos inalatórios. Gabas et al. (2006) verificaram redução da frequência cardíaca em cadelas anestesiadas com sevoflurano. Bernard et al. (1990); Lowe et al. (1996) e Mutoh et al. (1997) observaram aumento da frequência cardíaca basal de 30 a 40%, em cães, durante a administração de 1,2 a 2,0CAM de sevoflurano. Para Nakaigawa et al. (1995), esse fármaco não promove alterações no sistema de condução cardíaca e é importante na estabilidade do ritmo cardíaco durante a anestesia.

Segundo Bernard et al., 1990, o sevoflurano tende a preservar o débito cardíaco em concentrações inferiores a 1,2CAM. Mutoh et al. (1995) relataram a ocorrência do aumento desse parâmetro durante a indução da anestesia pela inalação rápida do fármaco. De maneira semelhante ao que ocorre com os demais anestésicos voláteis, o sevoflurano, em concentrações elevadas, promove diminuição progressiva da pressão arterial sanguínea e, mesmo em concentrações baixas, é capaz de potencializar quadros hipotensivos (Lowe et al., 1996).

Segundo Shepherd (1996) a adrenalina apresenta ação estimulante sobre receptores adrenérgicos α e β levando a vasoconstrição. Nunes (1995) relata que a atividade dessa catecolamina nos nódulos sinoatrial e atrioventricular, bem como no miocárdio, é responsável pela ocorrência de bloqueios.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da dexmedetomidina sobre o ritmo cardíaco e a pressão arterial em cães anestesiados com sevoflurano e submetidos a doses crescentes de adrenalina.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 20 cães, de ambos os sexos, sem raça definida, adultos considerados saudáveis, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada um: grupo placebo (GP) e grupo dexmedetomidina (GD). Os animais foram cedidos pelo canil da FCAV-UNESP e não foram utilizadas fêmeas prenhes ou em estro. Antes dos procedimentos, todos os animais foram mantidos em jejum alimentar de 12 horas e hídrico de três horas.

O GP recebeu, por via intravenosa (IV), solução de NaCl a 0,9%, na dose de 0,3ml/kg. Após 10 minutos, os animais foram induzidos à anestesia, com a administração de sevoflurano¹ por meio de máscara facial vedada, até a perda do reflexo laringotraqueal. Em seguida, os animais foram intubados com sonda de Magill, de diâmetro adequado ao porte do animal, imediatamente acoplada ao aparelho de anestesia inalatória para administração do sevoflurano em circuito valvular com reinalação parcial de gases².

A manutenção da anestesia foi realizada com sevoflurano, diluído em oxigênio, em fluxo total de 30ml/kg/min, na concentração alveolar mínima (CAM) de 1,5, mensurada no ar expirado, por meio de analisador de gases³, considerando-se a CAM, em cães, equivalente a 2,3V%.

Decorridos vinte minutos do início da indução da anestesia, foi iniciada a administração IV, por meio de bomba de infusão⁴, de adrenalina⁵, 0,02mg/ml de NaCl a 0,9%, na dose inicial de 1 μ g/kg/minuto. A partir de 10 minutos do início da administração da catecolamina, a dose foi acrescida em uma unidade, cessando em 5 μ g/kg/minuto.

Para o GD, empregou-se a mesma metodologia, substituindo-se a solução de NaCl a 0,9% por hidrocloreto de dexmedetomidina⁶, na dose de 1 μ g/kg.

Os períodos de observação tiveram início imediatamente antes (M0) e após a aplicação do fármaco ou solução de NaCl 0,9% (M1). Novas mensurações ocorreram 10 minutos a partir do início da infusão contínua de adrenalina (M2) repetindo-se as mensurações em intervalos de 10 minutos, durante 40 minutos (M3 a M6).

Foram avaliadas a frequência cardíaca (FC), nos momentos M0 a M6, em eletrocardiograma computadorizado⁷ ajustado para mensurações na derivação DII e calculadas a partir do registro do intervalo R-R; arritmias obtidas por observação da onda eletrocardiográfica na derivação DII a partir de M2 até M6, observando-se a ocorrência de bloqueios atrioventriculares (BAV) e complexos ventriculares prematuros (ESV). As pressões arteriais, sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram mensuradas pelo método oscilométrico, em mmHg, nos tempos M0, M2, M3, M4, M5 e M6) utilizando-se monitor multiparamétrico⁸, cujo manguito, de tamanho proporcional ao diâmetro dos membros dos animais, foi adaptado ao membro torácico, acima da articulação do cotovelo e sobre a artéria braquial. As aferições foram feitas em triplicata e o valor final obtido pela média aritmética.

Para a avaliação estatística adotou-se a análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey (P<0,05).

¹Sevorane – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

²Datex Ohmeda - mod Excel 210 SE - Processo FAPESP 97/10668-4

³Datex Ohmeda - mod. RGM 5250 - Processo FAPESP 96/12830-0

⁴Lifemed - mod. Fars 600 - Processo FAPESP 95/2763-1

⁵Cloridrato de adrenalina 1/1000 – Laboratório Santista Ltda.

⁶Precedex – Abbot Laboratórios do Brasil Ltda.

⁷Teb - mod. ECGPC software versão 1.10 - Processo FAPESP 96/1151-5

⁸Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda - DX – 2010-LCD - Processo FAPESP 02/

Para as variáveis BAV e ESV utilizou-se o delineamento em parcelas subdivididas com dois grupos (GD e GP) e cinco momentos de avaliação (M2 a M6). Os valores observados foram transformados em $\text{Log}(X + 1)$ com o objetivo de normalizar os dados e homogeneizar as variâncias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os grupos, a FC no GD apresentou redução significativa dos valores observados no momento inicial (M1) imediatamente após a administração

do fármaco (Tab. 1). Dentro dos grupos, no GD pôde-se verificar que houve redução dos valores iniciais, a partir de M1 até trinta minutos após o início da infusão de adrenalina (M4), quando houve início de acréscimo dos valores sem diferenciar-se dos basais até o final da avaliação (M6). Com essa redução, os valores ficaram abaixo da faixa de normalidade para a espécie. Os resultados obtidos neste estudo corroboram os achados de Sabbe et al (1994) ao descreverem que a administração IV de dexmedetomidina resulta em redução no ritmo cardíaco.

Tabela 1. Frequência cardíaca (FC), pressões arteriais: sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) (média±desvio-padrão) de cães pré-tratados com dexmedetomidina (GD) ou solução de NaCl a 0,9% (GP) e anestesiados pelo sevoflurano, submetidos à arritmia cardíaca induzida pela adrenalina

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
FC (bat/min)	GD	117,0±26,3a	66,0±14,8Ab	67,0±18,8b	58,0±9,6b	69,0±17,2ab	81,0±21,3a	90,0±23,2a
	GP	107,0±23,4a	108,0±16,7Ba	78,0±16,7a	65,0±11,5b	66,0±10,6b	77,0±18,3ab	86,0±21,0ab
PAS (mmHg)	GD	124,3±23,8a	97,2±21,2a	97,2±21,2a	126,8±30,5a	163,6±21,3Ab	177,8±30,9bc	197,3±36,8c
	GP	131,6±23,1ab	107,9±19,7a	107,9±19,7a	118,7±18,8ab	127,3±28,2Bab	151,7±39,6ab	177,8±35,4c
PAM (mmHg)	GD	89,5±23,9a	71,8±15,6a	71,8±15,6a	99,0±25,9a	137,3±23,5Ab	153,8±34,7bc	176,0±47,7c
	GP	97,7±17,0ab	80,2±20,1a	80,2±20,1a	87,0±19,4ab	95,1±28,0Bab	121,2±34,6ab	133,3±26,1c
PAD (mmHg)	GD	72,3±19,4a	56,6±16,6a	56,6±16,6a	79,2±27,1a	118,3±25,3Ab	137,0±37,9bc	161,6±56,1c
	GP	77,3±16,1ab	58,1±17,0a	58,1±17,0a	68,5±22,4ab	75,6±28,0Bab	99,9±33,2ab	109,5±30,1c

Médias seguidas por letras distintas, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,05$). MO e M1: antes e após tratamento com dexmedetomidina ou NaCl a 9%; M2 a M6: mensurações a intervalos de 10 minutos.

No GP, foi observada redução dos valores iniciais da FC vinte minutos após o início da infusão de adrenalina (M3). Possivelmente, em decorrência da estabilidade proporcionada pelo sevoflurano, a FC não se elevou consideravelmente em nenhum momento, em ambos os grupos. Relatos, sobre a estabilidade conferida por esse fármaco, foram feitos por Ebert (1996) e Hettrick et al. (1996).

Em relação aos BAV, apesar de não terem sido significativos, os valores no GD foram maiores que no GP em M2 e M3 (Tab. 2). Este resultado sugere a ação dos agonistas de receptores alfa-2 em alterarem a atividade simpática e a parassimpática nas células de condução atrioventricular e promover despolarização espontânea dos tecidos do átrio (Tranquilli, 2004). Em que pese a provável influência da dexmedetomidina no desenvolvimento dos BAV, vale ressaltar o potencial efeito da adrenalina, na alteração da condução atrioventricular conforme citado por Nunes (1995). De acordo com Lemke et al. (1993), a ocorrência de bloqueios atrioventriculares está relacionada ao mecanismo de escape potencializado pelo reflexo vagal, pois,

o tono vagal medeia o estímulo de barorreceptores e diminui a taxa de despolarização do nodo sinoatrial, o que resulta em bloqueios atrioventriculares.

Na análise individual, houve redução do número de BAV a partir de M4 até o final da avaliação nos dois grupos (Tab. 2), fato este ocorrido em virtude da estabilidade do ritmo cardíaco proporcionada pelo sevoflurano, o qual não interfere no sistema de condução cardíaca (Nakaigawa et al., 1995).

Com relação ao número de ESV, ressalta-se a considerável variabilidade entre os animais nos grupos, achado que, segundo Nunes et al. (1999), está relacionado à diferente sensibilidade individual do miocárdio a determinados fármacos, em especial à adrenalina.

Na análise dos grupos, observou-se aumento dos valores médios de ESV no GP em M3 e M4, em relação ao GD (Tab. 2). Este fato sugere que a dexmedetomidina reduz a ocorrência de complexos ventriculares precoces originários de focos ectópicos indicando uma provável ação

Efeito da dexmedetomidina sobre a arritmia cardíaca...

protetora do fármaco sobre o miocárdio. Estes resultados foram similares aos obtidos por Iida et al. (2006), ao analisarem os efeitos da dexmedetomidina IV associada à fenilefrina durante a ressuscitação cardiopulmonar em cães, concluíram que o α -2 agonista reduz o total de

choques necessários à desfibrilação bem como o número batimentos ventriculares ectópicos após a ressuscitação, auxiliando na estabilidade da circulação sistêmica.

Tabela 2. Bloqueio atrioventricular (BAV) e complexo ventricular prematuro (ESV) em cães pré-tratados com dexmedetomidina (GD) ou solução de NaCl a 0,9% (GP) e anestesiados pelo sevoflurano, submetidos à arritmia cardíaca induzida pela adrenalina

		M2	M3	M4	M5	M6
BAVs (Log X+1)	GD	70,5a	53,0ab	11,6bc	2,9c	
	GP	42,2a	29,3ab	16,9bc	6,1c	
ESVs (Log X+1)	GD	151,8a	170,4Aa	119,1Aa	92,3a	15,1b
	GP	112,1a	213,0Ba	220,3Ba	78,4a	1,4b

Médias seguidas por letras distintas, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05).

M2 a M6: mensurações a intervalos de 10 minutos.

BAV: coeficiente de variação (CV) grupo (G)= 140,85%; CV momento (M)= 112,05%; dms(G)=0,78%; dms(M)=1,31%.

ESV: CV(G)= 101,78%; CV(M)= 52,43%; dms(G)= 1,31%; dms(M)= 1,42%.

Individualmente no GD houve redução dos valores iniciais de ESV observados em M6 e no GP, após discreto aumento inicial das médias em M3, houve redução significativa em M6. A redução dos valores de ESV, ao final do período experimental nos dois grupos, sugere que houve saturação de receptores, provavelmente do tipo α (Rezende et al., 2000) associado ao efeito antiarritmogênico do sevoflurano (Novalija et al., 1998), pois houve redução da quantidade de complexos ventriculares ectópicos, a partir da dose de 3 μ g/kg/min de adrenalina.

A PAS, PAM e PAD apresentaram diferença somente em M4, onde a média do GD foi superior à do GP, o que provavelmente está relacionado à diminuição da concentração plasmática da dexmedetomidina (Sabbe et al., 1994), reduzindo, dessa forma, sua atividade hipotensora, conforme observação de Fantoni e Cortopassi (2002), ao relatarem a ação dos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos sobre a pressão arterial. Na análise individual dos grupos, os valores de PAS, PAM e PAD do GD apresentaram aumento em M4, persistindo até o término do período experimental em M6. No GP foi observado aumento dos valores iniciais em M6 (Tab. 1). O aumento, nos momentos finais da

avaliação experimental, pode ter ocorrido devido à ação vasoconstritora predominante da adrenalina (Shepherd 1966).

CONCLUSÕES

A dexmedetomidina interfere de maneira importante na condução atrioventricular levando à maior ocorrência de bloqueio atrioventricular e reduz o número de complexo ventricular prematuro nas doses infundidas de 2 e 3 μ g/kg/min de adrenalina. Complementarmente o α ₂ agonista produz redução da pressão arterial e da frequência cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNARD, J.M.; WOUTHERS, P.F.; DOURSOUT, M.F. et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, v.72, p.659-662, 1990.
- EBERT, T.J. Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. *Acta Anaesthesiol. Belg.* v.47, p.15-21, 1996.

- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. (Eds). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.151-158.
- GABAS, D.T.; OLIVA, V.N.L.S.; MATSUBA, S.H.V. et al. Estudo clínico e cardiorrespiratório em cadelas gestantes com parto normal ou submetidas à cesariana sob anestesia inalatória com sevoflurano. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.58, p.518-524, 2006.
- HETRICK, D.A.; PAGEL, P.S.; WARLTIER, D.C. Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology*, v.85, p.404-413, 1996.
- IIDA H., IIDA M. OHATA, H. et al. Effects of dexmedetomidine on cerebral circulation and systemic hemodynamics after cardiopulmonary resuscitation in dogs. *J. Anesth.*, v.20, p.202-207, 2006.
- KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VAISANEN, M. et al. O. Comparison of dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am. J. Vet. Res.*, v.62, p.1073-1079, 2001.
- LEMKE, K.A.; TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C. et al. Alterations in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.54, p.2139-2144, 1993.
- LOWE, D.; HETRICK, D.A.; PAGEL, P.S. et al. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology*, v.85, p.112-120, 1996.
- MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H. et al. Rapid inhalation induction of anesthesia by halotano, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, v.57, p.1007-1013, 1995.
- MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H et al. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane, in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.58, p.885-890, 1997.
- NAKAIGAWA, Y.; AKAZAWA, S.; SHIMIZU, R. et al. Comparison of the effects of halotane, isoflurane, and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth. Analg.*, v.81, p.249-53, 1995.
- NOVALIJA, E., HOGAN, Q.H., KULIER, A.H. et al. Effects of desflurane, sevoflurane and halothane on postinfarction spontaneous dysrhythmias in dogs. *Acta Anaesth. Scand.*, v.42, p.353-357, 1998.
- NUNES, N. Efeitos cardiocirculatórios da associação de levomepromazina e quetamina, em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pelo propranolol. 1995. 142f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- NUNES, N.; SANTOS, P.S.P.; REZENDE, M.L. et al. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia cardíaca induzida pela adrenalina, em cães anestesiados pelo halotano. *ARS Vet.*, v.15, p.164-169, 1999.
- REZENDE, M.L.; SANTOS, P.S.P.; NUNES, N. et al. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina, em cães anestesiados pelo sevoflurano. *Cienc. Rural*, v.30, p.421-424, 2000.
- SABBE, M.B.; PENNING, J.P.; OZAKI, G.T. et al. L. Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology*, v.80, p.1057-1072, 1994.
- SCHEININ, H.; VIRTANEN, R. Medetomidine, a novel alfa 2 adrenoceptor agonist: a review of pharmacodynamic effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, v.13, p.635-651, 1989.
- SHEPHERD, J.T. Role of the veins in the circulation. *Circulation*, v.32, p.484, 1966.
- TRANQUILLI, W.J. α -2 Agonistas. In: GREENE, S.A. (Ed). *Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor*. 1.ed. São Paulo: Artmed, 2004. p.107, 2004.