

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**EFEITOS DE DOSES CRESCENTES DE ACEPROMAZINA NA
HEMODINÂMICA DE CÃES NÃO ANESTESIADOS**

THIAGO SALOTO ABREU REZENDE

VILA VELHA
AGOSTO / 2022

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**EFEITOS DE DOSES CRESCENTES DE ACEPROMAZINA NA
HEMODINÂMICA DE CÃES NÃO ANESTESIADOS.**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

THIAGO SALOTO ABREU REZENDE

VILA VELHA
AGOSTO / 2022

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

R467e Rezende, Thiago Saloto Abreu.
Efeitos de doses crescentes de acepromazina na hemodinâmica de
cães não anestesiados / Thiago Saloto Abreu Rezende . – 2022.

30 f. : il.

Orientador: Barbara Loureiro
Dissertação (mestrado em Ciência Animal) - Universidade
Vila Velha, 2022.
Inclui bibliografias.

1. Medicina veterinária. 2. Agentes cardiovasculares.
3. Ecocardiografia veterinária I. Loureiro, Barbara. II.
Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.89

THIAGO SALOTO ABRE REZENDE

**EFEITOS DE DOSES CRESCENTES DE ACEPROMAZINA NA
HEMODINÂMICA DE CÃES NÃO ANESTESIADOS**

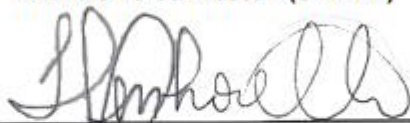
Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em 25 de agosto, para a obtenção do grau de Mestre em 2022.

Aprovada em 25 de agosto de 2022.

Banca Examinadora:



Dr. Thais Feres Bressan (UNICEP)



Dr. Igor Luiz Salardani Senhorello (UVV)



Drª Barbara Loureiro (UVV)

Orientadora

AGRADECIMENTOS

Em cada conquista que obtemos sempre existe uma rede de pessoas que contribuíram de alguma forma para nosso sucesso, e nessa nova etapa não foram poucas pessoas, fico imensamente grato e honrado de ter sido orientado pela professora Dra. M.V. Barbara Loureiro, professora Msc. Julia da Penha Piccoli Rangel, professora Msc. Laura Conti, que fizeram possível a concepção e conclusão desse trabalho sendo uma inspiração de profissionais, me mostrando que o conhecimento é edificante e que nunca devemos parar de estudar e nos aperfeiçoar. Agradecer também a minha família meu pai Eraldo, minha mãe Regina e meus irmãos Otilio e Juliana que sempre me apoiaram e me incentivaram. Aos meus amigos Laura e Raphael que foram minha base nesse momento de mudança de sair do interior para morar sozinho e iniciar o mestrado tendo que trabalhar dia e noite, sem eles eu não teria condição de estar onde estou hoje e só eles sabem o quanto foi difícil essa caminhada até aqui.

A minha futura esposa Ana Lucia, que é uma luz na minha vida, não há palavras que possam descrever a felicidade de ter encontrado alguém tão especial, de ter me mostrado que a vida é boa, mas é muito melhor dividindo ela a dois. Você é a razão de todo dia eu ser tanto uma pessoa quanto um profissional melhor.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.1. Conceitos de Hemodinâmica	3
2.2. Introdução à farmacologia da acepromazina	4
2.3. Farmacodinâmica	5
2.4. Farmacocinética	8
2.5. Ecocardiografia.....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	10
3.1. Objetos de estudo.....	10
3.2. Parâmetros de inclusão	10
3.3. Procedimento anestésico	11
3.4. Ecocardiografia.....	11
3.5. Análise estatística	12
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONCLUSÃO	26
7. REFERÊNCIAS	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	15
Figura 2. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	15
Figura 3. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	16
Figura 4. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	16
Figura 5. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	17
Figura 6. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).....	17
Figura 7. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).....	18
Figura 8. Corelação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).	18
Figura 9. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).	19
Figura 10. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).	19
Figura 11. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	20
Figura 12. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	20
Figura 13. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	21
Figura 14. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	21
Figura 15. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

FC	Frequência cardíaca
DC	Débito cardíaco
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
FE(%)	Fração de encurtamento
SIVd	Septo intraventricular em diástole
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
VE	Volume de ejeção
VSF	Volume sistólico final
VDF	Volume diastólico final
SNC	Sistema nervoso central
VSV	Volume sanguíneo nos ventrículos

RESUMO

REZENDE, THIAGO SALOTO ABREU, M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, agosto de 2022. **Efeitos de doses crescentes de acepromazina na hemodinâmica de cães não anestesiados.** Orientador: Barbara Loureiro, Coorientadora: Julia da Penha Piccoli Rangel.

A acepromazina é um fármaco fenotiazínico, inicialmente utilizado como anti-histamínico, cujo pronunciado efeito sedativo habilitou-o como medicação tranquilizante. A acepromazina é um fármaco que causa sedação e relaxamento muscular. O efeito hipotensor, provavelmente, decorre do bloqueio alfa-1 adrenérgico, apesar de evidências recentes sugerirem diminuição da contratilidade cardíaca. Neste trabalho pretendeu-se avaliar se a diminuição da contratilidade cardíaca é a responsável pelo efeito hipotensor. Para tanto, foram utilizados seis cães sem raça definida, pesando entre 14 e 18 kg, 4 machos e 2 fêmeas os quais receberam doses crescente de acepromazina 10 (ACP10), 15 (ACP25), 25 (ACP50), 50 (ACP100) mcg/kg em seringas de 1 ml preenchido com solução de NaCl 0.9% até atingir um volume final de 0,5 ml, e em seguida feito mais 0,5 ml de NaCl 0,9% no PRN. As doses foram feitas com intervalos de 20 minutos entre as aplicações no qual foram avaliados PAS, PAD, PAM, FC, DC, fração de encurtamento, volume de ejeção, volume sistólico final, volume diastólico final, septo interventricular em diástole, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole. Foi utilizado ANOVA para medidas repetidas e teste de Tukey post hoc ($p < 0,05$). Ainda foi realizada uma análise de correlação entre DC x FC; DC x VE; FC x VE, para avaliar como o DC é influenciado pela alteração desses parâmetros, sendo correlação forte $r > 0,7$; correlação média $r = 0,4 - 0,7$ e correlação fraca $r < 0,4$. Concluiu-se que acepromazina em animais não anestesiados não foi capaz de causar alterações ecocardiográficas significativas e influenciando apenas na PAM no momento ACP10 rejeitando a hipótese proposta de que iria causar diminuição significativa das variáveis hemodinâmicas.

Palavras chaves: Cardiovascular, Ecocardiografia, Tranquilização.

ABSTRACT

REZENDE, THIAGO SALOTO ABREU, M.Sc, University of Vila Velha – ES, august 2022. **Effects of increasing doses of acepromazine on the hemodynamics of non-anesthetized dog.** Advisor: Barbara Loureiro, Co-Advisor: Julia da Penha Piccoli Rangel

Acepromazine is a phenothiazine drug, initially used as an antihistamine, whose pronounced sedative effect enabled it to be used as a tranquilizer. Acepromazine is a drug that causes sedation and muscle relaxation. The hypotensive effect is probably due to alpha-1 adrenergic blockade, despite recent evidence suggesting a decrease in cardiac contractility. The aim of this study was to assess whether the decrease in cardiac contractility is responsible for the hypotensive effect. For this, six mixed breed dogs, weighing between 14 and 18 kg, 4 males and 2 females were used, which received increasing doses of acepromazine 10 (ACP10), 15 (ACP25), 25 (ACP50), 50 (ACP100) mcg /kg in 1 ml syringes filled with 0.9% NaCl solution until reaching a final volume of 0.5 ml, and then made another 0.5 ml of 0.9% NaCl in the PRN. Doses were made at 20-minute intervals between applications, in which SBP, DBP, MAP, HR, CO, shortening fraction, stroke volume, end-systolic volume, end-diastolic volume, interventricular septum in diastole, internal diameter of the left ventricle in diastole. ANOVA was used for repeated measures and the post hoc Tukey test ($p < 0.05$). A correlation analysis between DC x HR was also performed; DC x SV; HR x SV, to assess how CO is influenced by changes in these parameters, with a strong correlation being $r > 0.7$; average correlation $r = 0.4 - 0.7$ and weak correlation $r < 0.4$. It was concluded that acepromazine in non-anesthetized animals was not able to cause significant echocardiographic changes and only influenced MAP at the ACP10 moment, rejecting the proposed hypothesis that it would cause a significant decrease in hemodynamic variables in all moments.

Keywords: Cardiovascular, Echocardiogram, Tranquilization

1. INTRODUÇÃO

A acepromazina é um fármaco da classe dos fenotiazínicos sendo o mais utilizado na rotina veterinária, principalmente como medicação pré-anestésica, seguido pela clorpromazina e levopromazina (LUNA, 2016). Os fenotiazínicos foram usados pela primeira vez na Medicina Veterinária por volta de 1950 (GROSS, 2001). Inicialmente eram utilizados como anti-histamínicos e, por muito tempo, sua ação sedativa sobre os pacientes foi considerada como um efeito colateral (MARTIN & GONZÁLES, 1988). Devido à sua ação hipnótica sobre o sistema nervoso central (SNC), foram denominados de “neurolépticos” (GROSS, 2001).

Devido a sua utilização de forma disseminada é importante entender que anestésicos e sedativos têm influência sobre a hemodinâmica e outros parâmetros fisiológicos como no sistema respiratório e renal, sendo assim, uma melhor segurança e indicação no seu uso esta relacionada com o mecanismo de ação e onde age (RANKIN, 2015).

O efeito sedativo da acepromazina tem como mecanismo de ação a ligação nos receptores dopaminérgicos, causando sedação leve de forma dose-dependente. No entanto, é observado um platô de sedação com a dose de 0,05 mg/kg (RANGEL, 2020). Juntamente com efeito sedativo e tranquilizante, ao se utilizar a acepromazina como medicação pré-anestésica, é possível observar como efeito adverso a diminuição da pressão arterial sistêmica (RANKIN, 2015).

Se tratando de efeitos sobre a hemodinâmica, a acepromazina age como antagonista dos receptores alfa-1 adrenérgicos presentes nos leitos vasculares, causando diminuição da resistência vascular sistêmica e consequentemente vasodilatação, gerando diminuição da pressão arterial (FANTONI, 1999). Entretanto, contraditoriamente, há evidências que a diminuição da pressão arterial em animais conscientes acontece após uso de acepromazina, não é primariamente pela diminuição da resistência vascular sistêmica e sim, pela diminuição do índice cardíaco e índice sistólico (STEPIEN, 1995; RANGEL, 2020; MURDOCK, 2020).

Tendo em vista essa diferença entre os resultados obtidos em animais anestesiados e animais apenas sobre o efeito da acepromazina, se faz necessário investigar o efeito da acepromazina no coração, e para determinar sua potencial influência, é necessário a realização da ecocardiografia, que é um exame de imagem que avalia a função cardíaca através da visualização indireta das estruturas do coração trazendo informações importantes acerca da morfologia, fisiologia e hemodinâmica, (ABDUCH, 2004).

Como foi possível observar através das informações acima citadas, os anestésicos e sedativos possuem influência sobre o sistema cardiovascular, e este trabalho tem como objetivo avaliar através da ecocardiografia os efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos da administração de doses crescentes de acepromazina em cães conscientes. A hipótese desse trabalho é que a administração da acepromazina causará diminuição da pressão arterial sistêmica e da contratilidade do miocárdio de forma dose dependente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Conceitos de Hemodinâmica

O sistema cardiovascular é um sistema fundamental para manutenção da vida e para entender seu funcionamento é necessário entender conceitos sobre o coração, débito cardíaco, pré-carga, pós-carga e contratilidade.

Iniciando com o coração dos mamíferos, que é o órgão responsável por enviar o sangue para o organismo, tendo a função de bomba. Possui formato cônico localizado no mediastino, com um ápice ou “ponta” voltada caudoventralmente, já a base ou “topo” é direcionado dorsocranialmente. Possui 4 câmaras: 2 átrios (esquerdo e direito) e 2 ventrículos (esquerdo e direito). Todo o evento relacionado ao movimento sanguíneo decorrido do funcionamento do coração é denominado de ciclo cardíaco (AKERS, 2013; MUIR, 2015).

O ciclo cardíaco possui duas etapas: a sístole e diástole. Essas se alternam causando movimentos entre as câmaras cardíacas para que o resultado final seja o movimento anterógrado do sangue. A sístole compreende a contração da musculatura cardíaca, a diástole compreende o relaxamento da musculatura cardíaca. Enquanto os átrios estão em sístole, os ventrículos estão em diástole. Quando os átrios estão em diástole, os ventrículos estão em sístole (AKERS, 2013; MUIR, 2015; STEFADOUROS, 1973).

O débito cardíaco (DC) é uma variável que se adapta as diversas condições do corpo para manter a entrega de oxigênio para os tecidos e pode ser definida como o produto do volume de ejeção (VE), que é a quantidade de sangue em que o coração consegue bombear por ciclo cardíaco, pela frequência cardíaca (FC). O VE se dá pela diferença entre o volume no fim da diástole pelo volume no fim da sístole. Em situações normais o coração consegue manter a entrega de sangue para os tecidos, porém, quando há uma redução no preenchimento ventricular e aumento da resistência vascular periférica haverá por consequência diminuição do DC principalmente em frequências mais rápidas (GREENSTEIN, 2011; MUIR, 2015).

A pré-carga é o termo que define o quanto o coração consegue dilatar imediatamente antes da contração, isso é conhecido como a lei de Frank-Starling. As fibras cardíacas não estão esticadas ao seu máximo, com isso ao ser expandida gera uma força contrária aumentando a força de contração. A pré-carga tem correlação direta com volume sanguíneo nos ventrículos (VSV). O VSV é afetado pela duração da

diástole e pelo retorno venoso (AKERS, 2013; MUIR, 2015).

A pós-carga é a pressão que os ventrículos devem exercer para expulsar o sangue. É um parâmetro importante para determinar a função cardíaca, possui relação inversamente proporcional com o VE e esta diretamente relacionada com consumo de oxigênio pelo miocárdio. Outra definição se da quando se observa tecidos isolados, onde a pós-carga é a força gerada após a pré-carga para que o músculo encurte (AKERS, 2013; MUIR, 2015).

A contratilidade cardíaca ou inotropismo é a capacidade do coração gerar força em uma dada pré-carga, independente do volume final diastólico e da dilatação das fibras musculares. É influenciada diretamente pela quantidade de cálcio intracelular e é descrita em preparações musculares isoladas pela mudança na relação comprimento-força-velocidade ou *in vivo* pela mudança na curva de função ventricular (AKERS, 2013; MUIR, 2015; GREENSTEIN, 2011).

A pressão arterial é o produto do DC com a resistência vascular periférica. Existem três medidas de pressão que são: Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), sendo a ultima de maior relevância no contexto anestésico, pois leva em consideração as pressões sistólicas e diastólicas podendo aferir melhor as consequências hemodinâmicas causadas pelo uso de anestésicos (MUIR, 2015; GONÇALVES, 2008).

2.2. Introdução à farmacologia da acepromazina

A acepromazina é um fármaco que causa sedação, tranquilização e relaxamento muscular, além de apresentar ação antiarrítmogênica através do bloqueio dopaminérgico presente principalmente no SNC (HALL, 2001; SELMI, 2002). A sedação é resultado do bloqueio dos receptores dopaminérgicos, principalmente dos receptores tipo D2, que são os receptores acoplados à proteína G presente na membrana pré e pós-sináptica que, ao ser bloqueada, causa diminuição do AMPc e da adenilato ciclase. Apesar de possuir ação principalmente em receptores dopaminérgicos, ela também possui ação em receptores adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos e histamínicos (RANKIN, 2015).

Tem propriedade antiemética, ou seja, reduz a incidência de vômito por cinetose (enjoô causado por movimento) e induzido por opióides, principalmente morfina, desde que administrada com antecedência de 15 minutos (VALVERDE, 2003). Apresenta

efeito antagônico à serotonina e diminui o limiar convulsivo de cães, formando padrões de descargas no eletroencefalograma epileptiformes, portanto, é contraindicada em pacientes com histórico de convulsão ou alterações neurológicas que a pré-disponha o mesmo (LUNA 2016; SPINOSA, 2017).

2.3. Farmacodinâmica

De acordo com Whitem et al (2015), farmacodinâmica é o estudo da ação dos fármacos sobre o corpo. E o efeito dos fenotiazínicos no corpo, se dá pelo o antagonismo das vias dopaminérgicas (principalmente nas vias mesolímbica e mesocorticias), causando efeitos neurolépticos (STANDAERT, 2009).

No SNC as vias dopaminérgicas centrais possuem mecanismos complexos e muitas vezes de difícil compreensão (MARTEL, 2020). Podem se originar de 4 vias: Via nigroestriatal que contém cerca de 80% dos receptores de dopamina, e receptores presentes nessa região estão relacionados ao movimento intencional. Via mesolímbica, relacionada com mecanismos de recompensa. Via mesocortical, relacionada com cognição e emoção. Via tuberoinfundibular, a atividade dopaminérgica está envolvida na inibição da liberação de prolactina na hipófise (MISSALE, 1998; SCHULTZ, 1993).

A acepromazina possui efeito depressor sobre o centro bulbar cardiovascular e respiratório. Há pouca ação no sistema respiratório, com redução da secreção das vias aéreas e da frequência respiratória e aumento do volume corrente, o que mantém o volume-minuto adequado sem causar alterações na hemogasometria (RANKIN, 2015; LUNA, 2016; SPINOSA, 2017). Possui efeito antiarritmogênico que ocorre devido ao controle periférico das catecolaminas, que podem alterar o ritmo ao sensibilizar o miocárdio em situações de estresse e ativação do sistema simpático (DYSON, 1997). Ao bloquear os receptores α_1 -adrenérgicos, presentes nos leitos vasculares e musculatura cardíaca, causa os efeitos hemodinâmicos observados pelo uso da acepromazina: hipotensão arterial e alteração de FC (HALL, 2001; SELMI, 2002; SHANNON, 2006).

A acepromazina influencia o sistema adrenérgico através do bloqueio alfa-1 adrenérgico presente no leito vascular musculatura cardíaca, podendo causar eventos hipotensivos e causando diminuição de inotropismo cardíaco (MURRELL, 2015)

Gomes et al (2011) observaram diminuição na pressão arterial ao utilizar

acepromazina na dose de 0,05 mg/kg mesmo antes de se fazer a associação com os opióides (metadona, morfina, fentanil), obtendo mais efeitos hemodinâmicos indesejáveis como diminuição da FC, chegando a causar bradicardia em alguns momentos (FC < 70 bpm).

O rim é um órgão de grande importância na hemodinâmica (LUNN, 2011). Os receptores dopaminérgicos periféricos presentes nos rins participam de mecanismos para manter a homeostase (AMENTA, 2000), podem ser divididos em tipo D1 (DA1) e tipo D2 (DA2) devido às semelhanças de ação dos receptores, eles agem da seguinte forma:

Receptores DA1 causam estimulação da adenil-ciclase que resulta em uma ativação da proteína quinase A, o resultado disso é uma redução do cálcio e vasodilatação da musculatura dos vasos devido à fosforilação da miosina quinase de cadeia leve. A partir disso se tem um maior fluxo sanguíneo para o córtex e para a medular, consequentemente aumentando a taxa de filtração glomerular (CHEUNG, 1996; HATHAWAY, 1985).

Os receptores DA2 causam uma vasodilatação por inibição adrenérgica nos terminais simpáticos (principalmente de norepinefrina), causando uma diminuição da pós-carga por vasodilatação (HUSSAIN, 1998; HERNÁNDEZ, 2021).

Os rins são órgãos que têm papel importante na hemodinâmica por receberem 25% do DC e por consequência do grande volume de sangue que recebe, é um dos primeiros órgãos a sofrer em eventos hipotensivos, por diminuir a irrigação do órgão causando lesão por hipoxemia e também causando acúmulo de metabólitos por não eliminação (LUNN, 2011)

Receptores de dopamina podem ser encontrados por várias regiões do rim sendo os receptores DA1 presentes nos túbulos renais, aparelho justaglomerular e artérias renais e DA2 presentes na camada íntima da vasculatura renal, glomérulo e túbulos renais. Agonismo desses receptores causam vasodilatação das arteríolas em que eles se encontram, e o antagonismo causa vasoconstrição das mesmas (AMENTA, 2000).

Por causar bloqueio α -adrenérgico, a acepromazina pode causar aumento da produção urinária, isso é mais evidente quando se comparado à utilização de morfina isoladamente no pré-operatório não havendo indícios de que acepromazina com ou sem associação a opióides causa lesão renal (ROBERTSON, 2001; NETO, 2016). Entretanto, esse efeito não é consistente, pois depende dos níveis e expressões dos receptores dopaminérgicos em cada espécie e apesar da acepromazina poder causar diminuição da expressão de angiotensina II, é possível ocorrer uma diminuição na

perfusão apesar do aumento do fluxo sanguíneo renal (AMENTA, 2000; BOSTRÖM, 2003)

De forma geral, a inibição de dopamina causada pela acepromazina no SNC abrange uma série de estruturas funcionais diferentes, que inclui muito mais do que apenas inibição do sistema simpático (TORNADÚ, 2011).

Os receptores dopaminérgicos são encontrados em órgãos endócrinos como hipotálamo, adrenal e pituitária. Com a inibição desses receptores temos uma diminuição das expressões hormonais. Na glândula pituitária temos predominantemente a presença de receptores dopaminérgicos DA2 e a ativação desses receptores causa a supressão de prolactina (McCHESNEY, 1991).

Na adrenal, mais precisamente no córtex, temos a expressão tanto de receptores DA1 como DA2. Os receptores DA2 estão localizados em sua maioria na zona glomerulosa e em menor concentração na zona reticular. A ativação dos receptores DA2 na zona glomerular foi capaz de inibir a liberação de aldosterona estimulada por angiotensina-II, porém, sem causar uma diminuição dos níveis basais desse hormônio. (CHANG, 2014; MISSALE, 1987).

Aslanogou et al (2021) Demonstrou que as células α e β pancreáticas expressam maquinário para biossíntese de catecolamina e que respondem diminuindo a produção de insulina e aumentando a produção de glucagon em aumento de tônus simpático em humanos e em ratos, e conseqüentemente, a diminuição da expressão de catecolaminas induzida pela acepromazina poderia influenciar nos níveis glicêmicos.

Utilizando cães sem raça definida, Ionut (2004) investigou a influência da acepromazina sobre o teste de tolerância a glicose. Utilizando 2 grupos, um com a administração de acepromazina (0,1 mg/kg subcutâneo) e o outro sem a administração, o autor observou que não houve diferença na concentração de glicose entre os grupos, mostrando que a inibição DA2 periférica não foi capaz de alterar a função glicêmica, mesmo em doses altas.

2.4. Farmacocinética

A metabolização é hepática por meio do citocromo P-450 alterando o enxofre que vai ser anulado pelo paratiazina e pode oxidar-se em sulfóxido (S = O) ou sulfona (O = S = O). Os metabólitos após sofrerem biotransformação são eliminados em parte via bile e em maior parte via urina (MARTÍN & GONZÁLES, 1988; GROSS, 2001).

A acepromazina possui potência superior à da clorpromazina (outro fármaco da mesma classe) e efeito residual de até 10 horas (LUNA, 2016). Apesar de não apresentar efeito analgésico, a acepromazina potencializa o efeito de fármacos opióides (BANHART, 2000), conferindo neuroleptoanalgesia, ou seja, sinergia entre tranquilização e analgesia (MONTEIRO, 2009).

A acepromazina administrada na dose de 0,2 mg/kg em cães por via intramuscular, possui um efeito poupador de anestésicos inalatórios, sendo observado uma redução de 28% da concentração alveolar mínima (CAM) do halotano, e 48% da CAM do isoflurano (WEBB, 1988).

Rangel (2020) ao utilizar doses crescentes da acepromazina por via intravenosa em cães não anestesiados observou diminuição da pressão arterial, porém, sem alterar a resistência vascular sistêmica, indicando que a redução da pressão não ocorreu por mecanismos de vasodilatação e, portanto, sugerindo uma influência da redução da contratilidade cardíaca nesse processo.

2.5. Ecocardiografia

A ecocardiografia é um exame capaz de mensurar as mudanças estruturais e de função do coração. As alterações cardíacas podem ter origem patológica ou farmacológica e ao realizar o acompanhamento de imagem, nos permite dizer onde exatamente ocorre a disfunção no coração que poderá gerar uma alteração na homeostase do paciente (BOON, 2017).

O exame ecocardiográfico pode ser realizado empregando-se o modo B, ou bidimensional, modalidade ideal para avaliar estruturas internas. As câmaras cardíacas e a espessura da parede são melhores avaliadas por meio do modo M, que nada mais é que uma visão unidimensional (profundidade) em um determinado período de tempo (DENNIS, 2010).

Devido ao ar presente na cavidade torácica e ao pouco espaço devido a presença das costelas, a ecocardiografia transtorácica é feita através de pequenas janelas que envolvem o coração tanto do lado direito quanto do lado esquerdo próximo ao esterno. O tamanho das janelas que dão acesso ao coração depende do tamanho e formato do tórax. Pode-se então ter as visões paraesternal direita, apical esquerda, paraesternal esquerda, subcostal e supraesternal (BROWN, 2015).

A principal utilidade desse modo é para avaliação das dimensões de eixo curto tempo dependente do coração. Padrões de movimento cardíaco observados nesse modo podem definir algumas patologias de forma mais precisa do que em relação às outras modalidades, assim como o movimento de algumas estruturas dentro do ciclo cardíaco (BROWN, 2015; MITCHELL, 2019).

Esse método de diagnóstico tem aplicações práticas na medicina, principalmente em pacientes com alterações previamente identificadas que irão passar por procedimento cirúrgico terapêutico. Ainda temos a ecocardiografia transesofágica, que é uma ferramenta de diagnóstico no qual é feito o acompanhamento das mudanças funcionais do coração no ato cirúrgico dando feedback em tempo real de como os fármacos estão afetando a hemodinâmica, com isso se tem mais segurança na monitoração e permite intervenções precoces que se postergadas teriam potencial de causar óbito (BUSSADORI, 2017; SILVA, 2012).

3. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada será baseada no trabalho de Rangel (2020) e modificada para atender aos objetivos desse trabalho.

O estudo teve a aprovação do conselho de ética no uso de animais (CEUA) da Universidade Vila Velha, sob o protocolo de número 591-2021. Os tutores assinaram um termo de consentimento e livre esclarecimento, onde foi explicado que o tratamento medicamentoso gera de pouco a nenhuma complicação para o animal, sendo um trabalho pouco invasivo.

3.1. Objetos de estudo

Foram utilizados 6 (seis) cães hípidos, sem raça definida, com peso variando de 14 a 18 kg e sem distinção de sexo. Após aquiescência de seus tutores mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os animais foram provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário “Prof. Ricardo Alexandre Hippler” da Universidade Vila Velha após conversas com os tutores de forma voluntária. O peso médio dos pacientes foi de 15,8 kg \pm 1,5 kg.

3.2. Parâmetros de inclusão

Foram selecionados os animais cujo exame físico incluindo avaliação da FC (entre 70 – 140 bpm), ausculta cardíaca (se há presença de sopro ou não) e pulmonar (se há presença de sons anômalos ou não), o tempo de preenchimento capilar (< 2 segundos), a temperatura retal (37,5°C - 39,5°C) encontravam-se dentro da normalidade. Ainda, à palpação abdominal, não foram observados abdominalgia ou organomegalia. Foram realizados hemograma, bioquímica renal (uréia e creatinina) e hepática (ALT, AST, FA, GGT, proteína e frações), eletrocardiograma (ECG), e aferição da pressão arterial invasiva (pressão arterial sistólica, diastólica e média) previamente à realização do procedimento anestésico e subsequente à avaliação ecocardiográfica. Havendo qualquer alteração nesses parâmetros, ou se em algum momento durante o experimento os pacientes apresentarem qualquer alteração fisiológica significativa, os mesmos foram excluídos do trabalho. Os animais

foram submetidos ao jejum alimentar de 8 a 12 horas e hídrico de 4 horas.

3.3. Procedimento anestésico

Após tricotomia e preparo asséptico do membro anterior direito, foi introduzido cateter venoso 20G¹ na veia cefálica, outro cateter 20G foi introduzido na artéria podal dorsal depois de feito bloqueio local com lidocaína² sem vaso constritor (2%) na dose de até 2 mg/kg. Um adaptador PRN³ foi acoplado ao cateter e o conjunto fixado. Os pacientes passaram por período de aclimatação de 20 minutos na mesa (em decúbito lateral esquerdo) onde foram realizados os exames de ecocardiografia, assim como as mensurações dos parâmetros clínicos FC, PAS, PAD, PAM e acompanhamento com ECG através do monitor multiparamétrico⁴.

Os animais receberam 4 doses de acepromazina ⁵(10 µg/kg; 15 µg/kg; 25 µg/kg; 50 µg/kg), pela via intravenosa, totalizando respectivamente doses acumulativas de 10 µg/kg (ACP10); 25 µg/kg (ACP25); 50 µg/kg (ACP50); e 100 µg/kg (ACP100). Todas as seringas foram preenchidas com solução fisiológica até completarem um volume de 0,5 ml, e após a administração do fármaco foi feito mais 0,5 ml de solução fisiológica totalizando um volume final de 1 ml ao final de cada administração. Após a aplicação de cada dose houve um intervalo de 20 minutos, e ao término desse tempo foram avaliados os parâmetros previamente descritos.

3.4. Ecocardiografia

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, sendo realizada a aquisição das imagens com o transdutor posicionado em janela paraesternal direita para aquisição do corte transversal na altura dos músculos papilares do ventrículo esquerdo e direito.

¹ Cateter 20G (BD Insyte; Becton Dickinson, SP, Brasil)

² Lidocaína sem vasoconstritor (Xylesten 2%; Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil)

³ Adptador PRN (BD adpter, Becton Dickinson, SP, Brasil)

⁴ Lifewindow 6000Vet; Digicare Biomedical Technology, FL, EUA

⁵ Acepran 0.2%; Vetnil Indústria e Comercio de Produtos Veterinarios Ltda, SP, Brazil

Na janela paraesternal direita, no eixo transversal, foram avaliados os seguintes parâmetros no modo M: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs) e diástole (DIVEd) e fração de encurtamento (FE) foram calculadas automaticamente pelo equipamento, baseadas nas mensurações de diástole máxima e sístole máxima do ventrículo esquerdo pela técnica de Teicholz. Com base nessas mensurações o equipamento estimou o volume diastólico final e volume sistólico final.

A frequência cardíaca foi mensurada através de uma média de 5 mensurações imediatamente antes da realização do ecocardiograma e no momento da realização do exame quando foi realizado as mensurações pela técnica de Teicholz.

Por poder ocorrer arritmia sinusal respiratória, o DC vai ter alterações dependendo do momento em que a aferição for feita. Tendo isso em mente, o DC foi mensurado utilizando o VE pela média dos valores de FC obtidos pelo ECG.

3.5. Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-wilk e Levene para verificar a normalidade e a homogeneidade das variâncias. Foi utilizado ANOVA com medidas repetidas e teste de Tukey *post hoc* de múltiplas comparações na avaliação dos dados referentes às doses crescentes da acepromazina. Os resultados foram considerados significantes com valor de $p < 0,05$. Foi realizada análise de correlação entre as variáveis DC, FC e VE para avaliar como o DC é afetado pela alteração das variáveis sendo valores de $r > 0,7$ correlação forte, r entre $0,4 - 0,7$ correlação média e $r < 0,4$ correlação fraca.

4. RESULTADOS

Todos os animais concluíram o trabalho sem a necessidade de retirar ou acrescentar outros animais. A tabela 1 ilustra todos os dados, os mesmos apresentaram distribuição normal e foi feito ANOVA para a avaliação dos tempos para constatar se houve diferença entre as doses utilizadas nos tratamentos.

Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) para as variáveis PAS, PAD, FC, DC, FE%, SIVd, DIVEd, VE, VSF, VDF em nenhum dos tempos analisados. Já a PAM teve diferença significativa ($p = 0,038$) do valor basal em relação a ACP10, porém isso não se repetiu nos demais tempos avaliados.

A correlação entre as variáveis DC x FC (figuras 1 a 5), FC x VE (figuras 6 a 10) e DC x VE (figuras 11 a 15) se seguiu da seguinte forma:

. A correlação de DC e FC houve uma forte correlação positiva em todos os tempos, BASAL ($r = 0,97$), ACP10 ($r = 0,97$), ACP25 ($r = 0,87$), ACP50 ($r = 0,91$), ACP100 ($r = 0,97$). FC e VE possuiu uma correlação média em todos os tempos BASAL ($r = 0,70$), ACP10 ($r = 0,61$), ACP25 ($r = 0,41$), ACP50 ($r = 0,57$) ACP100 ($r = 0,68$). DC e VE possuiu correlação forte em todos os momentos BASAL ($r = 0,92$), ACP10 ($r = 0,72$), ACP25 ($r = 0,79$) ACP50 ($r = 0,81$) e ACP100 ($r = 0,80$).

O DC dos animais durante os momentos do tratamento teve variações no valor de forma não significativa devido às variações de VE e FC. O DC teve uma diminuição de 21% no momento ACP10 e reduziu mais 3,2% no momento ACP25, sendo esses os menores valores de DC do trabalho. A partir do momento ACP50 o DC teve um aumento de 7,5% em relação ao tempo anterior, e se mantendo até a última avaliação.

O VE assim como o DC diminuiu no momento ACP10 em 8,9 %, porém com as novas doses seu valor foi subindo até atingir um pico de 11% acima do valor basal no momento ACP50. A FC teve diminuição progressiva com cada dose sendo acrescentada chegando a reduzir em 20% no momento ACP50 e ACP100.

O único parâmetro que obteve diferença significativa foi a PAM no momento ACP10 que foi o menor valor de VE registrado, assim como o menor valor de DC registrado, já a FC nesse momento reduziu apenas 6,2%. PAM, VE, e DC após a primeira redução tiveram comportamento inverso ao observado com a FC, demonstrando que a manutenção do DC e dos parâmetros pressóricos nesse trabalho tiveram mais influência do VE do que da FC.

Tabela 1. Valores médios±DP da frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), pressões sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD), Fração de encurtamento (FE%), septo interventricular em diástole (SIVd), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DIVEd), volume de ejeção (VE), volume sistólico final (VSF), volume diastólico final (VDF), obtidos no momento basal (sem acepromazina) e 20 minutos após a administração de cada dose de acepromazina (ACP10; ACP25; ACP50; ACP100), em seis cães conscientes.

	BASAL	ACP10	ACP25	ACP50	ACP100
FC (bpm)	97 ± 14	92 ± 29	80 ± 23	77 ± 18	77 ± 18
DC (L/min)	3.3 ± 0,5	2.6 ± 0,7	2.5 ± 0,3	2.7 ± 0,2	2.7 ± 0,5
PAS (mmHg)	137 ± 33	114 ± 31	120 ± 26	122 ± 22	124 ± 15
PAM (mmHg)	96 ± 17	73 ± 11*	76 ± 12	78 ± 12	80 ± 9
PAD (mmHg)	75 ± 13	59 ± 7	62 ± 12	66 ± 10	65 ± 10
FE (%)	40 ± 2,3	39 ± 8	42 ± 4,2	41 ± 4,4	43 ± 2,9
SIVd (cm)	0.9 ± 0,1	0.9 ± 0,1	0.9 ± 0,1	0.9 ± 0,1	0.9 ± 0,1
DIVEd (cm)	3.4 ± 0,2	3.3 ± 0,2	3.4 ± 0,2	3.5 ± 0,2	3.5 ± 0,2
VE (ml)	34 ± 4,2	31 ± 3,5	36 ± 6,3	38 ± 7	37 ± 4,1
VSF (ml)	18 ± 10	17 ± 11	17 ± 12	19 ± 11	18 ± 13
VDF (ml)	46 ± 6,4	45 ± 5,9	48 ± 6,5	52 ± 6,9	48 ± 5,7

* Diferença significativa em relação ao valor basal segundo teste de Tukey ($p < 0,05$)

Figura 1. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

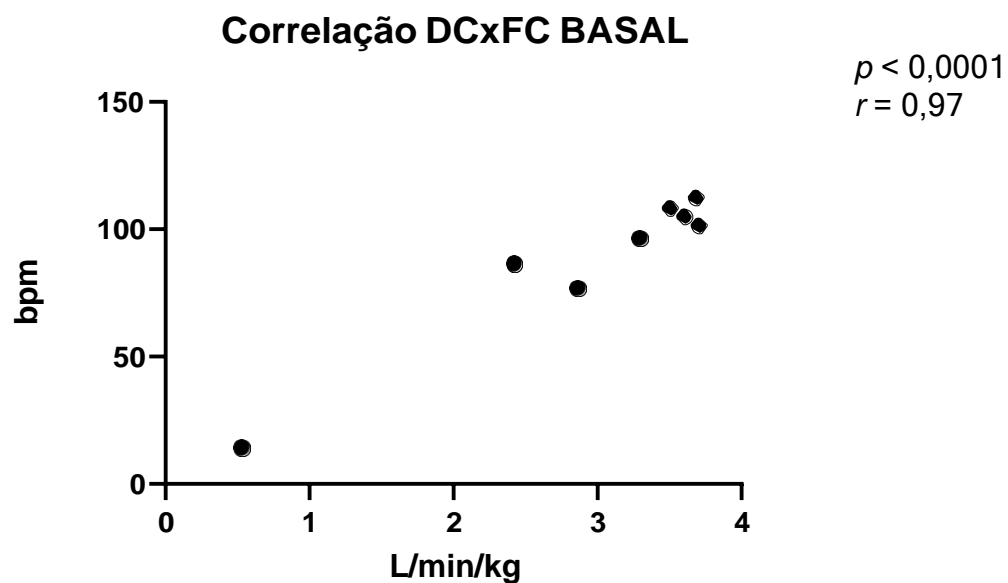


Figura 2. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

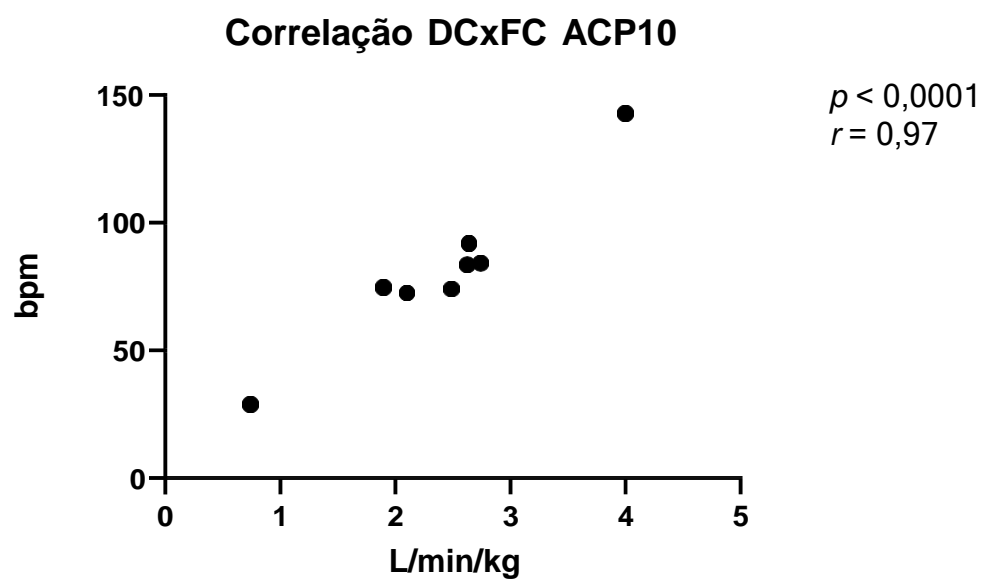


Figura 3. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

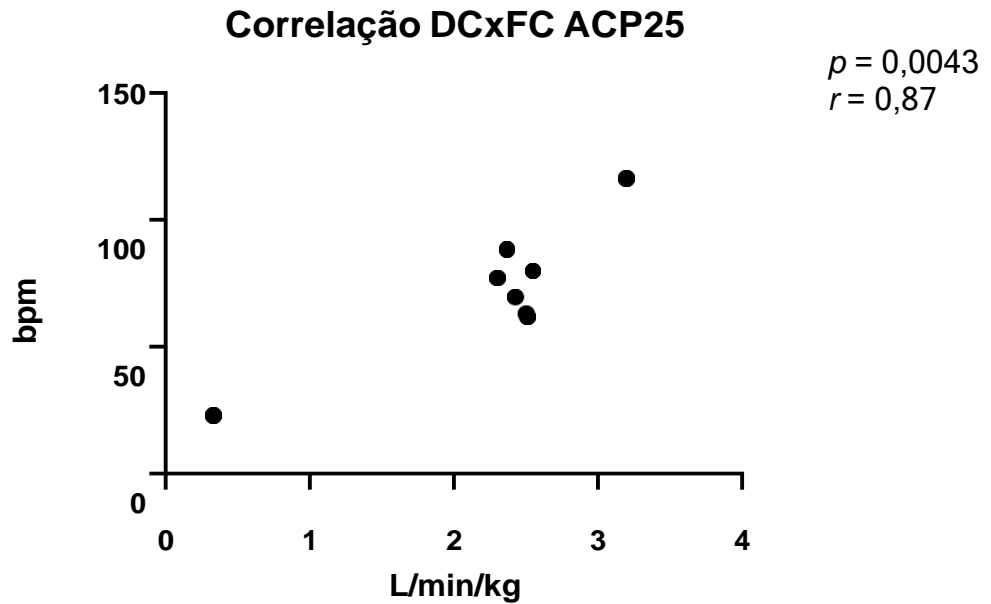


Figura 4. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

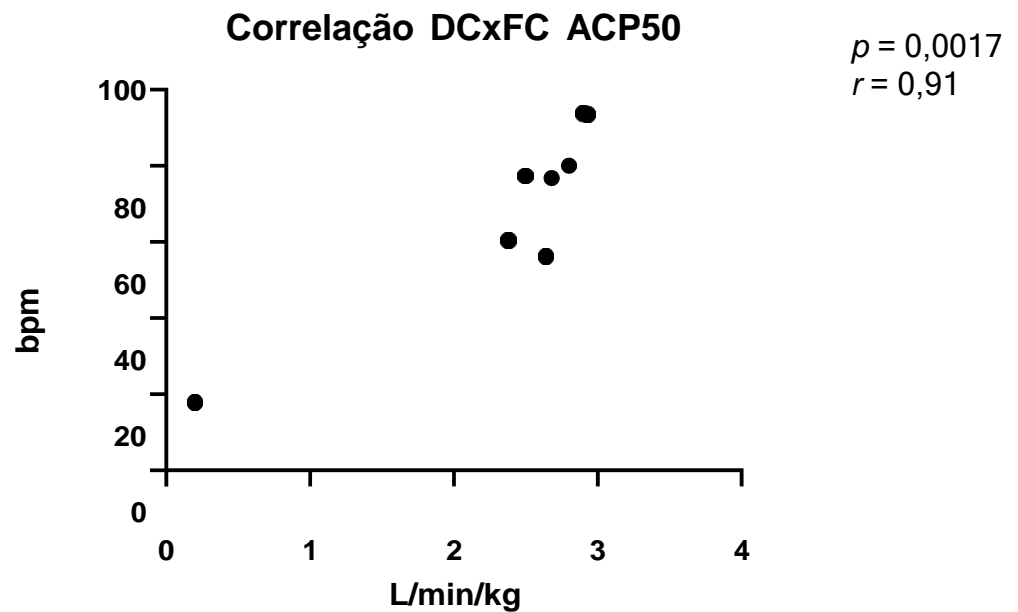


Figura 5. Correlação entre débito cardíaco e frequência cardíaca com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

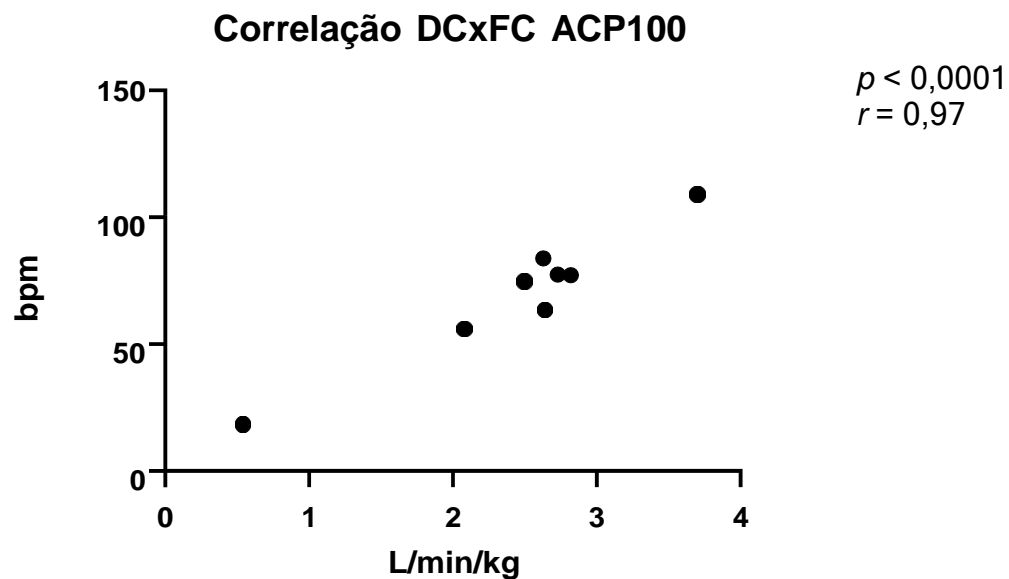


Figura 6. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).

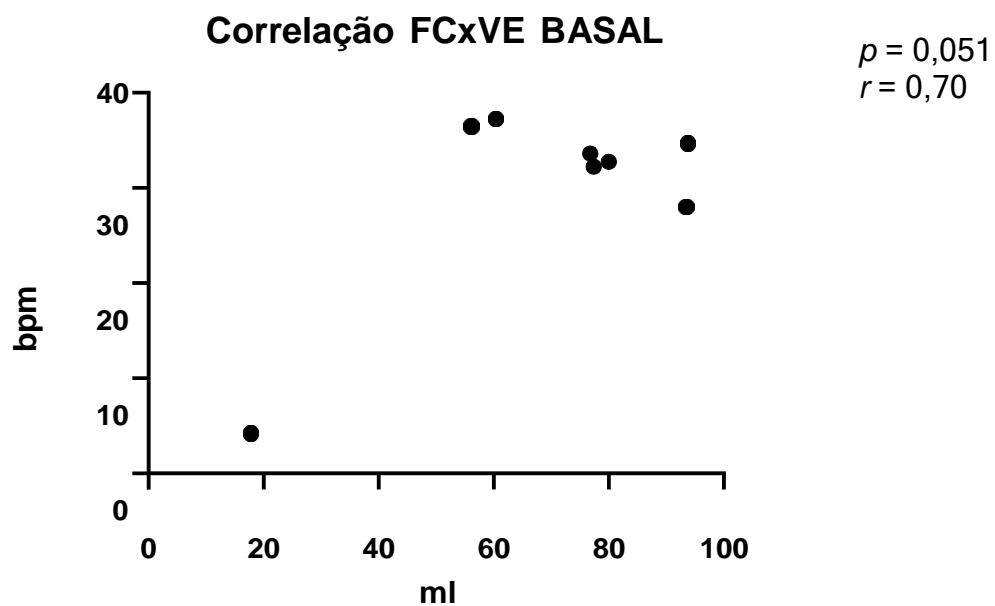


Figura 7. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).

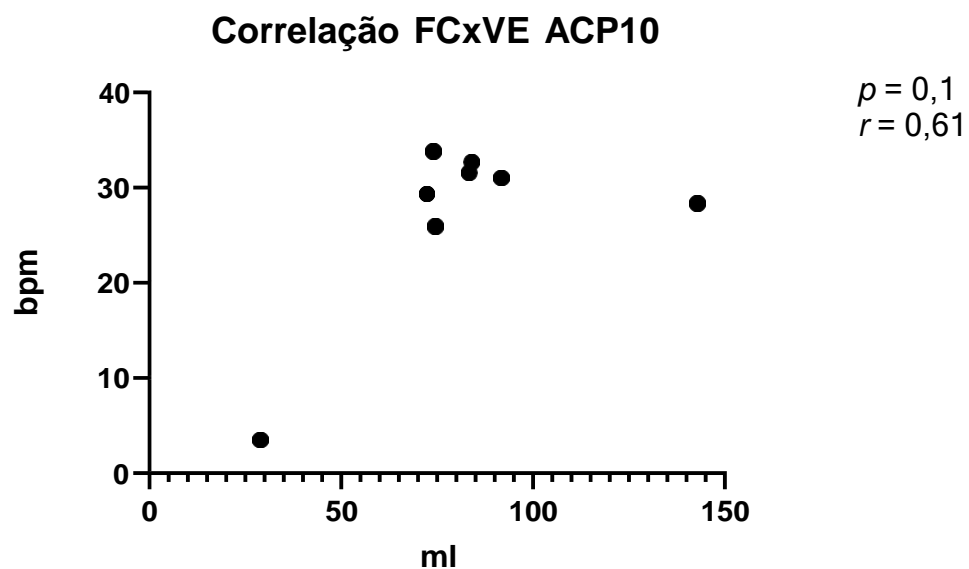


Figura 8. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).

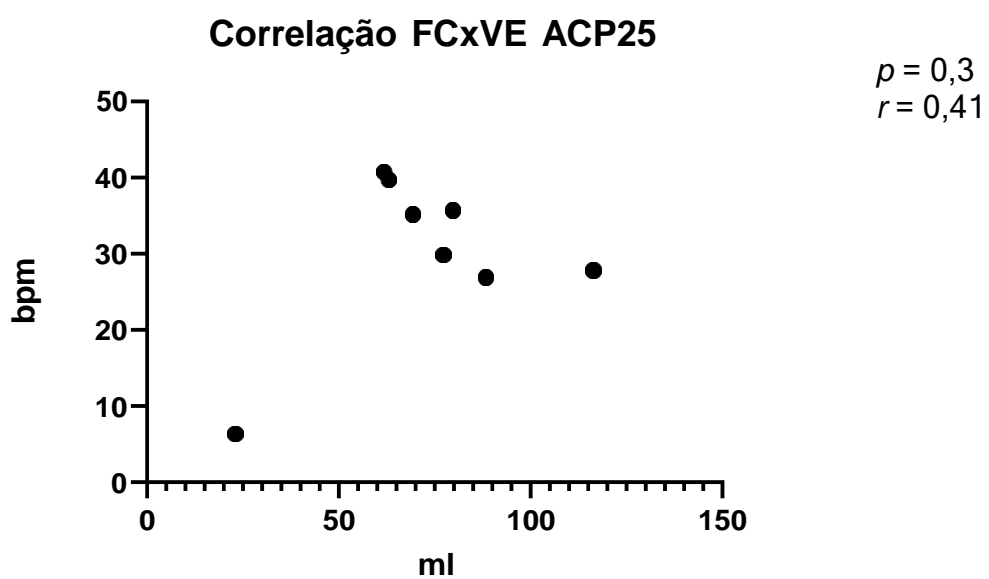


Figura 9. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).

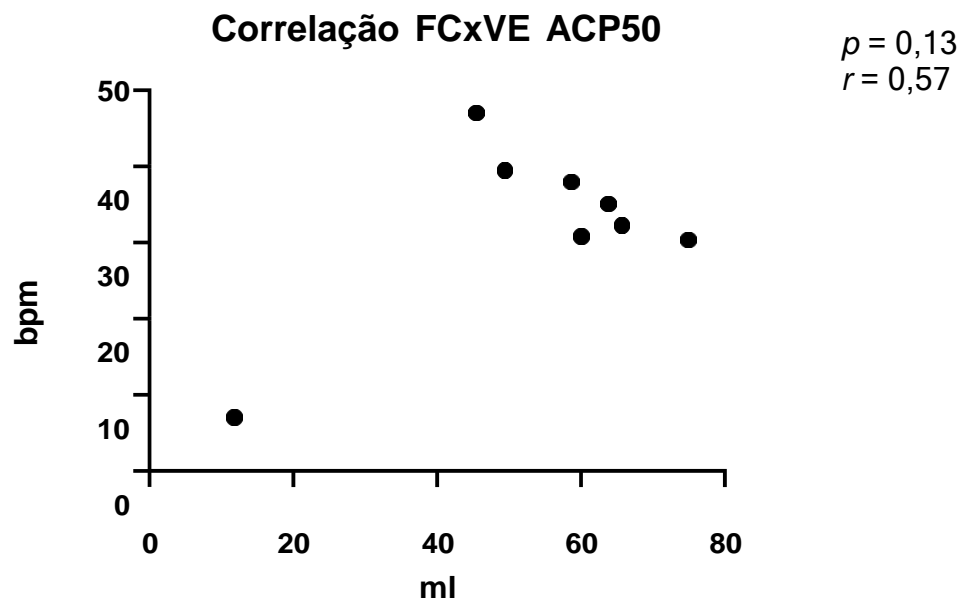


Figura 10. Correlação entre frequência cardíaca e volume de ejeção com correlação positiva média ($r = 0,4 - 0,7$), não apresentando diferença significativa ($p > 0,05$).

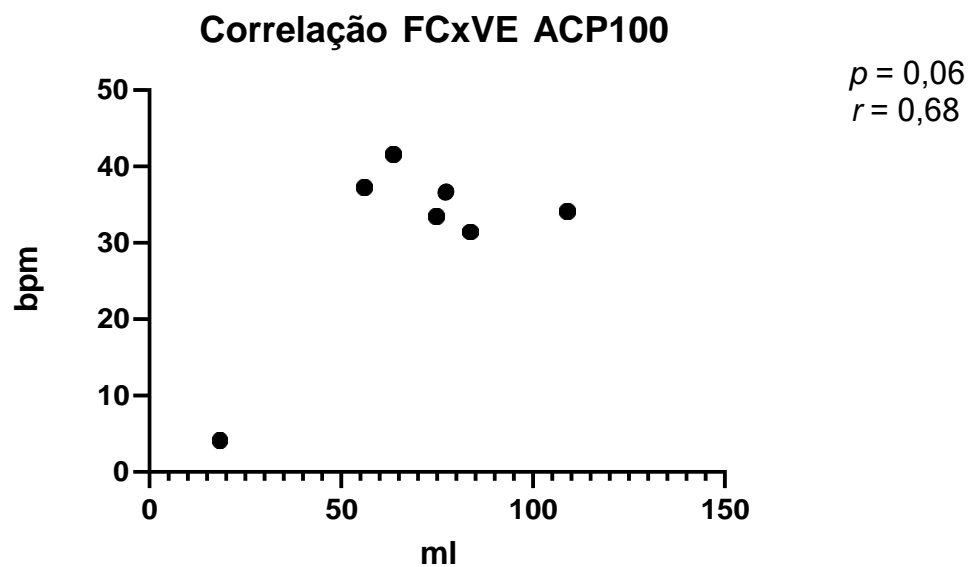


Figura 11. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

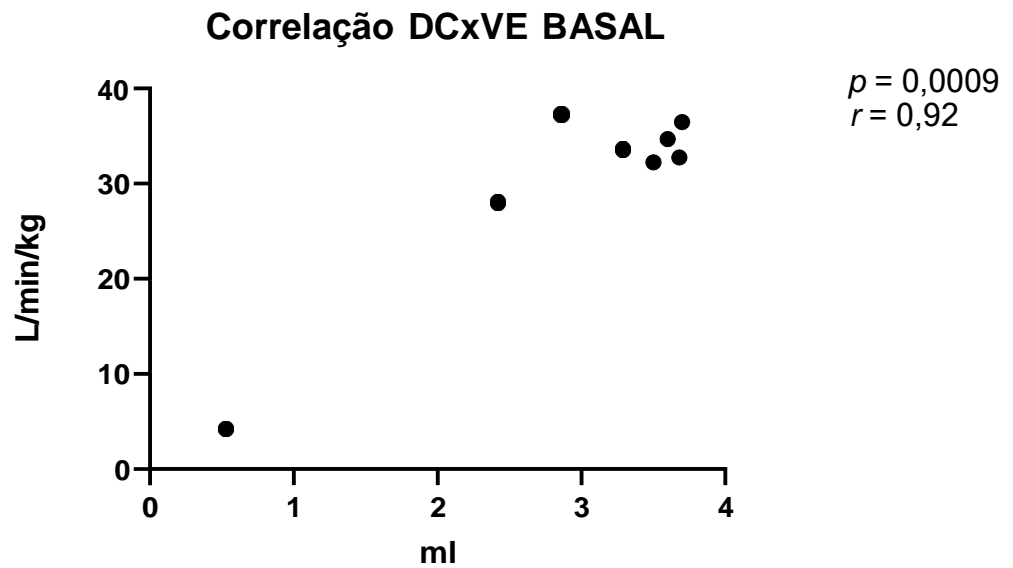


Figura 12. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

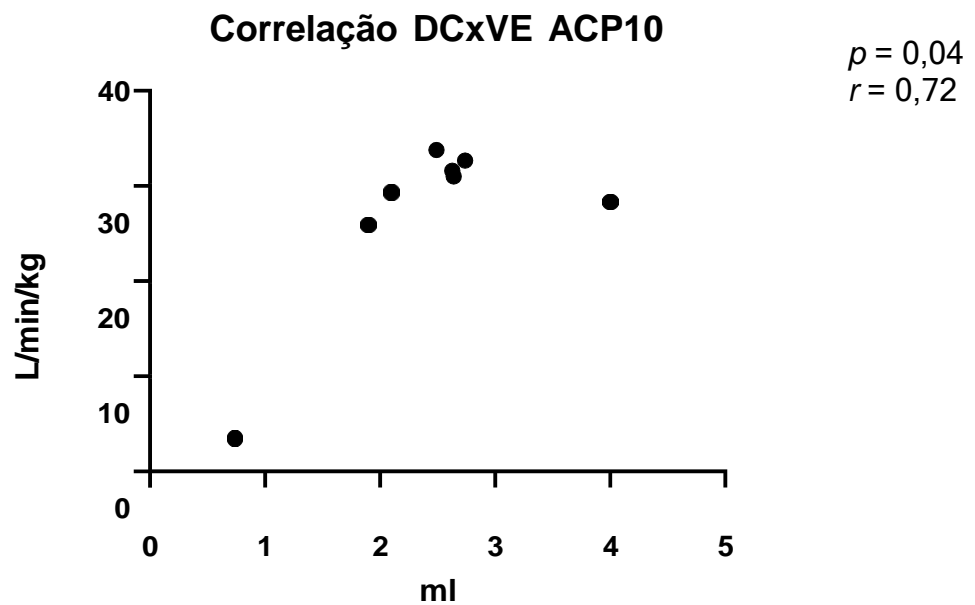


Figura 13. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

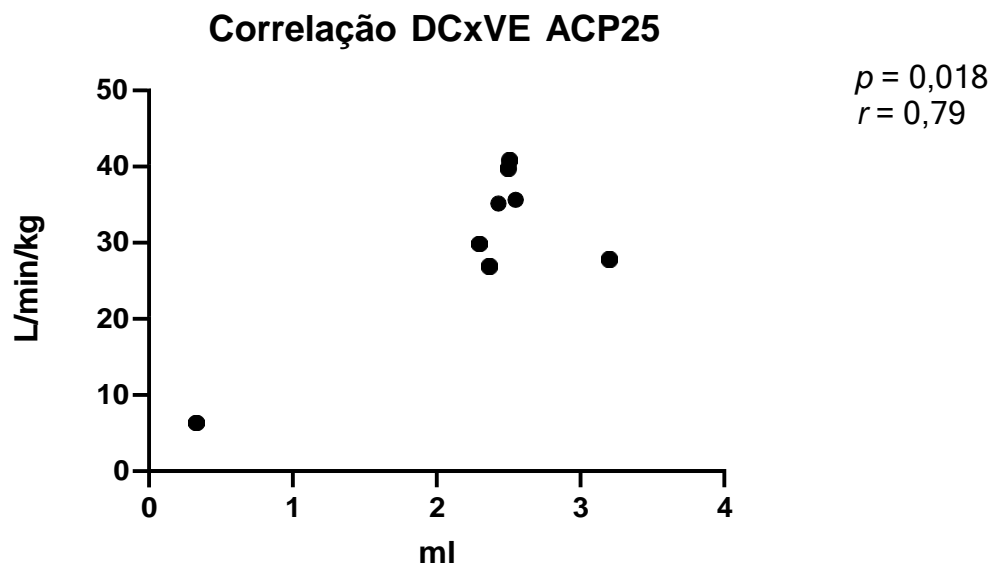


Figura 14. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).

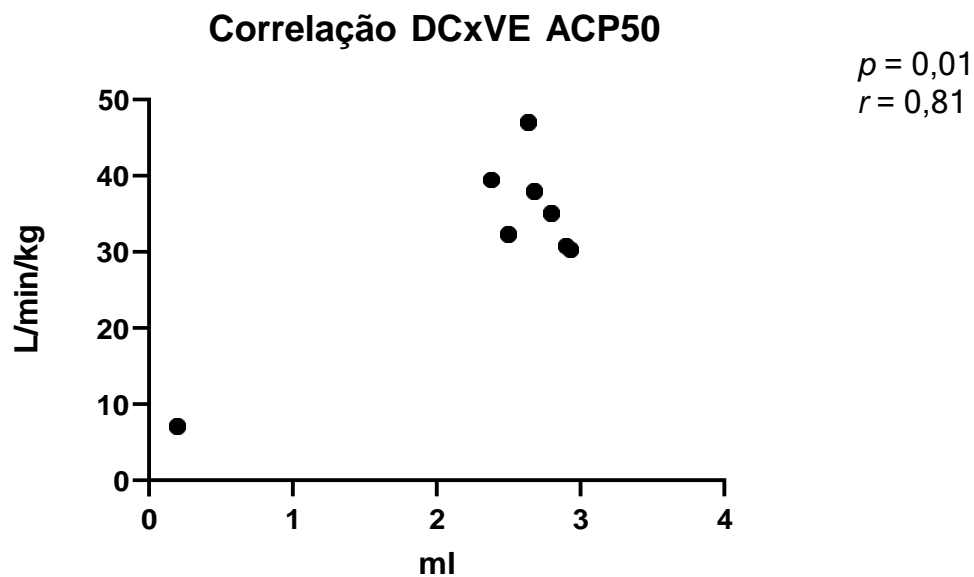
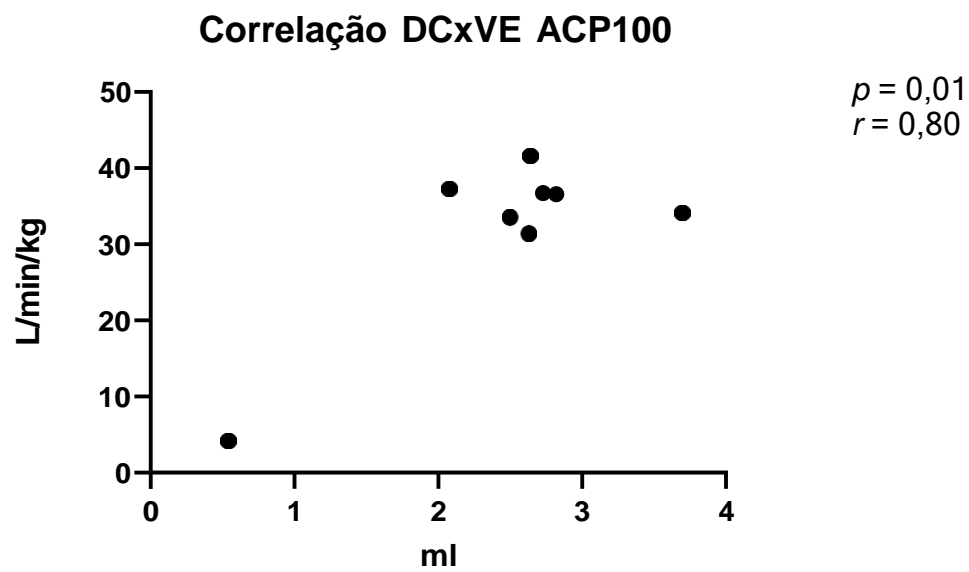


Figura 15. Correlação entre débito cardíaco e volume de ejeção com correlação positiva forte ($r > 0,7$), apresentando diferença significativa ($p < 0,05$).



5. DISCUSSÃO

Com esse trabalho foi possível observar que a acepromazina não causou hipotensão arterial (PAM < 60 mmHg) em nenhum dos momentos avaliados apesar da tendência a diminuição da pressão, isso pode estar relacionado com o número baixo de dados e desvio padrão alto. Mellema (2009) relata que valores normais de DC para cães e gatos é entre 120 – 200 ml/kg/min, com esse dado foi possível observar que apenas 1 animal apresentou valor de DC considerado abaixo do valor normal entre o basal e ACP10 que foi o tempo onde houve o menor valor de VE.

Os efeitos na diminuição de pressão da acepromazina até então, estão associados ao seu efeito inibidor alfa-1 adrenérgico, causando vasodilatação (FANTONI, 1999). Murdock (2020) avaliou a combinação de alfaxalone e butorfanol em associação com acepromazina, dexmedetomidina ou midazolam. Foi observado que acepromazina na dose de 20 mcg/kg não diminuiu a resistência vascular sistêmica, DC nem o volume sistólico em nenhum dos tempos, resultados esses concordando com Rangel (2020), e os resultados obtidos no presente estudo.

Martin-Flores et al (2019) utilizou 341 cadelas pré medicadas com hidromorfona em associação com dexmedetomidina (5 mcg/kg) ou acepromazina (20 mcg/kg) em diferentes protocolos de indução e mantidos com isoflurano para avaliar a ocorrência de hipotensão e bradicardia transcirúrgica em ovariohisterectomia. 149 pacientes receberam acepromazina e desses, 110 apresentaram hipotensão arterial (74%) e 86 apresentaram bradicardia (58%) e em 70 pacientes que apresentaram hipotensão, foi utilizado dopamina para controle da mesma. Durante a discussão do trabalho, os autores não associaram hipotensão à configuração média do vaporizador de isoflurano, justificando que a margem de regulação usada no trabalho foi pequena, porém, nesse trabalho o método de avaliação da PAM foi através de um aparelho oscilométrico, tendo seu uso discutível devido a falta de validação (HABERMAN, 2006). Outro ponto importante é que a cirurgia foi realizada por estudantes de veterinária, e no grupo acepromazina o tempo cirúrgico médio foi de 200 minutos (110 minutos – 383 minutos), com o vaporizador calibrado com CAM média de 1.14% (0,6% - 1,9%). O autor levanta o ponto de que hemorragia pode ter influenciado no resultado e se tempos cirúrgicos menores poderiam ou não diminuir a incidência desses eventos hipotensivos.

Grasso et al (2015) ao avaliar a influência da pré medicação com acepromazina ou dexmedetomidina em cães induzidos com propofol e mantidos com isoflurano, observaram que o grupo que recebeu acepromazina (0,05 mg/kg IM) como pré

medicação, apresentou hipotensão arterial com PAM de 46 ± 8 mmHg durante a fase de manutenção com isoflurano e apresentando um índice cardíaco maior que o grupo dexmedetomidina e houve uma diminuição significativa da RVS. Ao se avaliar os momentos onde não houve influência de outros fármacos (propofol e isoflurano) a acepromazina mostrou ser mais estável em relação às variáveis hemodinâmicas podendo observar redução da RVS apenas no momento da introdução do isoflurano e retornando a valores próximos aos basais na recuperação, estando em concordância com o que foi observado na PAM durante os tempos avaliados, que obteve o mesmo padrão de comportamento. Nesse estudo com os animais acordados foi observado uma diminuição significativa da PAM sem produzir hipotensão arterial, e avaliando o mesmo intervalo de tempo não teve alteração significativa de RVS, DC, IC, DO₂, demonstrando assim que seu efeito potencializador de depressão hemodinâmica não está intrinsicamente ligada a sua ação no sistema vascular quando utilizada isoladamente. A diminuição da PAM no momento de avaliação pré-anestésico pode ser explicado pela diminuição do VE devido a diminuição significativa 5 e 15 minutos pós medicação. A diferença significativa da PAM se dá pela diminuição do DC através da redução do VE mesmo com a FC aumentando 5 minutos após a administração do tratamento com acepromazina.

É indiscutível o efeito da acepromazina na hemodinâmica do paciente, que foram anestesiados e mantidos com isoflurano (GRASSO, 2015), em relação a manutenção com o propofol (PIRES, 2000). Seria a acepromazina realmente a vilã? Ou a predisposição dos pacientes a quadros hipotensivos vem de uma associação de fatores?

O conceito de anestesia balanceada se dá pela utilização de várias drogas a fim de reduzir o máximo de efeitos colaterais, buscando um sinergismo entre os fármacos e com isso, otimizar os efeitos desejáveis. O conceito mais antigo é a neuroleptoanalgesia que consiste na administração de opióides (ex. morfina, fentanil, metadona) e tranquilizantes (ex. acepromazina, droperidol) (HENDRICKS, 2008). Em medicina veterinária é comum se utilizar morfina ou metadona com acepromazina em MPA para proporcionar sedação e analgesia pré-operatória. Seguindo essa ideia de verificar a associação de opióide e tranquilizante, Gomes (2019) realizou um estudo avaliando a sedação e as alterações hemodinâmicas do uso de morfina (0,5 mg/kg) e acepromazina (0,05 mg/kg) em seguida revertendo com 3 doses diferentes de nalbufina. Nesse trabalho a autora observou que houve uma redução significativa da PAS após a administração de morfina e acepromazina e que mesmo após a reversão com nalbufina, esses valores não retornaram a valores normais. O grupo controle (que

não recebeu a reversão com nalbufina) teve uma diminuição de PAS em torno de 20% em relação ao basal e se manteve quase inalterado até o fim do procedimento.

Apesar de se ter uma redução de 20%, os valores de PAS não chegaram a ser considerados como hipotensão (PAS < 90 mmHg) e o mesmo foi observado nos outros grupos onde a nalbufina não incrementou os valores de PAS. Ainda avaliando a eficácia dos opióides, Gomes (2020) fez uma comparação do butorfanol, nalbufina e morfina para controle de dor durante ovariectomia e no pós-operatório, observou que tanto as doses de 0,5 e 1 mg/kg de nalbufina tiveram a mesma influência que butorfanol (0,4 mg/kg) e morfina (0,2 mg/kg) em associação com acepromazina (0,02 mg/kg) na pressão arterial, não apresentando diferença estatística entre os grupos, reforçando ainda mais que os efeitos hipotensores possuem influência dos opióides, independente dos receptores que eles agem.

Em nosso trabalho, apesar de não haver diferença significativa nos parâmetros avaliados (exceto PAM no momento ACP10). Ao avaliar o contexto geral do estudo foi possível observar: 1) os valores de FC, PAM e DC reduziram com a administração de acepromazina, porém sem alcançar valores menores aos de referência. 2) Devido a amostra pequena e a grande dispersão dos dados (desvio padrão alto) os resultados não mostraram diferença significativa. 3) a redução do VE teve muito mais impacto nos valores de DC do que a redução da FC.

6. CONCLUSÃO

A acepromazina em cães hípidos, não anestesiados, não foi capaz de causar hipotensão arterial muito menos diminuição significativa do débito cardíaco e em nenhuma variável ecocardiográfica.

7. REFERÊNCIAS

Normas de referência utilizadas com base na *Veterinary Anesthesia and Analgesia*.

Akers RR, Denbow DM (2013). Cardiovascular System. In: *Anatomy and Physiology of Domestic Animals* (2nd edn). Akers RM, Denbow DM (eds). Wiley Blackwell, Iowa, USA. pp. 375-417.

Abduch MCD (2004). Ecocardiografia. In: *Ultra-sonografia em Pequenos Animais*. (1st. edn). Carvalho CF. São Paulo, BR. pp. 287-345.

Albuquerque ES, Castillo JM, Silveira CAM et al (2013). Ecocardiograma transesofágico tridimensional em tempo real: Avaliação de próteses valvares. *Rev Bras Ecocardiogr imagem cardiovasc* 26, 206-211.

Amenta F, Barili P, Felici L et al (2000). Localization of dopamine receptor subtypes in systemic arteries. *Clin Exp Hypertens* 22, 277-288.

Aslanoglou D, Bertera S, Soto MS et al (2021). Dopamine regulates pancreatic glucagon and insulin secretion via adrenergic and dopaminergic receptors. *Trans psychiatry* 11, 59-77.

Banhart DM, Hubbell JAE, Muir WW (2000). Analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone. *Vet Anesth Analg* 27, 89-96.

Boon JA. (2017). Two-dimensional and M-mode Echocardiography for The Small Animal Practitioner (2nd edn), Wiley Blackwell, USA, pp. 25-50.

Boström I, Nyman G, Kampa N et al (2003). Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 64, 50-58.

Brown D, Gaillot H, Cunningham S (2015). Heart. In: *Small Animal Ultrasonography*. (2nd edn) Penninck D, D'anjou MA (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 111-120.

Bussadori C, Predelli D (2012). Echocardiographic Evaluation of Congenital Cardiopathies Before and After Intervention. In: *Clinical Ecochardiography of The Dog and Cat*. Chetboul V, Bussadori C, Madron E (eds). Elsevier, USA. pp. 323 – 342.

Chang HW, Huang CY, Yang SY et al (2014). Role of d2 dopamine receptor in adrenal cortical cell proliferation and aldosterone-producing adenoma tumorigenesis. *J Mol Endocrinol* 52, 590-598.

Cheung P, Barrington KJ (1996). Renal dopamine receptors: Mechanisms of action and developmental aspects. *Cardiovasc Res* 31, 2-6.

Dennis R, Kirberger MR, Barr F (2010). *Handbook of small animal radiology and ultrasound*. W. B. Sanders, UK. pp. 382.

Dyson DH, Pettifer GR (1997). Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of

acepromazine: comparison with xylazine. *Can J Vet Res* 61, 241-245.

Fantoni DT, Futema F, Cortopassi SRG et al (1999). Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em eqüinos. *Cienc Rural* 29, 45-50.

Fox P, Sisson DD, Moise NS (1999). Systemic hypertension: recognition and treatment. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice*. Fox P, Sisson DD, Moise NS (eds). Saunders, USA. pp. 795-813.

Gomes VH, Monteiro ER, Dias RS et al (2011). Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. *Cienc Rural* 41, 1411-1416.

Gomes VH, Barcellos MCB, Lima VCT et al (2019). Effect of three doses of nalbuphine on reversal of sedation and cardiopulmonary effects of morphine-acepromazine in healthy dogs. *Vet Anesth Analg* 46, 429-434.

Gomes VH, Barbosa DJ, Motta AS et al (2020). Evaluation of nalbuphine, butorphanol and morphine in dogs during ovariohysterectomy and on early postoperative pain. *Vet Anesth Analg* 47, 803-809.

Grasso CS, et al (2015) Hemodynamic influence of acepromazina or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 246, 754-764.

Greenstein JL, Winslow RL (2011). Integrative systems models of cardiac excitation-contraction coupling. *Circ Res* 108, 70-84.

Gross ME (2001) Tranquilizers, α 2-adrenergic agonists, and related agents. in: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (8th edn). Adams HR (eds). John Wiley, USA. pp. 299 – 342.

Gonçalves GF, Pippi NL, Leme MC et al (2008). Correlação entre a pressão arterial média e o fluxo sanguíneo na artéria oftálmica externa em gatos (*felis catus linnaeus*, 1758). *Braz J vet Res Anim Sci* 45, 57-66.

Haberman CE, Kang CW, Jefferson DM, et al (2006). Evaluation of oscillometry and doppler ultrasonic methods of indirect blood pressure estimation in conscious dogs. *Can J Vet Res* 70, 211-217.

Hathaway DR, Konicki MV, Coolican SA (1985). Phosphorylation of myosin light chain kinase from vascular smooth muscle by camp and cgmp-dependent protein kinases. *J Mol Cell Cardiol* 17, 841-850.

Hall LW, Clarcke KW, Trim CM (2001). Principles of Sedation, Analgesia and Premedication. In: *Veterinary Anesthesia* (10th edn) W. B. Saunders, USA. pp. 75-112.

Heard DJ, Webb AI, Daniels RT (2004). The effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halothane and isoflurane. *Am J Vet Res* 24, 609-613.

Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM et al (2008). Is synergy the rule? a review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 107, 494-506.

Hernandez AO, Pérez LF, Hernandez JJC et al (2021). Dopamine receptors and the

kidney: an overview of health and pharmacological targeted implications. *Biomolecules* 11, 254.

Hussain T, Lokhandwala MF (1998). Renal dopamine receptor function in hypertension. *Hypertension* 32, 187-197.

Ionut V, Kirkman EL, Bergman RN (2004). Investigation of the effect of acepromazine on intravenous glucose tolerance tests in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1124-1127.

Jonathan NB, Hnasko R (2001). Dopamine as a prolactin (prl) inhibitor. *Endocr Rev* 22, 724-763.

Luna SPL, Neto FJT, Aguiar AJA (2016). *Anestesiologia em Pequenos Animais*, pp. 140-154.

Lunn KF (2011). The kidney in critically ill small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 41, 727-744.

Martel JC, McArthur SG (2020). Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: New ligands and concepts in schizophrenia. *Front Pharmacol* 11, 1003.

Martín AV, González FJA (1988). *compendio de psiconeurofarmacología*. edicionesdiaz dos santos, ES. pp. 77-79.

Martin-flores M, Mostowy MM, Pittman E et al (2019). Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 255, 193-199.

Mcchesney R, Sealfon SC, Tsutsumi M, et al (1991) Either isoforms of dopamine d2 receptor can mediate dopaminergic repression of the rat prolactin promoter. *Mol Cell Endocrinol* 79, 1-7.

Mellema MS (2009). Cardiac Output Monitoring. In: *Small Animal Critical Care Medicine* (2nd edn). Hopper K, Silverstein DC (eds). Saunders, USA. pp. 894-903.

Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA et al (2019). Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the american society of echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr* 1, 1-64.

Missale C, Memo M, Liberini P, et al (1987). Dopamine selectively inhibits angiotensin ii-induced aldosterone secretion by interacting with d2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 246, 1137-1143.

Missale C, Nash SR, Robinson SW et al (1998). Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev* 78, 189-225.

Monteiro ER, Junior AR, Assis HMQ et al (2009). comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 25-33.

Morcerf FAP. Ecocardiografia Uni, Bidimensional, Transesofagica e Doppler. Revinter, BR, pp. 274.

Muir WW (2015). Cardiovascular Physiology. In: Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ et al (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 417-468.

Murrell JC (2015). Adrenergic Agents. In: Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ et al (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 183- 193.

Murdock MA, Pereira CHR, Aarnes TK et al (2020). Sedative and cardiorespiratory effects of intramuscular administration of alfaxalone and butorphanol combined with acepromazine, midazolam or dexmedetomidine in dogs. Am J Vet Res 8, 65-76.

Neto JAG, Oliveira RE, Pandolfi K et al (2016). Efeito de fármacos anestésicos na função renal de cães. Rev univap online 22, 1-7.

Pires JS, Campello RAV, Faria RX et al (2000). Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. Cienc Rural 30, 829- 834.

Rankin DC. Sedatives and Tranquilizers. In: Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ et al (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 196-206.

Rangel JPP, Monteiro ER, Bitti FS, et al (2020). Hemodynamic, respiratory and sedative effects of progressively increasing doses of acepromazine in conscious dogs. Vet Anaesth Analg 47, 447-453.

Robertson SA, Hauptman JG, Nachreiner RF et al (2001). Effects of acetylpromazine or morphine on urine production in halothane-anesthetized dogs. Am J Vet Res 62, 1922-1927.

Schultz W, Apicella P, Ljunberg T (1993). Response of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. J Neurosci 13, 900-913.

Selmi AL, Santos PSP, Rezende ML et al (2002). Alterações eletrocardiográficas em cães pré-medicados com levomepromazina e submetidos à anestesia por propofol e sevoflurano. Arq Bras Med Vet Zootec 54, 581-585.

Shannon R, Chaudhry M (2006). Effect of alpha1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology. Am Heart J 152, 842-850

Silva AA, Segurado A, Kimachi PP et al (2012). Ecocardiografia transesofagica em anestesiologia: Caracterização do perfil de uso em um hospital terciário. Braz J Anesthesiol 62, 644-653.

Spinosa HS, Górnjak SL (2017). Tranquilizantes, Agonistas α 2-adrenorreceptores e Relaxantes Musculares de Ação Central. In: farmacologia aplicada à medicina veterinária (6th edn). Spinosa HS, Górnjak SL, Bernardi MM (eds). Guanabara Koogan, BR. pp. 283-300.

Stepien RL, Bonagura JD, Bednarski RM, Muir WW (1995). Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 56, 78-84.

Standaert DG, Galanter JM (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: *Principios de Farmacologia - A Base da Fisiopatologia da Farmacoterapia* (2nd edn). Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW (eds) Guanabara Koogan, BR. pp. 188-205.

Stefadourous MA, Dougherty MJ, Grossman W et al (1973). Determination of systemic vascular resistance by a noninvasive technic. *circulation* 47, 101-107.

Tornadú IG, Millan MIP, Recouvreux V, Ramirez MC et al (2010). New insights into the endocrine and metabolic roles of dopamine d2 receptors gained from the drd2^{-/-} mouse. *Neuroendocrinology* 92, 207-214.

Valverde A, Cantwell S, Hernández J (2003). Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 40-45.

Whittem T, Beths T, Bauquier SH. General pharmacology of anesthetic and analgesic drugs. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ et al (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 196-206.