



GABRIELA PEREIRA SOUZA

**OTIMIZAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DO PROPOFOL
PARA INDUÇÃO ANESTÉSICA EM CÃES**

LAVRAS – MG

2025

GABRIELA PEREIRA SOUZA

**OTIMIZAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DO PROPOFOL PARA INDUÇÃO
ANESTÉSICA EM CÃES**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo Animal, para obtenção do título de Doutora.

Prof. Dr. Marcos Ferrante

Orientador

LAVRAS – MG

2025

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Souza, Gabriela Pereira.

Otimização da administração do propofol para indução anestésica em cães / Gabriela
Pereira Souza. - 2025.

90 p. : il.

Orientador: Marcos Ferrante

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2025.

Bibliografia.

1. Anestesia. 2. Canino. 3. Técnica de administração. I. Ferrante, Marcos. II.
Universidade Federal de Lavras. III. Título.

GABRIELA PEREIRA SOUZA

**OTIMIZAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DO PROPOFOL PARA INDUÇÃO
ANESTÉSICA EM CÃES**

**OPTIMIZATION OF PROPOFOL ADMINISTRATION FOR ANESTHETIC
INDUCTION IN DOGS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo Animal, para obtenção do título de Doutora.

APROVADA em 22 de setembro de 2025

Dra. Rauane Sousa de Moura - UFLA

Dra. Marilda Onghero Taffarel – UEM

Dr. Rodrigo Lima Carneiro – UNEB

Dra. Juliana Tensol Pinto – UFLA

Prof. Dr. Marcos Ferrante
Orientador

LAVRAS – MG

2025

*À Deus, que me permitiu ser e ir muito além do
que imaginei pudesse. Peço perdão por
esquecer tantas vezes que não estava sozinha.*

Toda honra e glória seja dada a Ti.

AGRADECIMENTOS

À Deus, senhor e salvador da minha vida, que abriu as portas certas e fechou as passagens que não eram minhas. À Ele, que tão bondoso e misericordioso me conduziu por um caminho seguro, fornecendo sustento físico, mental e espiritual através de oportunidades e pessoas que me foram apresentadas ao longo de quatorze anos que passei dentro da universidade. No ano de 2012 eu saí de casa temendo não ter recursos para me manter em outra cidade. Hoje, concluindo minha terceira pós-graduação, reforço o amor do Pai para conosco e sua fidelidade com a promessa de que Seus planos são maiores e melhores que os nossos.

À minha mãe, Pérsia, que sempre me incentivou a estudar, se dividindo em muitas versões para que eu tivesse essa oportunidade e orando todos os dias por isso. Ela me ensinou que não há nada que não possamos aprender. Ao meu pai, Sidmarcos, que de maneira singela e humilde, é um peso grande para o equilíbrio da minha família. À minha irmã Tábatta, que sempre foi e sempre será minha inspiração de esforço, ética e profissionalismo. Fui abençoada com uma família que me apoia e se faz presente em todas as etapas e decisões da minha vida.

Ao meu marido Otávio, por todo apoio, incentivo, ajuda e por um amor tão respeitoso. Por se desdobrar e se esforçar para construção da nossa família, por ser sempre o primeiro a me aplaudir em cada conquista, mesmo que pequena. Sempre lembraremos um ao outro com alegria o quanto fomos abençoados por tantas oportunidades que tivemos.

Ao meu professor orientador Marcos Ferrante, por ser para mim a melhor representação que um professor pode ser - uma inspiração. Obrigada por acreditar em mim, me direcionar aos acertos e permitir que eu cometa erros no equilíbrio certo. Por me deixar voar com minhas próprias asas e nunca limitar o que temos de mais precioso: o ensino. Que Deus permita que eu siga aprendendo e ensinando com o mesmo brilho nos olhos que você tem. Serei sempre grata pela chance de finalizar meu ciclo na UFLA sendo sua orientada. Formamos uma ótima equipe!

Aos professores doutores membros da banca, que dispuseram de seu tempo e gentilmente aceitaram o convite para contribuir com a conclusão deste trabalho.

Aos amigos e colegas de trabalho do Centro Universitário de Lavras, onde comecei minha experiência como professora e tive tanto apoio e carinho. Em especial ao André e Fernando, que estiveram comigo diretamente na condução dos projetos de pesquisa. Aos meus queridos orientados Jeliény e Pablo, por terem sido mais que alunos, me ajudando durante os experimentos e manifestando tanta vontade em aprender.

A todos os demais professores e técnicos da Universidade Federal de Lavras, que trabalham para mudar vidas através da educação; ao programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias da UFLA (PPGCV-UFLA). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Obrigada!

RESUMO

O propofol é o anestésico geral intravenoso mais utilizado para indução anestésica na espécie canina. Apresenta características farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis, possibilitando uma indução rápida, suave e com boa qualidade de recuperação. Apesar disso, alguns efeitos adversos importantes são frequentemente relatados, como a depressão cardiovascular e respiratória, sendo dose-dependentes. Sua administração é pela via intravenosa, podendo ser feita de forma manual ou por infusão contínua, sendo a dose titulada ao efeito. Diante da relevância dos possíveis efeitos adversos, muitos autores buscam alternativas para redução da dose de propofol necessária para indução anestésica. Estudos mais recentes demonstraram que a velocidade de administração do fármaco está diretamente relacionada à dose requerida, sendo, portanto, indicado que sua infusão seja realizada de forma mais lenta. Entretanto, ainda existem poucas diretrizes práticas para a relação dose e tempo ideal de administração. Além da velocidade de infusão, o tipo de pré-medicação utilizado pode influenciar nos efeitos adversos obtidos após a indução anestésica com o propofol. Os principais fármacos sedativos utilizados para este fim são a acepromazina e dexmedetomidina, muitas vezes combinadas à algum opioide. Dentre os opióides, a metadona ganhou popularidade por agregar efeito sedativo superior a outros fármacos da mesma classe, com pouca probabilidade de êmese e liberação de histamina, além de seu notório efeito analgésico. Visto que o propofol é frequentemente administrado para indução anestésica em cães pré-medificados com uma associação de acepromazina e metadona ou dexmedetomidina e metadona, a presente tese visa fornecer um referencial teórico que descreve as características farmacocinéticas e farmacodinâmica desses fármacos, e, em sequência, apresentar dois artigos científicos que abordam pesquisas sobre a técnica de administração e influência da pré-medicação com uma taxa fixa de administração do propofol em cães.

Palavras-chave: anestesia; canino; técnica de administração; bolus; infusão contínua; dose.

ABSTRACT

Propofol is the most commonly used intravenous general anesthetic for anesthetic induction in dogs. It presents favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, enabling rapid, smooth induction with good quality recovery. Despite this, some important adverse effects are frequently reported, such as cardiovascular and respiratory depression, which are dose-dependent. Its administration is intravenous and can be performed manually or via continuous infusion, with the dose being titrated to effect. Given the relevance of the potential adverse effects, many authors seek alternatives to reduce the dose of propofol required for anesthetic induction. More recent studies have shown that the rate of drug administration is directly related to the required dose; therefore, it is recommended that its infusion be carried out more slowly. However, there are still few practical guidelines regarding the ideal relationship between dose and administration time. In addition to the infusion rate, the type of premedication used can influence the adverse effects observed after anesthetic induction with propofol. The main sedative drugs used for this purpose are acepromazine and dexmedetomidine, often combined with an opioid. Among opioids, methadone has gained popularity for providing a superior sedative effect compared to other drugs in the same class, along with a low probability of emesis and histamine release, in addition to its well-known analgesic effect. Since propofol is frequently administered for anesthetic induction in dogs premedicated with a combination of acepromazine and methadone or dexmedetomidine and methadone, the present thesis aims to provide a theoretical framework describing the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of these drugs and, subsequently, to present two scientific articles addressing research on the administration technique and the influence of premedication using a fixed rate of propofol administration in dogs.

Keywords: anesthesia; canine; administration technique; bolus; continuous infusion; dose.

INDICADORES DE IMPACTO

Este trabalho contribui de forma significativa para o avanço do conhecimento na área de anestesiologia veterinária, com especial impacto na prática clínica em cães, ao avaliar a influência da pré-medicação e da taxa de administração do propofol na indução anestésica. Os resultados obtidos demonstraram potencial de otimizar protocolos anestésicos, reduzindo doses e, conseqüentemente, os efeitos adversos cardiorrespiratórios, o que pode refletir em maior segurança anestésica e bem-estar animal. Trata-se de uma pesquisa aplicada que apresenta impacto potencial direto sobre clínicas veterinárias, hospitais universitários e centros de pesquisa, abrangendo profissionais da Medicina Veterinária e animais atendidos, especialmente em contextos onde há recursos limitados ou populações animais mais vulneráveis, como abrigos e campanhas de controle populacional. A abordagem técnico-científica adotada pode ser classificada na área temática “Tecnologia e Produção” da Política Nacional de Extensão, com intersecção nas áreas de “Saúde” e “Meio Ambiente”, ao considerar o bem-estar animal como componente de saúde única. Ainda que a pesquisa não tenha sido estruturada como ação extensionista formal, houve envolvimento de médicos-veterinários atuantes na rotina clínica e de estudantes da graduação e pós-graduação, configurando um impacto formativo e multiplicador de boas práticas anestésicas. O trabalho contribui com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU, principalmente com o ODS 3 (Saúde e Bem-estar) e ODS 4 (Educação de Qualidade), ao promover práticas clínicas baseadas em evidência, racionais e mais seguras. A aplicabilidade dos resultados reforça o potencial de integração entre ciência, prática profissional e responsabilidade social no campo da anestesiologia veterinária.

IMPACT INDICATORS

This work contributes significantly to the advancement of knowledge in veterinary anesthesiology, with a special impact on clinical practice in dogs, by evaluating the influence of premedication and propofol administration rate on anesthetic induction. The results obtained demonstrated the potential to optimize anesthetic protocols, reducing doses and, consequently, minimizing cardiorespiratory adverse effects, which may lead to greater anesthetic safety and animal welfare. This is an applied research project with potential direct impact on veterinary clinics, university hospitals, and research centers, involving veterinary professionals and treated animals, especially in contexts with limited resources or more vulnerable animal populations, such as shelters and population control campaigns. The technical-scientific approach adopted can be classified under the thematic area "Technology and Production" of the National Extension Policy, with intersections in the areas of "Health" and "Environment", by considering animal welfare as a component of One Health. Although the research was not structured as a formal extension activity, it involved practicing veterinarians and undergraduate and graduate students, thus promoting formative and multiplier impacts for good anesthetic practices. The work contributes to the United Nations Sustainable Development Goals, especially SDG 3 (Good Health and Well-being) and SDG 4 (Quality Education), by promoting evidence-based, rational, and safer clinical practices. The applicability of the results reinforces the potential for integration between science, professional practice, and social responsibility in the field of veterinary anesthesiology.

SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE	12
INTRODUÇÃO	12
REFERENCIAL TEÓRICO	13
1. Propofol	14
1.1 Mecanismo de ação	14
1.2 Farmacocinética	14
1.3 Farmacodinâmica	15
1.3.1 Efeitos no sistema nervoso central	15
1.3.2 Efeitos neuromusculares	15
1.3.3 Efeitos cardiovasculares	16
1.3.4 Efeitos respiratórios	17
1.4 Esquemas de dosagens e métodos de administração do propofol para indução anestésica	18
2 Sedação prévia à indução anestésica com propofol	20
2.1 Acepromazina	21
2.1.1 Mecanismo de ação	21
2.1.2 Farmacocinética	22
2.1.3 Farmacodinâmica	22
2.1.3.1 Efeito sedativo	22
2.1.3.2 Efeitos cardiovasculares	22
2.1.3.3 Efeitos respiratórios	23
2.1.3.4 Outros efeitos	24
2.1.3.5 Efeito da pré-medicação com acepromazina sobre a indução anestésica com propofol	24
2.2 Dexmedetomidina	25
2.2.1 Mecanismo de ação	25
2.2.2 Farmacocinética	25
2.2.3 Farmacodinâmica	26
2.2.3.1 Efeito sedativo	26
2.2.3.2 Efeitos cardiovasculares	26
2.2.3.3 Efeitos respiratórios	27
2.2.3.4 Outros efeitos	27

2.2.3.5 Efeito da pré-medicação com dexmedetomidina sobre a indução anestésica com propofol	28
2.3 Metadona	29
2.3.1 Mecanismo de ação	29
2.3.2 Farmacocinética	29
2.3.3 Farmacodinâmica	30
2.3.3.1 Efeitos no sistema nervoso central	30
2.3.3.2 Efeitos cardiovasculares	30
2.3.3.3 Efeitos respiratórios	31
2.4 Associação da acepromazina e metadona ou dexmedetomidina e metadona	31
CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
SEGUNDA PARTE	34
<i>Anesthetic induction with propofol via continuous infusion or bolus in healthy dogs: a randomized clinical trial</i>	
TERCEIRA PARTE	60
<i>Effect of Acepromazine or Dexmedetomidine Associated with Methadone on Anesthetic Induction with Propofol at a Rate of 1 mg/kg/min in Healthy Dogs: A Randomized Clinical Trial</i>	
REFERÊNCIAS	84

PRIMEIRA PARTE

INTRODUÇÃO

A indução anestésica em cães é geralmente feita pela via intravenosa com fármacos que são capazes de induzir um estado de inconsciência adequado para intubação e transição para manutenção anestésica com agentes inalatórios e/ou intravenosos (Hamilton, 2024). Idealmente, um agente de indução deve produzir a perda de consciência de forma rápida e com ausência ou mínimos efeitos adversos (Walters *et al.* 2022). Em cães, os fármacos utilizados para induzir a anestesia geral incluem principalmente o propofol, cetamina ou etomidato, sendo o propofol o mais frequente na espécie (Amengual *et al.* 2012).

O propofol se destaca por seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético favorável, tornando-se o anestésico intravenoso mais utilizado nas últimas décadas (Sahinovic *et al.* 2018). Em cães, assim como em humanos, é comumente administrado em protocolos de indução anestésica, mas também é útil para sedação, manutenção da anestesia geral e tratamento de *status epilepticus* (Posner, 2018; Hampton *et al.* 2023).

Apesar de amplamente utilizado, alguns efeitos adversos importantes associados ao uso do propofol são de ocorrência frequente, como depressão cardiovascular e respiratória, com alta possibilidade de apneia (Hamilton, 2024; Walters *et al.* 2022). Uma vez que esses efeitos são dose-depedentes, diversos autores já investigaram condições que influenciam na dose de propofol em cães, buscando a otimização do seu uso para alcançar a indução anestésica com dose reduzida. Os principais fatores estudados incluem características do animal, como escore corporal (Boveri *et al.* 2013; Cattai *et al.* 2019; Devito *et al.* 2020), faixa etária (Cattai *et al.* 2019) e porte (Hampton *et al.* 2023), efeito de outros fármacos como protocolos de pré-medicação (Kojima *et al.* 2002; Sano *et al.* 2003; Raszplewicz *et al.* 2013; Canfrán *et al.* 2016) e uso de co-indutores (Covey-Crump e Murison, 2008; Martinez-Taboada e Leece, 2014; Aguilera *et al.* 2020) e a velocidade de administração (Bigby *et al.* 2017b e Walters *et al.* 2022).

A velocidade de administração está diretamente relacionada à dose e ocorrência de efeitos adversos (Bigby *et al.* 2017b e Walters *et al.* 2022). Este aspecto é de extrema relevância pois ainda não temos diretrizes de evidências científicas robustas que indiquem um método ideal de administração do propofol para a indução anestésica, uma vez que as recomendações se resumem à uma administração lenta, com titulação ao efeito clínico (Sahinovic *et al.* 2018; Pascoe *et al.* 2018; Hamilton, 2024). Sendo assim, ainda há uma ampla variabilidade na forma

de administração entre os profissionais e pesquisadores, o que pode gerar resultados conflitantes, uma vez que para descobrir potenciais covariáveis para o desfecho “dose de propofol” seria necessário um método de administração padronizado.

Walters *et al.* (2022) indicam uma taxa de infusão contínua ideal para indução anestésica, porém, Souza *et al.* (2025b) demonstraram recentemente que sob essa mesma taxa, a qualidade da indução anestésica pode variar a depender da pré-medicação empregada. Além disso, esses autores ainda demonstraram que a redução da dose de propofol nem sempre estará atrelada à menores impactos cardiorrespiratórios, uma vez que os efeitos dos fármacos da pré-medicação devem ser considerados e podem provocar alterações que impactarão o momento pós-indução. Por fim, os estudos que demonstraram a otimização da utilização do propofol para indução anestésica focaram apenas na técnica de infusão contínua, sendo que a maioria dos profissionais ainda fazem a indução anestésica por meio de *bolus* (Walters et al. 2022; Souza *et al.* 2025a).

A anestesia total intravenosa com utilização do propofol como agente principal de manutenção vem sendo desenvolvida e otimizada ao longo dos últimos anos, entretanto, o momento da indução anestésica continua sendo feito de forma empírica entre profissionais e pesquisadores. Sendo assim, é importante que a administração do propofol para a indução anestésica seja refinada, a fim de reduzir os impactos cardiorrespiratórios e melhorar a qualidade da transição para a anestesia geral.

Dessa forma, o presente referencial teórico tem como objetivo descrever as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do propofol, explorando seu uso como indutor anestésico em cães, assim como revisar os dados da literatura sobre os efeitos da acepromazina, dexmedetomidina e metadona utilizadas como pré-medicação nessa espécie. Em seguida, são expostos dois artigos científicos publicados pela autora e colaboradores que abordam a influência da técnica de administração do propofol sobre a dose e seus efeitos adversos e o impacto do tipo de pré-medicação sobre a dose e efeitos do propofol administrado em uma taxa fixa para indução anestésica em cães.

REFERENCIAL TEÓRICO

1. Propofol

1.1 Mecanismo de ação

O propofol exerce seu efeito anestésico por meio da interação com o receptor ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA_A), potencializando a ação do GABA endógeno ao reduzir a sua taxa de dissociação, o que resulta em hiperpolarização das membranas celulares e inibição dos neurônios pós-sinápticos (Bigby *et al.* 2017b; Posner, 2018). Além disso, age diretamente induzindo o influxo de cloro na ausência do neurotransmissor (Fantoni *et al.* 2017). Sua ação pró-gabaérgica ocorre tanto pela inibição de disparos de neurônios dopaminérgicos, quanto não-dopaminérgicos (Fantoni *et al.* 2017). Além disso, o propofol pode inibir o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) através da modulação da ativação do canal, o que também pode estar envolvido em seus efeitos centrais (Orser *et al.* 1995).

1.2 Farmacocinética

A farmacocinética do propofol é descrita por um modelo aberto de dois compartimentos, com uma rápida fase de distribuição seguido por uma fase de depuração mais lenta (Zoran *et al.* 1993). Devido à sua natureza lipofílica, o propofol possui um grande volume de distribuição e curta meia-vida de distribuição inicial (Posner, 2018), sendo que após a injeção intravenosa o fármaco se move rapidamente para o sistema nervoso central, induzindo a anestesia em um curto período de tempo (Hamilton, 2024). Em seguida, ocorre uma rápida redistribuição do cérebro para outros tecidos, implicando em um efeito anestésico curto, com rápida recuperação e efeitos residuais mínimos (Whittem *et al.* 2017).

O metabolismo do propofol é feito pela via hepática de forma rápida e extensa, com produção de metabólitos inativos solúveis em água que são excretados pelos rins (Hay-Kraus *et al.* 2000). Além disso, evidências sugerem também o metabolismo extra-hepático, cujos tecidos envolvidos podem variar entre espécies (Veroli *et al.* 1992; Matot *et al.* 1993; Chen *et al.* 2000). O propofol não possui efeito cumulativo após doses repetidas e/ou infusões contínuas prolongadas em cães (Posner, 2018).

1.3 Farmacodinâmica

1.3.1 Efeitos no sistema nervoso central

O propofol provoca rápida depressão do sistema nervoso central (SNC) após injeção intravenosa, resultando em indução da anestesia. Produz um estado neurológico favorável ao reduzir a pressão intracraniana e o consumo cerebral de oxigênio (O₂), mantendo adequada perfusão cerebral (Posner, 2018; Hamilton, 2024). Além disso, possui efeitos anticonvulsivantes e pode ser utilizado em tratamento de crises convulsivas (Steffen *et al.* 2000).

A resposta cerebral ao dióxido de carbono (CO₂) é mantida durante a administração do propofol (Artru *et al.* 1992), entretanto, a resposta pode ser modificada pela administração simultânea de outros fármacos, como opióides (Hamilton, 2024).

1.3.2 Efeitos neuromusculares

O propofol é amplamente reconhecido por proporcionar excelente relaxamento muscular durante a anestesia (Posner, 2018; Hamilton, 2024). No entanto, há relatos frequentes de fenômenos motores anormais, como mioclonia, tremores musculares, opistótono, movimentos de pedalagem, excitação e crises tipo convulsivas (do termo em inglês *seizure-like phenomena*, SLP) associados à sua administração (Davies *et al.* 1991; Cattai *et al.* 2015). O SLP se refere à mioclonia generalizada e foi definido como uma atividade “tipo convulsiva” pois sabe-se que não há registros de atividade epiléptica cortical no eletroencefalograma durante a ocorrência desse fenômeno associado à administração do propofol, sugerindo uma origem subcortical (Hickey *et al.* 2005).

A prevalência da mioclonia é maior durante a indução anestésica, porém também pode ocorrer durante a fase de manutenção. Esse efeito foi relatado em pacientes com e sem histórico de epilepsia, podendo, portanto, não estar associada à uma condição neurológica pré-existente (Walder *et al.* 2002).

Os mecanismos causadores não são bem definidos, mas interações com outros receptores no sistema nervoso são discutidas (Cattai *et al.* 2015). Embora o propofol exerça seu efeito anestésico principalmente através da modulação do receptor GABA_A, ele também age em outros sítios, incluindo ação agonista-antagonista nos receptores de glicina,

neurotransmissor inibitório do SNC concentrado na medula espinhal e tronco encefálico que exerce um papel central na regulação de neurônios motores (Hickey *et al.* 2005; Cattai *et al.* 2015). Estruturas do tronco encefálico e do cerebelo (como o núcleo rubro, o núcleo vestibular, a formação reticular pontomedular e o núcleo denteado cerebelar) projetam-se para a medula espinhal e a excitação dessas áreas pode produzir movimentos anormais (Cattai *et al.* 2015). O efeito antagonista parece predominar quando a concentração plasmática do propofol é baixa, enquanto que o efeito agonista domina em concentrações mais altas e estáveis (Hickey *et al.* 2005). Isso explica o fato de que os fenômenos de mioclonia e/ou excitação são mais associados ao momento de indução anestésica, uma vez que há mudanças progressivas na concentração de propofol no SNC, aumentando a chance de excitação (Walder *et al.* 2002).

A ocorrência de mioclonia é reduzida quando a indução anestésica ocorre de forma mais rápida e quando outros fármacos são administrados antes ou simultaneamente ao propofol, como medicações pré-anestésicas e co-indutores (Cattai *et al.* 2015). Animais com menor nível de sedação antes da administração do propofol possuem maior chance de sofrerem episódios de excitação (Davies, 1991). Isso foi visto no estudo de Souza *et al.* (2025b), onde cães pré-medicados com acepromazina e metadona que apresentavam menor escore de sedação sofreram mais episódios de mioclonia do que cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona, ambos os grupos induzidos com uma taxa contínua lenta de propofol (1 mg/kg/min).

1.3.3 Efeitos cardiovasculares

O principal efeito cardiovascular após administração do propofol é a queda da pressão arterial (PA) (Hamilton, 2024). Isso ocorre devido à um efeito inotrópico negativo e, principalmente, pela redução da resistência vascular sistêmica (RVS) associado à inibição da atividade do sistema nervoso simpático e ação direta sobre a musculatura lisa (Cattai *et al.* 2018). Recentemente, o estudo de Oliveira *et al.* (2024) demonstrou redução da fração de ejeção (porcentagem do volume ejetado do ventrículo esquerdo durante a sístole) após indução anestésica com propofol em infusão contínua na taxa de 3 mg/kg/min em cães saudáveis sem pré-medicação. Os autores associam esse efeito principalmente à redução da RVS, que consequentemente reduz o retorno venoso, influenciando neste índice ecocardiográfico.

Whitwam *et al.* (2000) demonstraram que a frequência cardíaca (FC) pode reduzir ou inalterar após a indução anestésica com propofol, mesmo na presença de hipotensão, o que pode resultar em queda do débito cardíaco (Posner, 2018). Hamilton (2024) reforça que o aumento compensatório da FC não é comum após administração do propofol, entretanto, essa relação

pode ser variável e ainda não está bem estabelecida. A resposta cronotrópica positiva frente à hipotensão está associada à função do barorreflexo, sistema neural de controle a curto prazo da estabilidade cardiovascular (Sato *et al.* 2005). Alguns autores explicam que a sensibilidade do barorreflexo pode ser inibida ou mantida a depender da concentração plasmática de propofol (Sato *et al.* 2005; Cattai *et al.* 2018).

Cattai *et al.* (2018) fizeram um registro contínuo da FC e da PA durante a indução anestésica em cães saudáveis e identificaram que no momento de pico máximo de hipotensão, havia também um pico de aumento de frequência cardíaca, sugerindo a manutenção do reflexo barorreceptor. Souza *et al.* (2025a) demonstraram aumento da FC após indução anestésica realizada com infusão contínua de propofol e resposta inalterada quando o propofol foi administrado por bolus. Além disso, Souza *et al.* (2025b) demonstraram influência do tipo de pré-medicação sobre a magnitude do aumento da FC após indução anestésica com propofol em infusão contínua. Sendo assim, a manutenção do barorreflexo associado à administração do propofol depende não só da dose, mas pode variar de acordo com a técnica de administração e do tipo de pré-medicação utilizada (Souza *et al.* 2025a; Souza *et al.* 2025b).

O impacto da depressão miocárdica e vasodilatação são dose-dependentes e podem ser mais pronunciados em pacientes hipovolêmicos, geriátricos ou com função ventricular esquerda comprometidas (Hamilton, 2024).

1.3.4 Efeitos respiratórios

O propofol provoca depressão da atividade respiratória, sendo a apneia pós-indução o principal efeito adverso relatado (Musk *et al.* 2005). Além disso, a resposta ventilatória à hipóxia e à elevação do CO₂ é reduzida, resultando em hipercapnia e acidose, podendo ser potencializado pela administração concomitante de outros fármacos como opióides (Posner, 2018; Hamilton, 2024). No estudo de Souza *et al.* (2025a) foi visto uma ocorrência geral de 12,5% de cães com hipercapnia após a indução com propofol, mesmo com frequências respiratórias adequadas.

A ocorrência de apneia é variável em função da velocidade de administração do fármaco, sendo maior quanto mais rápida é feita a infusão intravenosa (Musk *et al.* 2005; Bigby *et al.* 2017b). Taxas superiores a 60% de apneia pós-indução com propofol em cães saudáveis foram relatadas após bolus (3,3 a 4 mg/kg) administrados com velocidade variada entre 30 a 60 segundos (Bufalari *et al.* 1997; Murison 2001), com redução para 30 a 45% de incidência

quando a indução foi realizada de forma mais lenta, por infusão alvo controlada (Musk *et al.* 2005).

Bigby *et al.* (2017a) não identificaram diferença na ocorrência de apneia em relação ao tipo de pré-medicação utilizada (acepromazina x dexmedetomidina) quando cães foram induzidos com propofol a uma taxa de 4 mg/kg/min. Entretanto, outras evidências sugerem influência do tipo de fármaco pré-administrado sobre o comprometimento respiratório quando o propofol é administrado em taxas menores. Bigby *et al.* (2017b) relataram a ocorrência de 25% de apneia e Walters *et al.* (2022) descreveram um tempo médio de 67 ± 37 segundos de ausência de movimentos respiratórios após indução anestésica com propofol na taxa de 1 mg/kg/min em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona. No estudo de Souza *et al.* (2025a), nenhum cão pré-medicado com acepromazina e metadona apresentou apneia após indução anestésica com propofol administrado em bolus (1 mg/kg a cada 60 segundos) ou infusão contínua (1 mg/kg/min). No estudo de Souza *et al.* (2025b) foi demonstrado que cães pré-medicados com dexmedetomidina apresentam menor frequência respiratória e maior incidência de hipercapnia pós-indução do que cães que receberam acepromazina como pré-medicação, ambos os grupos induzidos com 1 mg/kg/min de propofol.

1.4 Esquemas de dosagens e métodos de administração do propofol para indução anestésica

A dose de propofol clinicamente utilizada varia de 3 a 10 mg/kg IV, sendo mais frequente um intervalo de 4 a 6 mg/kg IV em cães, administrado de forma titulada ao efeito (Hamilton, 2024; Pereira e Lerche, 2024). O rápido início de ação favorece o uso do propofol de forma titulada, entretanto, o controle preciso da administração requer uma boa compreensão da relação dose-efeito e a adequação de esquemas de dosagens (Cortínez, 2014).

Sabe-se que efeitos adversos, como apneia pós-indução, estão relacionados à dose e velocidade de administração do propofol. Dessa forma, recomenda-se que o fármaco seja administrado lentamente (Hamilton, 2024). Há um atraso entre a administração de um bolus intravenoso de propofol e seu pico de efeito hipnótico em decorrência do tempo de equilíbrio com a biofase (intervalo de tempo entre a administração venosa até a chegada no seu local de efeito) (Kazama *et al.* 2000). Quando o propofol é administrado de maneira rápida esse tempo não é respeitado, resultando em um excesso de fármaco desnecessário para atingir o efeito esperado, aumentando assim a incidência de efeitos adversos (Walters *et al.* 2022). Entretanto, a relação ideal dose-tempo para administração do propofol ainda não está bem esclarecida,

especialmente para o regime de administração em bolus, principal método utilizado na rotina clínica veterinária (Walters *et al.* 2022).

A escassa orientação definitiva e ausência de padronização sobre a administração do propofol em bolus resulta em ampla variabilidade entre profissionais (Walters *et al.* 2022). Por exemplo, Hamilton (2024) recomenda a administração de 3 a 10 mg/kg em 60 a 90 segundos, enquanto a recomendação de autorização do produto no mercado cita o tempo de injeção de 30 a 60 segundos (NADA 141-098 FOI Summary). Pascoe *et al.* (2018) recomendam a administração de $\frac{1}{4}$ da dose total calculada, repetidas vezes até a observação do efeito, porém não cita um intervalo de tempo ideal. A velocidade de administração do propofol feita em forma de bolus manual é variável entre os estudos, como 1 mg/kg a cada 30 segundos (Canfrán *et al.* 2016; Comasseto *et al.* 2023), 0,5 mg/kg a cada 30 segundos (Canfrán *et al.* 2016), 2 mg/kg em 15 segundos seguido por acréscimos de 1 mg/kg (Smith *et al.* 2017), 5 mg/kg a cada 30 segundos (Cattai *et al.* 2018), entre outros.

Já para o método de infusão contínua, alguns autores desenvolveram trabalhos para determinar uma taxa adequada (Bigby *et al.* 2017b; Walters *et al.* 2022). Bigby *et al.* (2017b) avaliaram o efeito da taxa de administração do propofol em infusão contínua para indução anestésica em cães comparando uma taxa lenta de 1 mg/kg/min e uma taxa rápida de 4 mg/kg/min. Os resultados desse estudo demonstraram que o uso de uma taxa mais rápida dobrou a dose de propofol necessária para indução anestésica, aumentou a incidência e duração da apneia e a pressão de CO₂ expirado (P_E'CO₂) pós-indução. Walters *et al.* (2022) desenvolveram um estudo a fim de determinar uma taxa de infusão contínua ideal, que implicava na redução do tempo de indução e de duração de apnéia pós-indução em cães saudáveis. Os autores testaram taxas de 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 e 4,0 mg/kg/min, e concluíram que a taxa de 1 mg/kg/min resultou em menor tempo de indução e menor dose, com menor tempo de duração da apneia. Ambos os estudos descritos utilizaram a mesma pré-medicação, que consistiu em dexmedetomidina (5 ug/kg) e metadona (0,5 mg/kg) e não avaliaram outros efeitos adversos além das alterações respiratórias.

Sabe-se que o tipo de pré-medicação pode influenciar na dose de propofol para indução (Hamilton, 2024). Souza *et al.* (2025b) avaliaram então a influência da medicação pré-anestésica sobre o propofol administrado na taxa de 1 mg/kg/min para indução anestésica em cães e descobriram que o grupo pré-medocado com acepromazina associada à metadona demandaram maior dose de propofol, porém com menor impacto sobre frequência cardíaca (FC) e parâmetros respiratórios (frequência respiratória e P_E'CO₂) do que cães pré-medcados com dexmedetomidina e metadona, demonstrando a influência da associação farmacológica

sobre os efeitos adversos após a indução. Neste mesmo estudo, 50% dos cães do grupo acepromazina apresentaram mioclonia durante a indução, variando de leve à intensa, enquanto que nenhum cão apresentou esse efeito no grupo que recebeu dexmedetomidina, o que foi associado à diferença no grau de sedação dos grupos. Visto que a mioclonia pode interferir na qualidade da indução (Hickey *et al.* 2005), é possível que a taxa ideal de indução anestésica para cães com menor escore de sedação seja diferente da taxa estipulada no estudo de Walters *et al.* (2022).

Em uma metanálise desenvolvida por Choi *et al.* (2017) avaliando a administração de propofol em humanos, foi demonstrado que a dose total de propofol utilizada para o desfecho de sedação foi maior quando o fármaco foi administrado em infusão contínua e infusão alvo-controlada, quando comparados à administração feita em bolus, sem diferença entre efeitos adversos. Souza *et al.* (2025a) demonstraram um resultado semelhante em cães, onde a administração do propofol em bolus de 1 mg/kg a cada 60 segundos resultou em menor dose e tempo de indução do que quando o propofol foi administrado em infusão contínua na taxa de 1 mg/kg/min, sem diferença entre efeitos adversos cardiorrespiratórios.

A escolha do método de administração do propofol deve considerar os prós e contras de cada técnica. O método de infusão contínua é mais oneroso devido à necessidade de dispositivos de infusão, o que não é necessário para a administração por meio de bolus (Choi *et al.* 2017; Whitem *et al.* 2024). Apesar disso, o uso de bolus pode gerar variações nas concentrações plasmáticas com profundidade anestésica excessiva, o que é menos frequente quando a infusão contínua é utilizada (Musk *et al.* 2005; Choi *et al.* 2017). Entretanto, a administração de menores doses respeitando um intervalo de tempo ideal é uma estratégia que pode reduzir essas variações, mantendo o nível plasmático próximo da faixa terapêutica (Lamattina e Golan, 2009).

2 Sedação prévia à indução anestésica com propofol

Embora a anestesia geral possa ser iniciada sem uma pré-medicação, a administração de um sedativo ou tranquilizante geralmente associados à um opioide é recomendada antes da indução anestésica (Pereira e Lerche, 2024). O termo “tranquilizante” é utilizado, de modo geral, para fármacos que provocam ansiólise, como a acepromazina, enquanto o termo “sedativo” refere-se à fármacos que também provocam ansiólise, porém são capazes ainda de reduzir em maior grau a resposta geral aos estímulos externos, como os agonistas dos receptores α 2-adrenérgicos. Apesar dessa distinção teórica, a diferenciação do efeito clínico é difícil pois

há grande variação entre espécie e doses. Por isso, o termo geral “sedativo” é comumente utilizado para se referir ao efeito desses fármacos, mesmo naqueles classificados como tranquilizantes (Creighton e Lamont, 2024).

Os fármacos pré-anestésicos auxiliam na contenção, fornecem analgesia, atenuam respostas simpáticas e podem reduzir o requerimento de fármacos, promovendo indução e recuperação anestésicas mais suaves (Creighton e Lamont, 2024). A acepromazina e dexmedetomidina são os principais fármacos utilizados na medicação pré-anestésica em cães (Bigby *et al.* 2017a). A associação de um opioide junto a um desses fármacos é denominada neuroleptoanalgesia, sendo frequente na medicina veterinária por apresentar um efeito sinérgico, aumentando a sedação e analgesia alcançadas com cada droga isoladamente (Monteiro *et al.* 2009). Dentre os opióides, a metadona ganhou destaque na pré-medicação em função de efeitos singulares como ação em outras vias da dor, baixa incidência de vômitos, redução da liberação de histamina e intensificação do efeito sedativo em relação a outros opióides (Kerr e Swanton, 2023).

O protocolo sedativo administrado antes da indução anestésica permite a redução da dose do propofol necessária para indução da anestesia geral, variando conforme os fármacos utilizados (Massone, 2002). A pré-medicação é geralmente administrada via intramuscular ou subcutânea, cerca de 15 a 30 minutos antes da indução. A escolha do protocolo depende de fatores como temperamento, estado físico, doenças concomitantes, tipo de procedimento, disponibilidade dos fármacos e preferência pessoal (Pereira e Lerche, 2024).

2.1 Acepromazina

2.1.1 Mecanismo de ação

A acepromazina é um tranquilizante da classe das fenotiazinas, cujo efeito sedativo é mediado principalmente pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos (principalmente D2). Esses pertencem à família de receptores acoplados à proteína G, atuando como primeiro mensageiro ao interagir com as proteínas receptoras da membrana pós-sináptica. Dessa forma, ao antagonizar D2, a neurotransmissão é reduzida gerando alterações comportamentais (Posner, 2018; Creighton e Lamont, 2024). Há também bloqueio de outros receptores, como α 1-adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos, que também contribuem para o efeito sedativo (Creighton e Lamont, 2024).

2.1.2 Farmacocinética

A acepromazina apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas e grande volume de distribuição. Seu efeito máximo no sistema nervoso central é observado entre 10 a 20 minutos após administração intravenosa e pode variar entre 20 a 40 minutos após administração intramuscular (Gross, 2001; Monteiro *et al.* 2008; Creighton e Lamont, 2024). Possui longa duração de ação, com meia-vida de eliminação em cães de 7 horas (Hashem *et al.* 1992). O metabolismo é predominantemente hepático e a excreção é feita pelo sistema renal (Dewey *et al.* 1981).

2.1.3 Farmacodinâmica

2.1.3.1 Efeito sedativo

A acepromazina provoca sedação leve a moderada, independente do aumento da dose. Rangel *et al.* (2020) avaliaram o grau de sedação em cães que receberam doses progressivas de acepromazina intravenosa (0,01, 0,015, 0,025, 0,05 e 0,1 mg/kg) e identificaram que sedação clinicamente efetiva ocorreu com doses a partir de 0,025 mg/kg, sem diferença no grau de sedação com doses superiores. Segundo os resultados obtidos pelos autores, parece não ser vantajoso a utilização de doses superiores à 0,025 mg/kg.

Ao se desejar uma sedação de maior intensidade, a acepromazina deve ser administrada em associação a outros fármacos com efeito sedativo, como opióides (Monteiro *et al.* 2009).

2.1.3.2 Efeitos cardiovasculares

O principal efeito cardiovascular associado à administração da acepromazina é a redução de pressão arterial (Creighton e Lamont, 2024). Em cães saudáveis não anestesiados foram relatadas reduções máximas de 22% na pressão arterial sistólica (PAS), 17% na média (PAM) e 12 % na diastólica (PAD) em relação aos valores basais (Rangel *et al.* 2020). Outros autores já demonstraram reduções de 20% (Reid e Nolan, 1993) e 17% (Monteiro *et al.* 2009) na PAS, sem relatos da ocorrência de hipotensão. Dessa forma, em doses clinicamente aplicáveis, a acepromazina administrada isoladamente raramente causa um impacto preocupante na pressão arterial em cães conscientes. Apesar disso, o efeito pode ser maior em

animais hemodinamicamente instáveis ou que estão sob anestesia geral (Creighton e Lamont, 2024).

O efeito hipotensor da acepromazina é associado ao bloqueio periférico dos receptores α 1-adrenérgicos e pela depressão do centro vasomotor do hipotálamo, resultando em redução da resistência vascular sistêmica (RVS) (Reid e Nolan, 1993; Monteiro *et al.* 2008). A vasodilatação reduz então o volume sistólico e débito cardíaco (Creighton e Lamont, 2024). Apesar de muitos autores descreverem essa relação, Rangel *et al.* (2020) observaram redução da pressão arterial, sem alterações na RVS após administração de doses progressivas de acepromazina (0,01 a 0,1 mg/kg). Entretanto, os autores observaram redução do índice sistólico de 14 a 19%, atribuindo então a queda de pressão arterial à um possível efeito negativo sobre a contratilidade miocárdica, decorrente também do antagonismo dos receptores α 1-adrenérgicos. O efeito sobre a frequência cardíaca é descrito como variável, podendo permanecer inalterado, reduzir ou provocar leve aumento em resposta a queda na pressão arterial (Monteiro *et al.* 2008; Monteiro *et al.* 2009).

Há redução no hematócrito e concentração de hemoglobina após administração de acepromazina, decorrente do relaxamento da cápsula esplênica que leva ao sequestro de hemácias (Lang *et al.* 1979). No estudo de Rangel *et al.* (2020) foi observado redução de até 22% na concentração de hemoglobina, acompanhado por redução similar no conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂).

A acepromazina possui ação antiarrítmica (Dyson e Pettifer, 1997), determinada pelo aumento da dose de epinefrina necessária para induzir arritmias ventriculares, provavelmente associado ao bloqueio α -adrenérgico (Creighton e Lamont, 2024).

2.1.3.3 Efeitos respiratórios

A acepromazina geralmente não provoca efeitos significativos sobre a atividade respiratória. A frequência respiratória pode diminuir, porém, com manutenção do volume minuto decorrente do aumento do volume corrente (Monteiro *et al.* 2008; Posner, 2018).

Rangel *et al.* (2020) demonstraram redução da frequência respiratória em relação à frequência basal com doses crescentes de acepromazina intravenosa (0,01 a 0,1 mg/kg), sem diferença entre as doses. Os autores não identificaram diferenças em outros parâmetros respiratórios, como pH, pressão arterial de CO₂ (PaCO₂), pressão arterial de O₂ (PaO₂) e concentração de bicarbonato, indicando estabilidade da função respiratória em cães saudáveis não anestesiados.

2.1.3.4 Outros efeitos

A acepromazina possui efeito antiemético derivado do antagonismo do receptor D2 na zona de gatilho quimiorreceptora (Posner, 2018), podendo reduzir o efeito emético de alguns opioides quando associada (Monteiro *et al.* 2009).

A termorregulação pode ser afetada após administração de acepromazina, culminando com redução da temperatura corporal (Monteiro *et al.* 2009).

2.1.3.5 Efeito da pré-medicação com acepromazina sobre a indução anestésica com propofol

Estudos que compararam a indução anestésica com propofol em cães pré-medicados ou não com acepromazina de forma isolada são raros. Geel (1991) observaram redução da dose de indução do propofol de $6,9 \pm 0,9$ mg/kg para $4,3 \pm 1,4$ mg/kg em cães que foram pré-medicados com acepromazina. Watney e Pablo (1992) descobriram que a dosagem efetiva mediana (ED50) de propofol para indução anestésica era também reduzida em cães que receberam 0,5 mg/kg IM de acepromazina ($2,8 \pm 0,5$ mg/kg) comparado a um grupo que não foi pré-medicado ($4,7 \pm 1,3$ mg/kg). Esses autores demonstraram também que a pré-medicação reduziu os sinais de excitação durante a indução anestésica.

Reid e Nolan (1993) avaliaram a farmacocinética do propofol em cães, administrado em um bolus de 4 mg/kg após 30 minutos da pré-medicação com acepromazina na dose de 0,05 mg/kg IM. Os autores não identificaram diferenças nos parâmetros farmacocinéticos avaliados (meia-vida de eliminação, volume de distribuição no estado de equilíbrio e depuração corporal média) em comparação aos dados de cães que receberam também uma dose única de propofol, porém sem a pré-medicação, concluindo que o propofol possui ainda ampla distribuição e rápida depuração mesmo em animais que receberam acepromazina.

A ocorrência de hipotensão após o uso da acepromazina gera o questionamento sobre uma possível redução na taxa de distribuição do propofol para diferentes tecidos, em decorrência da alteração do fluxo sanguíneo (Reid e Nolan, 1993). Entretanto, dados de estudos mais atuais demonstram que nas doses clinicamente utilizadas, a acepromazina administrada isoladamente provoca uma redução branda da pressão arterial em cães saudáveis, sem atingir um estado de hipotensão (Creighton e Lamont, 2024).

2.2 Dexmedetomidina

2.2.1 Mecanismo de ação

A ação da dexmedetomidina ocorre a partir de sua interação com receptores α_2 -adrenérgicos localizados em regiões pré e pós-sinápticas no sistema nervoso central e em tecidos periféricos, como órgãos, endotélio vascular e plaquetas (Posner, 2018; Creighton e Lamont, 2024).

O *locus coeruleus* no núcleo dorsal medial da ponte é o local no tronco encefálico de maior concentração de receptores α_2 -adrenérgicos. A ativação de receptores pré-sinápticos nesta região específica provoca um efeito de feedback negativo para a liberação de noradrenalina, reduzindo assim a atividade de vias noradrenérgicas ascendentes (Carollo *et al.* 2008; Giovannitti *et al.* 2015).

Todos os fármacos da classe dos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos também ativam em alguma proporção receptores α_1 -adrenérgicos. A dexmedetomidina é o fármaco mais seletivo para receptores α_2 -adrenérgicos comparado aos outros fármacos da mesma classe, apresentando uma proporção $\alpha_2:\alpha_1$ de 1620:1 (Creighton e Lamont, 2024). Além disso, a dexmedetomidina também pode ativar subtipos de receptores de imidazolina (Gruen *et al.* 2022).

2.2.2 Farmacocinética

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos são altamente lipofílicos (Creighton e Lamont, 2024). A administração intravenosa de dexmedetomidina resulta em efeito sedativo em cerca de um minuto (Dent *et al.* 2019). A administração intramuscular de 10 ug/kg de dexmedetomidina demonstrou rápida absorção e meia-vida de 25,5 minutos, com máxima concentração plasmática identificada em uma média de 20,5 minutos, início do efeito sedativo em 10 minutos e efeito máximo visto em 30 minutos (Aarnes *et al.* 2023). A dexmedetomidina é utilizada em cães em doses que variam de 1 a 10 ug/kg, via IV ou IM (Franco *et al.* 2023).

2.2.3 Farmacodinâmica

2.2.3.1 Efeito sedativo

A inibição da liberação de noradrenalina no sistema nervoso central reduz a neurotransmissão e conseqüentemente a excitação cortical, resultado em efeito de hipnose e sedação (Carollo *et al.* 2008; Giovannitti *et al.* 2015). O efeito sedativo ocorre rapidamente após administração intravenosa (1 minuto) e dentro de 10 a 30 minutos após administração intramuscular (Dent *et al.* 2019; Aarnes *et al.* 2023).

A atividade agonista de receptores $\alpha 1$ adrenérgicos pode resultar em excitação, agitação e aumento da atividade locomotora (Sinclair, 2003). Sendo assim, fármacos mais seletivos para receptores $\alpha 2$, como a dexmedetomidina, produzem sedação mais confiável (Posner, 2018). A ação em receptores de imidazolina, especificamente I2, pode também estar associada à atividade noradrenérgica central. Entretanto, é difícil diferenciar os efeitos mediados por receptores de imidazolina ou pelos receptores $\alpha 2$, uma vez que são sobrepostos (Creighton e Lamont, 2024).

A sedação após administração de dexmedetomidina é dose-dependente (Posner, 2018). Doses baixas produzem sedação leve a moderada, enquanto doses maiores podem chegar a causar inconsciência em cães (Kuusela *et al.* 2001).

2.2.3.2 Efeitos cardiovasculares

A ativação de receptores $\alpha 1$ no endotélio vascular e $\alpha 2$ pós-sinápticos provoca aumento de resistência vascular sistêmica (RVS), gerando elevação da pressão arterial associada à bradicardia reflexa que, embora possa atenuar a hipertensão, resulta em redução do débito cardíaco (Posner, 2018; Creighton e Lamont, 2024). A queda na frequência cardíaca (FC) é perpetuada por efeitos centrais mediados pela inibição da liberação de noradrenalina e atenuação da resposta simpática, podendo gerar um efeito secundário de hipotensão (Creighton e Lamont, 2024).

Estes efeitos são dependentes de dose e vias de administração (Creighton e Lamont, 2024). Doses menores e administração intramuscular podem estar associadas à efeitos predominantemente centrais, sem estímulo significativo nos receptores adrenérgicos periféricos (Sinclair, 2003). De acordo com Kramer *et al.* (2022), o efeito vasoconstritor da

dexmedetomidina pode durar menos tempo (até 30 minutos) quando a dose utilizada é menor. Kuusela *et al.* (2001) demonstraram um efeito dose-dependente da dexmedetomidina sobre a pressão arterial e FC, concluindo que uma dose de 2 ug/kg resulta em efeitos cardiovasculares mais estáveis comparado a doses mais altas.

Os agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos podem provocar bradiarritmias mediadas vagalmente, sendo os bloqueios atrioventriculares (BAV) de primeiro e segundo grau mais comuns em cães (Sinclair, 2003). Tais arritmias podem ocorrer mesmo após o uso de doses baixas, como 2 ug/kg (Kuusela *et al.* 2001; Alves *et al.* 2024). Além disso, a dexmedetomidina pode gerar regurgitação valvar em cães (Wang *et al.* 2016).

2.2.3.3 Efeitos respiratórios

Agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos provocam redução centralmente mediada na frequência respiratória e ventilação minuto, porém sem afetar significativamente valores de pressão arterial de CO_2 (PaCO_2) e O_2 (PaO_2) quando utilizados isoladamente (Creighton e Lamont, 2024). A dexmedetomidina pode reduzir a resposta neuro-respiratória ao aumento da PaCO_2 (Lerche e Muir, 2004). O impacto respiratório é dependente de dose (Kuusela *et al.* 2001) e da associação com outros fármacos depressores, como opióides e anestésicos gerais (Creighton e Lamont, 2024).

2.2.3.4 Outros efeitos

A ação agonista em receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos em vários pontos das vias nociceptivas, como corno dorsal da medula espinhal e tronco encefálico, agrega efeito analgésico para a dexmedetomidina (Creighton e Lamont, 2024). Além disso, estruturas supraespinhais como *locus coeruleus* e substância cinzenta periaquedutal podem estar envolvidas nesse efeito (Di Franco *et al.* 2023).

A dexmedetomidina provoca náusea e vômito decorrente do estímulo da zona de gatilho do quimiorreceptor (Creighton e Lamont, 2024). Este efeito é menos frequente em cães do que em gatos (Sinclair, 2003). O relaxamento muscular associado à administração de dexmedetomidina é confiável e mediado pela inibição dos receptores $\alpha 2$ nos interneurônios da medula espinhal (Creighton e Lamont, 2024).

2.2.3.5 Efeito da pré-medicação com dexmedetomidina sobre a indução anestésica com propofol

A dose de indução do propofol é reduzida após administração da dexmedetomidina, podendo variar de acordo com a dose do sedativo, o intervalo de tempo entre a pré-medicação e indução e pela velocidade de administração do propofol (Kuusela *et al.* 2001; Smith *et al.* 2017). Gómez-Villamandos *et al.* (2006) relataram o uso de uma média de 2,8 mg/kg de propofol para indução anestésica, administrado em doses de 0,5 mg/kg a cada 30 segundos, em cães pré-meditados com 2 ug/kg de dexmedetomidina IV. Smith *et al.* (2017) utilizaram a mesma dose de dexmedetomidina nos cães de seu estudo, porém o propofol para indução foi feito em um esquema que consistiu na administração de 2 mg/kg em 15 segundos, seguido por acréscimos de 1 mg/kg a cada 15 segundos até alcançar o plano anestésico para intubação, resultando em uma dose média de 4,75 mg/kg de propofol.

A FC em cães que recebem dexmedetomidina se mantém reduzida após a indução anestésica com propofol, o que pode resultar em diminuição significativa do débito cardíaco (DC) de forma dose-dependente (Grasso *et al.* 2015; Kramer *et al.* 2022). Em situações de baixo DC, a concentração plasmática dos fármacos estará aumentada devido a alterações na distribuição, reduzindo a saída do fármaco do compartimento central (Simón-Polo *et al.* 2022). Esse mecanismo pode estar envolvido no efeito poupador de anestésicos da dexmedetomidina, uma vez que outros autores já identificaram uma relação inversamente proporcional entre a concentração plasmática de propofol e o DC, com preservação do fluxo sanguíneo cerebral (Upton *et al.* 1999).

A pressão arterial pode ser aumentada discretamente em cães que receberam dexmedetomidina e foram induzidos com propofol. Esse aumento geralmente não se caracteriza como hipertensão, e isso está associado principalmente ao fato de que a vasodilatação promovida pelo propofol pode atenuar o efeito vasoconstritor da dexmedetomidina (Grasso *et al.* 2015; Comasseto *et al.* 2023).

A dexmedetomidina pode potencializar a ação depressora do centro respiratório gerada pelo propofol, de forma dose-dependente (Li *et al.* 2016; Comasseto *et al.* 2023). Kuusela *et al.* (2001) demonstraram que cães que receberam pré-medicação com 2 ug/kg de dexmedetomidina IV sofreram aumento de PaCO₂ e redução do pH arterial e concentração de bicarbonato após a indução anestésica com propofol. Esses autores reforçam que as alterações são dose-dependentes, sendo que cães que receberam o sedativo em dose mais alta (20 ug/kg) apresentaram alterações mais acentuadas, além de leve acidose metabólica durante a anestesia.

Kumar *et al.* (2022) identificaram maior chance de apneia após a indução quando a dexmedetomidina (15 ug/kg) era usada na pré-medicação. No estudo de Comasseto *et al.* (2023), o tempo de apneia foi maior em cães que receberam dexmedetomidina como co-indutor na dose de 2,5 e 5 ug/kg IV em relação a um grupo que não recebeu a dexmedetomidina.

O uso do propofol após administração da dexmedetomidina resulta em relaxamento muscular intenso, redução de espasmo laríngeo e possibilidade de excitação (Comasseto *et al.* 2023).

2.3 Metadona

2.3.1 Mecanismo de ação

A metadona é um composto sintético quiral com dois isômeros (d e l-metadona), sendo que o isômero l apresenta 10 a 15 vezes maior afinidade para receptores opióides μ do que o d, proporcionando rápido início de efeito analgésico. Além de sua ação como agonista μ , possui ainda ação antagonista de receptores NMDA, o que pode auxiliar na supressão da sensibilização central, prevenção da hiperalgesia e na tolerância aos opioides (Kukanich e Papich, 2018). Um terceiro mecanismo de analgesia também é discutido, que inclui uma ação de inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, moduladores da dor no sistema nervoso central (Kukanich e Papich, 2018; Kerr e Swanton, 2023). O efeito analgésico tem duração entre 4 a 6 horas em cães (Kerr e Swanton, 2023).

2.3.2 Farmacocinética

A metadona é altamente lipofílica, com grande volume de distribuição (Ingvast-Larsson *et al.* 2010) e ligação à proteínas plasmáticas (60 a 70% em cães) (Derendorf e Garrett, 1983). A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 a 4 horas após administração intravenosa, sendo o intervalo estendido para 2 a 12 horas após administração subcutânea em cães (Kerr e Swanton, 2023). A metabolização é feita por via hepática e excreção renal (Kukanich e Papich, 2018).

2.3.3 Farmacodinâmica

2.3.3.1 Efeitos no sistema nervoso central

A metadona provoca efeito sedativo dose-dependente pela interação com receptores opióides μ . O mecanismo desse efeito é complexo e ainda não foi bem estabelecido (Simon e Lizarraga, 2024). Sedação leve ou imperceptível é associada à dose baixa (0,3 mg/kg) e leve à moderada em doses entre 0,5 e 1 mg/kg (Menengheti *et al.* 2014; Bitti, 2015).

Comportamentos eufóricos e disfóricos são associados ao uso de opióides, entretanto, são mais relatados em gatos do que em cães (Simon e Lizarraga, 2024). Autores já relataram vocalização e salivação, porém sem sinais de excitação, em cães após uso da metadona por via IV, SC (Ingvast-Larsson *et al.* 2010) ou IM (Menengueti *et al.* 2014). Alterações comportamentais são mais comuns quando a administração é feita por via intravenosa em cães saudáveis e sem dor, como em casos prévios ao procedimento cirúrgico, sendo mais frequentes em doses maiores (Garofalo *et al.* 2012; Bitti, 2015; Kerr e Swanton, 2023).

2.3.3.2 Efeitos cardiovasculares

A administração da metadona está associada à redução da FC e pode predispor a ocorrência de bradiarritmias (Menengheti *et al.* 2014). Isso está relacionado ao aumento do tônus vagal de origem central (Monteiro *et al.* 2008) e periférica, decorrente de resposta reflexa à vasoconstrição e elevação da pressão arterial mediadas pela liberação de vasopressina (Maiante *et al.* 2008; Ingvast-Larsson *et al.* 2010).

Maiante *et al.* (2009) avaliaram as alterações hemodinâmicas em cães após administração intravenosa de metadona em doses de 0,5 ou 1 mg/kg, demonstrando impactos dose-dependentes. A FC reduziu entre 19% e 28% e 32% a 46% enquanto o índice cardíaco apresentou redução máxima de 24% e 52% nas doses de 0,5 ou 1 mg/kg, respectivamente. Houve aumento da RVS em relação ao valor basal por até 90 minutos quando a dose de 1 mg/kg foi usada e até 60 minutos quando a dose de 0,5 mg/kg foi usada, enquanto a PAS sofreu aumento máximo de 23 e 35% acima dos valores basais por até 60 minutos. Neste trabalho, a maioria dos parâmetros avaliados apresentaram alterações máximas após 5 minutos da administração do fármaco.

Monteiro *et al.* (2008) demonstraram redução entre 20 a 30% da FC em relação aos valores basais após 30 a 60 minutos da administração intramuscular de uma dose de 0,5 mg/kg de metadona. Entretanto, a PAS não foi diferente em nenhum momento de avaliação. Isso também foi descrito no estudo de Menengheti *et al.* (2014), que avaliaram três doses de metadona (0,3, 0,5 e 1 mg/kg) administradas por via intramuscular e apresentaram resultados de redução de FC em relação aos valores basais, porém sem alterações significativas em PAS, PAM e PAD. Monteiro *et al.* (2009) sugerem que o uso de doses menores e a administração pela via intramuscular pode não resultar em liberação expressiva de vasopressina, amenizando os efeitos hemodinâmicos vistos quando a metadona é administrada pela via intravenosa.

2.3.3.3 Efeitos respiratórios

Opióides causam depressão respiratória de forma dose-dependente (Monteiro *et al.* 2008). Agonistas dos receptores μ causam efeito mais pronunciado na redução da resposta ventilatória à hipercapnia do que agonistas κ (Monteiro *et al.* 2009). Entretanto, as alterações nas trocas gasosas tendem a ser mínimas quando opióides são administrados isoladamente em doses clínicas (Kerr e Swanton, 2023).

Em cães saudáveis e sem dor, a administração da metadona IV ou IM resulta em alterações no padrão respiratório com aumento acentuado da FR (Maiante *et al.* 2009; Garofalo *et al.* 2012). Maiante *et al.* (2009) observaram a ocorrência de ofegância em 50% dos cães que receberam metadona, porém, sem alterações significativas na ventilação aveloar (PaCO_2 e PaO_2 dentro dos valores de referência). Menengheti *et al.* (2014) observaram ofegância após o uso de doses mais altas de metadona (0,5 a 1 mg/kg IM). Kerr e Swanton (2023) explicam que o aumento da FR associado ao uso dos opióides pode não ser relacionado à uma resposta à hipercapnia, mas sim, ao reajuste do centro termorregulador hipotalâmico.

2.4 Associação da acepromazina e metadona ou dexmedetomidina e metadona

Há uma tendência de maior efeito sedativo quando a acepromazina é combinada com opióides agonistas μ , como a metadona (Monteiro *et al.* 2008; Monteiro *et al.* 2009). Monteiro *et al.* (2009) demonstraram que o efeito sedativo em cães foi mais intenso quando a acepromazina foi associada à metadona, do que à morfina, butorfanol e tramadol.

Monteiro *et al.* (2008) evidenciaram que o uso isolado de metadona (0,5 mg/kg) ou acepromazina (0,1 mg/kg) produziu sedação leve a moderada em cães, enquanto que o uso da associação de uma dose menor de acepromazina (0,05 mg/kg) com metadona (0,5 mg/kg) produziu sedação moderada a intensa. Quanto aos parâmetros fisiológicos, os autores demonstraram que a combinação dos fármacos resultou em redução da frequência cardíaca em relação aos valores basais, entretanto, não houve redução expressiva da PAS, enquanto que menores valores de PAS foram observados com uso isolado da acepromazina em dose maior (0,1 mg/kg). Por fim, neste estudo não foi demonstrado diferença na FR, entretanto, outros parâmetros respiratórios não foram analisados.

Bitti (2015) também demonstrou que a associação de metadona intensifica a sedação promovida pela acepromazina isolada. A autora avaliou o uso de doses crescentes de metadona (0,25, 0,50 e 0,75 mg/kg) associada à acepromazina (0,05 mg/kg) comparado à um grupo de cães que receberam acepromazina isolada na mesma dose e não encontrou diferenças em termos de intensidade de sedação, mas sim em relação ao tempo de duração do efeito sedativo, que foi mais longo quanto maior a dose do opioide utilizada. Os parâmetros cardiovasculares foram semelhantes entre os grupos, porém, foi demonstrado que a depressão respiratória foi maior ao se utilizar as doses de 0,5 e 0,75 mg/kg de metadona, apresentando redução do pH e aumento da PaCO₂.

Os resultados do estudo de Souza *et al.* (2025b) revelaram que, em relação aos valores basais, cães pré-medicados com doses baixas de acepromazina (0,02 mg/kg) e metadona (0,3 mg/kg) IM sofreram redução da FC e da PAS, sem ocorrência de hipotensão, além de redução da FR. Porém, após serem induzidos com propofol na taxa de 1 mg/kg/min, a FC aumentou, retornando à valores semelhantes aos basais, a PAS se manteve nos mesmos níveis prévios à indução e a FR reduziu ainda mais, porém sem ocorrência de apneia e sem comprometimento dos valores de saturação de oxigênio e pressão de CO₂ expirada, demonstrando que, apesar dos efeitos dos fármacos combinados, o uso de doses baixas de acepromazina e metadona associado à uma indução em taxa reduzida de propofol não provocou um impacto cardiorrespiratório clinicamente significativo em cães saudáveis.

A associação de dexmedetomidina e metadona também resulta em maior escore de sedação comparado ao uso da dexmedetomidina isolada (Cardoso *et al.* 2014; Cafrán *et al.* 2016; Kerr e Swanton, 2023). Esse protocolo garante sedação profunda, dose-dependente e mais intensa do que a associação de acepromazina e metadona (Dehuisse *et al.* 2019; Souza *et al.* 2025b).

Cardoso *et al.* (2014) não identificaram diferenças entre a FC e PAS em cães que receberam dexmedetomidina isolada (10 ug/kg) ou associada à 0,5 mg/kg de metadona. Já no estudo de Cafrán *et al.* (2016), ao comparar uma dose menor de dexmedetomidina (5 ug/kg) isolada ou associada à metadona (0,3 mg/kg) foi visto maior redução na FC nos cães que receberam o protocolo de associação, porém sem diferenças significativas na PAS.

O impacto respiratório pode ser maior quando a dexmedetomidina é associada à opióides (Cardoso *et al.* 2014). No estudo de Cafrán *et al.* (2016), 57% dos cães pré-medicados com dexmedetomidina associada à metadona apresentaram hipercapnia após a indução da anestesia com propofol, enquanto que não houve incidência deste efeito adverso nos cães que receberam apenas dexmedetomidina. Souza *et al.* (2025b) demonstraram que cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona apresentaram maior incidência de hipercapnia após a indução anestésica quando comparado à cães pré-medicados com acepromazina e metadona.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propofol é o fármaco anestésico intravenoso mais utilizado para indução anestésica em cães e a compreensão de fatores relevantes que podem otimizar seu uso aumenta a qualidade e a segurança dessa fase da anestesia. A velocidade de administração influencia a dose e efeitos adversos do propofol, entretanto, somente nos últimos anos isso vem sendo discutido. Além disso, poucos estudos buscaram uma taxa de infusão ideal e não há estudos que padronizem a administração pela técnica de bolus manuais, ainda que essa seja a mais utilizada na rotina veterinária. Estudos que avaliam efeitos de outros fármacos associados à indução anestésica, como pré-anestésicos ou co-indutores, não seguem um padrão de administração do propofol, o que limita a comparação de resultados e o desenvolvimento de evidências científicas robustas, como metanálises. Por fim, os efeitos individuais e combinados dos fármacos utilizados na medicação prévia à indução contribuem significativamente para o requerimento de dose e efeitos adversos durante a indução anestésica. Portanto, a forma ideal de administração deve ser ainda estudada correlacionada com diferentes protocolos de medicação pré-anestésica, que variam em combinações, doses e vias de administração.

SEGUNDA PARTE

Artigo 1 – Elaborado segundo as normas do periódico Ciência Rural	
Título do artigo	Anesthetic induction with propofol via continuous infusion or bolus in healthy dogs: a randomized clinical trial
Autores	Gabriela Pereira Souza, Lucas Wamser Fonseca Gonzaga, Pablo Henrique Silva Avelar, Jelieny Aparecida Claudino, Marilda Onghero Taffarel, Marcos Ferrante
Periódico	Ciência Rural

Anesthetic induction with propofol via continuous infusion or bolus in healthy dogs: a randomized clinical trial

Gabriela Pereira Souza^{ab} | Lucas Wamser Fonseca Gonzaga^a | Pablo Henrique Silva Avelar^b
| Jelieny Aparecida Claudino^b | Marilda Onghero Taffarel^c | Marcos Ferrante^{a*}

^a Department of Veterinary Medicine, Federal University of Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^b University Center of Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^c Department of Veterinary Medicine, State University of Maringá, Umuarama, Paraná, Brazil.

mvgabrielasouza@hotmail.com | lucaswamserfg@gmail.com | phsa321@gmail.com

| jeliencyclaudino@gmail.com | motaffarel@uem.br | marcos.ferrante@ufla.br

Corresponding author*

Marcos Ferrante, UFLA - Department of Veterinary Medicine, Centro Administrativo - Aqueanta Sol, 37200-000, Lavras, Minas Gerais, Brazil, marcos.ferrante@ufla.br

ABSTRACT

The aim was to compare the administration of propofol via bolus or continuous infusion for anesthetic induction in dogs. Twenty-four healthy adult dogs were randomized into one of two groups: anesthetic induction with intravenous propofol as a 1 mg/kg bolus every 60 seconds (Group B) or continuous infusion at 1 mg/kg/min using a syringe pump (Group CI) following premedication with acepromazine (0.02 mg/kg) and methadone (0.3 mg/kg). The propofol dose, induction time, physiological variables, and the occurrence of myoclonus, hypotension, apnea, desaturation, and hypercapnia after anesthetic induction were evaluated. Independent numerical variables were compared using the Student's t-test or Mann-Whitney test, while physiological variables were analyzed using repeated measures ANOVA or Friedman test, followed by post hoc comparisons. The significance level was set at $p < 0.05$. The propofol dose was lower in Group B than in Group CI (3 mg/kg [3–3.3] vs. 4.5 mg/kg [3.5–5.6], respectively, $p = 0.002$),

and the induction time was shorter in Group B than in Group CI (3 min [3–3.25] vs. 4.5 min [3–6.25], respectively, $p = 0.027$) (median and interquartile range). There was no difference in adverse effects between the groups. It is concluded that administering propofol in a 1 mg/kg bolus every 60 seconds allows anesthetic induction with a lower dose and shorter time, with no difference in adverse effects compared to continuous infusion at 1 mg/kg/min.

Keywords: Propofol dose. Induction time. Canine anesthesia. Bolus. Constant Rate Infusion.

INTRODUCTION

The rate of propofol administration influences the dose required for anesthetic induction in dogs (RAILLARD et al., 2018). Some authors have demonstrated that the dose of propofol required to achieve an adequate anesthetic plane for endotracheal intubation in dogs is reduced when its administration is performed through continuous infusion at lower rates (BIGBY et al., 2017b; RAILLARD et al., 2018; WALTERS et al., 2022). Although valuable, this evidence may not be useful for clinical practice, since anesthetic induction with propofol is often performed through bolus administration, a technique that still shows significant variation among practitioners (WALTERS et al., 2022).

If the transport time between the cardiovascular system and the biophase is not considered during administration, the incidence of complications may increase, as adverse effects associated with propofol are dose-dependent. These primarily include hypotension due to vasodilation, reduction in protective airway reflexes and depression of respiratory activity, which may result in apnea (MARIK, 2004; KAZAMA et al., 2000). Therefore, the induction method should ideally minimize the occurrence of these effects (WALTERS et al., 2022).

It is important for the professional to weigh the pros and cons of each technique when choosing how to administer propofol. The need for infusion devices is a disadvantage of the continuous

infusion method, while bolus administration does not require costly equipment (CHOI et al., 2017; WHITTEM et al., 2024). On the other hand, the use of intermittent boluses in repeated administrations can lead to peak plasma concentrations with excessive anesthetic depth, which is less frequent when continuous infusion is used (MUSK et al., 2005; CHOI et al., 2017). However, there is no consensus on the ideal dose and timing for the bolus method, nor are there studies comparing the two techniques for anesthetic induction in dogs to the authors' knowledge.

The objective of this study was to compare propofol administration techniques for anesthetic induction in dogs regarding dose, induction time, changes in cardiorespiratory variables, and the incidence of myoclonus, hypotension, apnea, desaturation, and hypercapnia after induction.. Our hypothesis was that the dose and induction time would be lower when propofol is administered in boluses of 1 mg/kg every 60 seconds, with no difference in adverse effects between the techniques.

MATERIALS AND METHODS

Animals

The study was approved by the Animal Use Ethics Committee, and informed consent from the owner was obtained prior to including any animals. The study included dogs classified as adults based on age related to size (CATTAI et al., 2019), with a body condition score between 4 and 6 (LAFLAMME, 1997), categorized as American Society of Anesthesiologists score I (ASA I) through the absence of changes in the physical examination and pre-anesthetic complementary exams (blood count, total protein and fractions, urea, creatinine, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and electrocardiogram), which were presented for elective surgical procedures at the Veterinary Clinics Complex of the Centro Universitário de Lavras between

November 2023 and March 2024. Exclusion criteria included the presence of conditions that would prevent the use of the established pharmacological protocol or any reaction requiring additional treatments after drug administration (e.g. anaphylactic reactions, bradycardia associated with hypotension prior to induction), as well as situations where data could not be collected during the study.

Study Protocol

The dogs were randomized into one of two groups using a random number generator (Excel 2021; Microsoft Corporation, WA, USA). The groups differed in the propofol (10 mg/mL; Propovan®; Cristália, Brazil) administration technique for anesthetic induction: continuous infusion at a rate of 1 mg/kg/min (Group CI) or boluses of 1 mg/kg administered rapidly (3 seconds) every 60 seconds (Group B).

In a preparation room, prior to premedication administration (baseline period), heart rate (HR) was measured by cardiac auscultation with a stethoscope for 60 seconds, respiratory rate (f_R) was assessed by counting thoracoabdominal movements, and systolic arterial pressure (SAP) was measured using a vascular Doppler (DV 610V; Medmega®, Brazil) and a sphygmomanometer (SDA-ES1; SDAMed, Brazil). The cuff width was approximately 40% of the circumference of each animal's left antebrachium. In dogs that presented with panting, the f_R was standardized as 160 breaths per minute for statistical purposes.

After recording the parameters, all dogs were premedicated with 0.02 mg/kg acepromazine (Acepran® 0.2%; Vetnil®, Brazil) and 0.3 mg/kg methadone (MYTedom®; Cristália®, Brazil) intramuscularly. After 20 minutes, the sedation score was classified using the GRINT et al. (2009) scale, validated for assessing sedation in dogs by WAGNER et al. (2017). A peripheral catheter (Descarpack®, Brazil) was inserted into the cephalic vein of the right thoracic limb

and connected to an adapter plug (Foyomed®, Brazil). After venous access, the surgical area was clipped and the dogs were taken to the surgical center.

Immediately before anesthetic induction (pre-induction period), HR, f_R , and SAP were again measured. The electrocardiogram electrodes associated with the multiparameter monitor (SDAMONITOR 12; SDAMed, Brazil) were connected to the dog for HR measurement, and the value was checked by cardiac auscultation with a stethoscope. The vascular Doppler was positioned caudally to the pads of the left thoracic limb, and the cuff attached to the sphygmomanometer was placed on the mid-radius. After recording the parameters, the anesthetic induction procedure was performed.

Induction in the IC group was performed using a syringe infusion pump (UniFusion SP50 Pro Vet, MedRena), with its infusion accuracy previously verified. The pump was programmed for an infusion rate of 1 mg/kg/min. In the B group, propofol was administered manually, with volumes corresponding to 1 mg/kg delivered rapidly (3 seconds) at 60-second intervals between boluses. In both groups, propofol was administered through the previously fixed venous catheter.

The administration of propofol and the assessment of anesthetic depth during induction were always performed by the same anesthesiologist (a professional with five years of experience using propofol for anesthetic induction in dogs). The endpoint for discontinuing propofol administration included the identification of the following parameters: loss of head support, ventromedial rotation of the eyeball, absence of the palpebral reflex, and reduction of jaw and tongue tone.

The hour of induction start was recorded when the infusion began through the pump (CI group) or when the administration of the first bolus began (B group). In both groups, after the start of

administration, the assessment of anesthetic depth parameters was performed every 30 seconds, marked by a stopwatch positioned on the wall of the surgical room. The anesthetist took about 5 seconds to assess all parameters. In the IC group, the pump was not interrupted during the parameter assessment. In the B group, two assessments were made between bolus administrations (one at 30 seconds and another immediately before the next bolus). When the anesthetist considered the anesthetic depth adequate, they stopped the infusion (CI group) or suspended the administration of the next bolus (B group), recording the hour as the "end of induction." The total induction time (in minutes) was calculated by the time interval between the recorded start and end times of induction. A drawing representing the administration methods was shown in Figure 1.

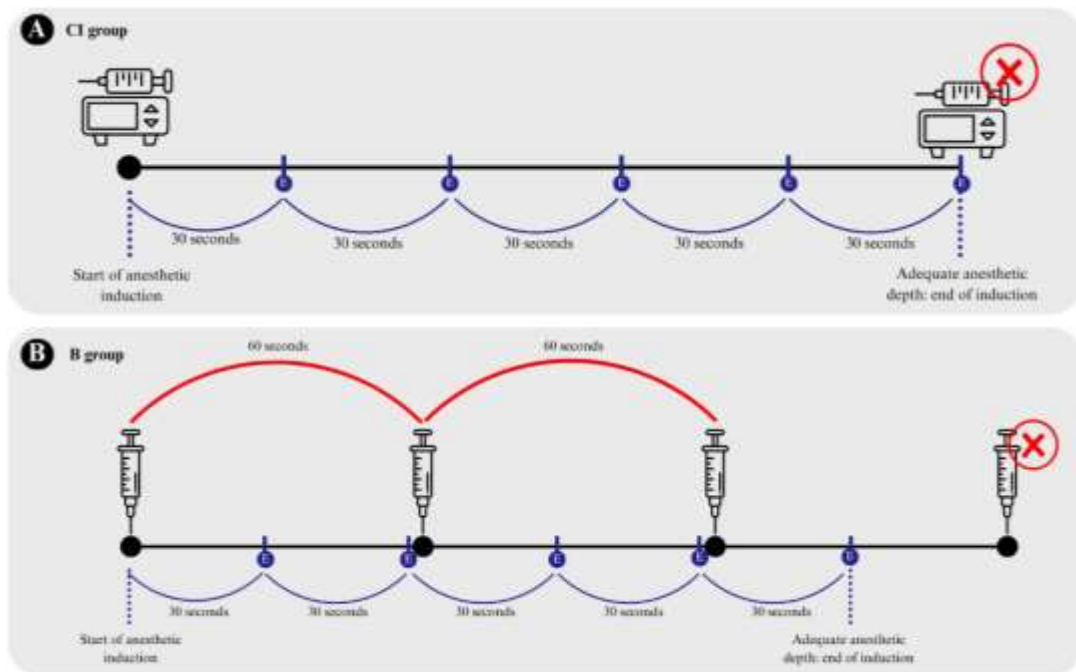


Figure 1 Propofol administration protocol in the CI group (A) and B group (B). CI group – Propofol administered via continuous infusion at a rate of 1 mg/kg/min. B group – Propofol administered as boluses of 1 mg/kg every 60 seconds. Anesthetic depth was assessed every 30 seconds (represented in the image by the letter E). When the signs of loss of head support, ventromedial rotation of the eyeball, absence of the palpebral reflex, and reduced jaw and tongue tone were identified, the "end of induction" was determined, and the continuous infusion was stopped (CI group) or the next bolus was suspended (B group).

At the recorded "end of induction" hour, the same anesthesiologist proceeded with endotracheal intubation using an appropriately sized tube for the patient. Dogs that exhibited resistance to intubation, manifested by pronounced laryngeal reflex and/or coughing that hindered endotracheal tube passage, received additional propofol and were removed from the study. During induction, the same evaluator in all cases recorded the occurrence of myoclonus based on the presence of muscle contractions, which were classified on a scale from 0 (no contractions) to 3 (intense contractions) (BELL et al., 2011).

After intubation (post-induction period), a pulse oximeter and sidestream capnograph associated with the multiparametric monitor were connected to the dog to measure oxygen saturation (SpO_2) and end-tidal carbon dioxide ($P_E'CO_2$), respectively. The oximeter was positioned on the animal's tongue, and the capnograph was connected to the endotracheal tube, with the highest value within the first minute of measurement recorded. Additionally, HR, f_R , and SAP were measured again. After the last recording of physiological variables, a valve circular system anesthesia circuit was connected to the endotracheal tube, and oxygen and other drugs were administered for anesthesia maintenance as needed by each patient.

The total dose of propofol required for anesthetic induction was calculated by subtracting the residual volume in the syringe from the initial volume and converted it to mg/kg. The times of premedication administration, start and end of induction administration were recorded and later used to calculate the time interval between premedication and induction and the total induction time.

Apnea was defined as the absence of respiratory movements for 30 seconds or more after anesthetic induction (BIGBY et al., 2017a). SAP lower than 90 mmHg was considered hypotension. Desaturation was classified when SpO_2 was below 90%, and hypercapnia was defined as $P_E'CO_2$ greater than 45 mmHg.

Statistical Analysis

Using the standard deviation obtained from previous data in a pilot study conducted by the researchers, it was calculated that a sample of 12 animals would be sufficient to detect a minimum difference of 1 mg/kg in the propofol dose and 1 minute in the induction time, considering a test power of 80% and an alpha of 0.05. Based on the researchers' experience, this difference was arbitrarily defined as clinically relevant, considering that both groups received the same premedication.

Statistical analyses were performed using JAMOVI® software version 2.5.6. The significance level was set at $p < 0.05$. Data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test for numerical variables. Data are summarized as mean \pm standard deviation for parametric data or median (interquartile range) for non-parametric data.

Numerical data between independent groups were compared using Student's t-test or Mann-Whitney test, while dependent physiological parameters were analyzed using repeated measures ANOVA or Friedman test, followed by paired post hoc comparisons to evaluate differences between assessment periods. Ordinal qualitative variables were assessed using the Mann-Whitney test, and nominal qualitative variables were analyzed using the Chi-square test.

RESULTS AND DISCUSSION

Twenty-four dogs were included in the study, with 12 animals per group. There was no difference between the groups regarding age, weight, sex, body condition score, sedation score, and time between premedication and anesthetic induction (Table 1). Endotracheal intubation was successful in all animals on the first attempt, and no animal needed to be excluded.

Table 1 Characteristics of the dogs included in the study (n = 12).

Characteristics	Group B	Group CI	<i>p</i>-value
Age (years)	5.6 ± 2.7	5.1 ± 2.9	0.7068
Weight (kg)	17.6 ± 10.2	12.6 ± 8.8	0.2077
Sex (females/males)	9/3	7/5	0.665
Size (small/medium/large)	4/5/3	5/6/1	0.5483
Body Condition Score	5 (5-5.25)	5 (5-5.25)	0.6033
Sedation Score*	6 (5.5 – 7)	6 (4.75 – 7)	0.5637
Time between pre-medication and induction (minutes)	51.2 ± 9.6	49.2 ± 7.4	0.5728

The significance level was set at $p < 0.05$

* The sedation scale has a score ranging from 0 to 21 points, with higher scores indicating greater sedation intensity.

The dose of propofol required for anesthetic induction was lower in group B (3 mg/kg [3 – 3.3]) than in group CI (4.5 mg/kg [3.5 – 5.6]) ($p = 0.002$) (Figure 2), as was the induction time, which was shorter in group B (3 min [3 – 3.25]) compared to group CI (4.5 min [3 – 6.25]) ($p = 0.027$). At no time was there a difference between the groups for the physiological variables measured (Table 2). In group B, 3/12 animals exhibited mild myoclonus (score 1) during induction, whereas in group CI, a total of 6/12 dogs experienced myoclonus, with two classified as mild (score 1), three as moderate (score 2), and one as severe (score 3). There was no difference between the groups.

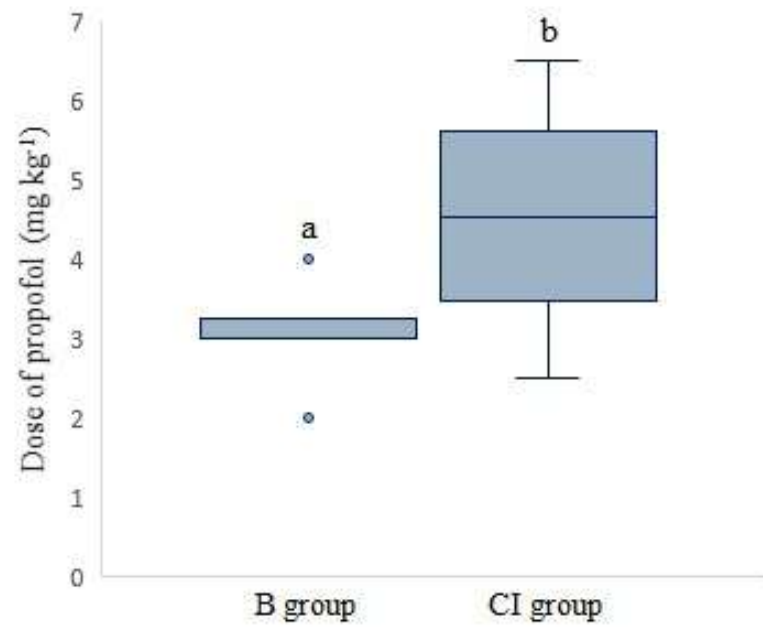


Figure 2 Dose of propofol (mg/kg) required for anesthetic induction in dogs receiving propofol via bolus (Group B) or continuous infusion (Group CI). The boxes represent the interquartile range, the whiskers represent the total range (maximum and minimum values), and the lines inside the boxes indicate the medians. Outliers are marked as points. Significance was set at $p < 0.05$. Different letters indicate statistical differences between groups ($n = 12$).

Table 2 Physiological variables presented as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) measured at baseline, pre-induction, and post-induction, according to the type of anesthetic induction (B – bolus group; CI – continuous infusion group) (n = 12).

Variables	Group	Evaluation time points		
		Baseline	Pre-induction	Post-induction
HR (bpm)	B	112.4 \pm 16.5 ^a	95.8 \pm 29.6 ^a	107.3 \pm 21 ^a
	CI	125.9 \pm 35.7 ^a	81.8 \pm 23.8 ^b	100.6 \pm 26.6 ^{ac}
<i>p value</i>		0.247	0.215	0.503
SAP (mmHg)	B	143 \pm 17 ^a	122 \pm 17.8 ^b	110 \pm 14.5 ^c
	CI	140 \pm 24.2 ^a	125 \pm 23.9 ^b	117 \pm 21.8 ^b
<i>p value</i>		0.809	0.681	0.398
f_R (breaths min ⁻¹)	B	75 (45-160) ^a	51 (36-105) ^b	20.5 (7-44.3) ^c
	CI	111 (34.5-160) ^a	59 (51-160) ^a	25.5 (18.8-41.5) ^b
<i>p value</i>		0.855	0.310	0.419
SpO ₂ (%)	B			96.2 \pm 2.3
	CI			96.7 \pm 2.5
<i>p value</i>				0.559
PE'CO ₂ (mmHg)	B			37.8 \pm 9.5
	CI			37.1 \pm 6.8
<i>p value</i>				0.826

Identical letters between the values presented in the rows indicate no statistical difference in the post-hoc tests. The p-values presented refer to the comparison between groups using the Student's t-test or Mann-Whitney test at each evaluation time point.

The significance level was set at $p < 0.05$

To the authors' knowledge, this is the first study to compare these two methods of propofol administration in dogs. However, this analysis has already been conducted in humans, with similar findings to those reported here. A meta-analysis by CHOI et al. (2017) showed that administering propofol for sedation in humans via intermittent boluses results in a lower dose requirement without differences in cardiorespiratory complications when compared to continuous infusion and target-controlled infusion techniques. More recently, another study evaluated propofol administration via bolus and target-controlled infusion in 50 human patients

undergoing sedation, also demonstrating an increase in dose and time to reach the desired sedation level with infusion administration, with no differences in respiratory effects (CUIABANO et al., 2023).

WALTERS et al. (2022) evaluated the propofol dose, induction time, and apnea duration in dogs premedicated with dexmedetomidine and methadone who received propofol at infusion rates ranging from 0.5 to 4 mg/kg/min. They concluded that a rate of 1 mg/kg/min resulted in a lower induction dose, shorter induction time, and reduced apnea duration, considering it an ideal rate for anesthetic induction via continuous infusion. In the present study, we used the same rate in the CI group, and the mean propofol dose was higher than that reported by these authors (4.5 ± 1.3 vs. 2.1 ± 0.5 mg/kg), probably due to differences in pre-anesthetic medication. It is known that dexmedetomidine induces deeper sedation than acepromazine (BIGBY et al., 2017a; DEHUISSEER et al., 2019; PAN et al., 2021) and has a more significant anesthetic-sparing effect (HUNT et al., 2012; DEHUISSEER et al., 2019). Although the propofol requirement was higher, anesthetic induction proceeded without significant cardiorespiratory impacts in our study; thus, the rate of 1 mg/kg/min also appears to be appropriate for dogs premedicated with acepromazine and methadone.

Although studies support anesthetic induction by continuous infusion at a rate of 1 mg/kg/min (BIGBY et al., 2017b; WALTERS et al., 2022), the need for infusion devices, along with the associated costs of equipment and supplies, may limit its use (CHOI et al., 2017). Therefore, induction with propofol via bolus is still common in clinical practice (WALTERS et al., 2022). However, there is no consensus on this technique, and literature recommendations are vague regarding the bolus administration time. Based on the authors' experience, we recommend the rapid administration (3-second injection) of 1 mg/kg of propofol with 60-second intervals

between boluses to standardize the technique. This resulted in satisfactory induction without differences in adverse effects compared to continuous infusion at a rate of 1 mg/kg/min.

There is a time interval between the intravenous administration of a drug and its arrival at an adequate concentration at the site of action to produce the desired effect (BIGBY et al., 2017b). This equilibrium time is a limiting factor for propofol to reach a concentration in the central nervous system, which explains why a slower administration rate can induce anesthesia with a lower total dose compared to a faster induction rate (STOKES & HUTTON, 1991), as observed in previous studies (BIGBY et al., 2017; WALTERS et al., 2022).

On the other hand, when propofol is administered as a bolus, there is a rapid and transient increase in plasma concentration. According to some authors, this would lead to a faster equilibrium between the plasma and the effect site, reducing the induction time compared to continuous infusion administration (STOKES & HUTTON, 1991; STRUYS et al., 2007). When comparing the two methods used in our study, our hypothesis is that when administering a dose of 1 mg/kg over 3 seconds, we could expect a plasma concentration 20 times higher in the arterial vessels supplying the central nervous system than when administering the same dose over 60 seconds via continuous infusion. This creates a greater gradient for entry into the central nervous system. This difference in the ability to reach bio-phase concentrations could be assessed using physiologically based pharmacokinetic models to estimate the drug concentration in the interstitial fluid of the central nervous system, as in a propofol model proposed by GONZAGA et al. (2024).

Similarly, studies in humans have demonstrated that the "priming technique" is useful for reducing the propofol dose required for anesthetic induction. KUMAR et al. (2006) and GVALANI and BHODANE (2016) administered 20% and 30%, respectively, of the calculated propofol dose (2 mg/kg) 30 seconds before anesthetic induction via bolus of the remaining

calculated dose titrated to effect, which resulted in a reduction in the total dose required compared to a group that did not receive this pre-dose. In this case, it was also demonstrated that fractionating the dose with a waiting interval allowed for a reduction in the propofol requirement for induction, as observed in our study.

A problem associated with bolus administration arises when excessively high plasma concentrations are reached, which is directly linked to an increase in side effects (MUSK et al., 2005; FRANZEN et al., 2016; CHOI et al., 2017). We adopted the technique of using low doses (1 mg/kg) with an interval that allowed sufficient equilibration time to prevent excessive plasma accumulation of propofol, which can occur when a total bolus dose is administered too quickly, as recommended in drug labels. This administration method may reduce intense plasma fluctuations associated with intermittent bolus use, maintaining levels closer to the therapeutic range (ROSE & GOLAN, 2009). We believe that the time adopted in our study (60 seconds) was appropriate, as it resulted in good anesthetic induction quality in a shorter time and without significant adverse effects, similar to the group induced by continuous infusion.

Physiological variable data are presented in Table 2. In group B, no changes in HR were identified, but SAP progressively decreased between time points ($p < 0.001$). In group CI, HR decreased from baseline to pre-induction ($p < 0.001$), then increased between pre-induction and post-induction ($p < 0.001$). In this group, SAP only decreased between baseline and pre-induction ($p < 0.001$), with no changes between pre- and post-induction. No hypotension was recorded in either group.

The reduction in arterial pressure observed in both groups between baseline and pre-induction was expected due to the effect of the pre-anesthetic medication used, as acepromazine causes a decrease in vascular resistance (CREIGHTON & LAMONT 2024). After anesthetic induction, it was observed that in group B, SAP continued to decrease without a change in HR, while in

group CI, SAP remained unchanged, and HR increased. Despite the lack of statistical difference between the groups, this finding may suggest an attenuation of baroreflex function in group B, possibly due to peaks in propofol plasma concentration in this group. The baroreflex is a short-term neural control system for cardiovascular stability (SATO et al., 2005). Evidence shows that, depending on plasma concentration, propofol may have no effect, depress, or cause slight changes in baroreceptor sensitivity (MAYER et al., 1993; SATO et al., 2005; CATTAI et al., 2018). The positive chronotropic response after propofol administration may be associated with intact reflex control (MAYER et al., 1993), which seems to have occurred in group CI. However, confirming this hypothesis would require a study with more animals and continuous arterial pressure monitoring throughout the induction period. Furthermore, it is important to consider that tracheal intubation triggers a sympathetic response, leading to an increase in heart rate and blood pressure (PANTI et al., 2016), as the parameter recordings in the post-induction period were performed after intubation. Therefore, we cannot rule out that the increase in HR in the post-induction period of group CI may also be associated with a sympathetic stimulus, which may have been abolished in group B due to a higher peak in plasma concentration.

As for the respiratory rate (f_R), there was a progressive reduction between the evaluation points in group B ($p < 0.05$), while in group CI, the f_R decreased between the pre- and post-induction times. No animal experienced apnea.

Effects such as respiratory depression, apnea, reduced ventilatory response to hypoxemia, and hypercapnia can be common after the administration of propofol (HAMILTON, 2024). Apnea can cause significant harm and compromise the transition from intravenous induction to maintenance with inhaled drugs (BIGBY et al., 2017a). Post-induction apnea rates exceeding 60% have been reported in healthy dogs after bolus administration (3.3 to 4 mg/kg) at varied speeds between 30 and 60 seconds (BUFALARI et al., 1997; MURISON, 2001), with a

reduction to 30–45% incidence when induction was performed using target-controlled infusion (MUSK et al., 2005). BIGBY et al. (2017b) showed that the higher the infusion rate, the longer the apnea duration.

After anesthetic induction using the same continuous infusion rate as in our study (1 mg/kg/min), BIGBY et al. (2017b) reported 25% occurrence of apnea, and WALTERS et al. (2022) described a mean time of 67 ± 37 seconds of absence of respiratory movements. In both cited studies, the dogs were premedicated with dexmedetomidine and methadone. It is known that α_2 -agonists can reduce respiratory rate and depress compensatory responses to hypercapnia (LERCHE & MUIR 2004), whereas acepromazine generally does not cause significant respiratory depression (CREIGHTON & LAMONT 2024). Thus, we believe that the type of premedication used in our study also contributed to the milder respiratory effects after anesthetic induction.

No animal experienced desaturation in the present study. The animals in both groups were not preoxygenated before anesthetic induction, as preoxygenation could delay the onset of desaturation (MCNALLY et al., 2009), masking this adverse effect. The maintenance of adequate saturation is likely associated with the absence of apnea, as desaturation is typically induced by this complication (AMBROS et al., 2018).

Post-induction hypercapnia was recorded in two animals in group B ($P_E'CO_2$ of 47 and 54 mmHg) and one animal in group CI ($P_E'CO_2$ of 47 mmHg). The three animals that exhibited hypercapnia had adequate respiratory rates (between 14 and 23 breaths/min). We classified hypercapnia when $P_E'CO_2$ values exceeded 45 mmHg, as normocapnia is defined as $P_E'CO_2$ between 35 and 45 mmHg (REDONDO et al., 2007). Some authors consider $P_E'CO_2$ values > 60 mmHg as hypercapnia in anesthetized patients (GRUBB et al., 2020), while others classify this as associated with severe hypoventilation (REDONDO et al., 2007). Even though the

increase in $P_E'CO_2$ was mild in the animals reported here, it is important to emphasize the relevance of comprehensive respiratory monitoring regardless of the propofol administration technique, as hypoventilation can occur independently of apnea or a decrease in respiratory rate.

The present study has some limitations. The lack of blinding of the anesthetist responsible for administering propofol could have influenced the assessment of anesthetic depth, which was considered the endpoint for propofol administration. To minimize this bias, the researcher responsible for the assessment was an anesthetist with five years of experience in canine anesthesia, who routinely performed anesthetic induction with propofol and was familiar with the parameters used to determine the end of induction. Additionally, an evaluation interval of 30 seconds was established to standardize the time between assessments.

The time interval between the start and end of anesthetic induction was recorded in minutes; however, it would have been ideal to measure it in seconds, which would likely result in a larger difference between the groups. This was done because there were few researchers assigned to different roles, making it more practical to record the start and end times of induction and calculate the induction time later from the notes in the charts.

Additionally, the administration of propofol in 1 mg/kg boluses limited the accuracy of dose measurement in fractional values, as in the CI group. However, this was necessary to standardize the technique. Finally, arterial pressure monitoring was not performed invasively, nor were blood gas analyses conducted, as the instrumentation and costs associated with these techniques were not justified for use in ASA I dogs undergoing routine surgical procedures.

CONCLUSION

The administration of 1 mg/kg propofol in rapid boluses (3 seconds) every 60 seconds allows for a lower dose and shorter induction time compared to continuous infusion at 1 mg/kg min in healthy dogs pre-medicated with acepromazine and methadone. There were no differences in adverse effects between the two techniques, and no severe physiological changes were observed. Therefore, both methods can be considered effective, and the choice between them should depend on the practitioner's specific circumstances.

ETHICS AND BIOSAFETY COMMITTEE

The study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the Centro Universitário de Lavras, registered under number 050/2023.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Centro Universitário de Lavras (UNILAVRAS), the Postgraduate Program in Veterinary Sciences at the Universidade Federal de Lavras (UFLA), and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

GPS: Data interpretation, conception and study design, data management and analysis, statistical analysis, manuscript preparation. LWFG: Data management and analysis, statistical analysis, manuscript preparation. PHSA and JAP: Conception and study design, manuscript preparation. MOT: Study design. MF: Conception and study design, statistical analysis, manuscript preparation, supervision.

DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

AMBROS B, et al. Desaturation times between dogs preoxygenated via face mask or flow-by technique before induction of anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** 45(4):452-458, 2018. doi: 10.1016/j.vaa.2018.03.004.

BELL AM, et al. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v. 38, p. 15-23, 2011.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21214706>>. doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x.

BIGBY SE, et al. Post-Induction Apnoea in Dogs Premedicated with Acepromazine or Dexmedetomidine and Anaesthetised with Alfaxalone or Propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v. 44, p. 1007-1015, 2017a. <[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(17\)30075-2/abstract](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(17)30075-2/abstract)>. doi: 10.1016/j.vaa.2016.10.004.

BIGBY SE, et al. Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v. 44, p. 1267-1275, 2017b. < [https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(17\)30160-5/abstract](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(17)30160-5/abstract) >. doi: 10.1016/j.vaa.2017.03.005.

BUFALARI A, et al. The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premeditated with acepromazine, butorphanol and acepromazine-butorphanol. **New Zealand Veterinary Journal** v. 45:4, p. 129-134, 1997. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16031972> > doi: 10.1080/00480169.1997.36012

CATTAI A, et al. A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v. 46, p. 568-578, 2019.

< [https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(19\)30121-7/abstract](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(19)30121-7/abstract) >. doi:
10.1016/j.vaa.2019.04.009.

CATTAI A, et al. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. **BMC Veterinary Research** v. 14, no. 282, 2018. < <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-018-1608-8> > doi:
10.1186/s12917-018-1608-8.

CHOI GJ, et al. Comparison of bolus versus continuous infusion of propofol for procedural sedation: a meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, v. 33, no.11, p. 1935-1943, 2017. < <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1370419> > doi:
10.1080/03007995.2017.1370419.

COCKSHOT ID, et al. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. **Xenobiotica** v. 22, p. 369-375, 1992.
<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00498259209046648>> doi:
[10.3109/00498259209046648](https://doi.org/10.3109/00498259209046648).

CREIGHTON CM.; LAMONT LA. Sedatives and Tranquilizers. In: LAMONT L, et al (eds) **Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones** (6st edn). John Wiley & Sons, 2024. Ch. 22, p. 333-354.

CUIABANO IS, et al. Safety and efficacy of target-controlled infusion versus intermittent bolus administration of propofol for sedation in colonoscopy: a randomized controlled trial. **Brazilian Journal of Anesthesiology** v. 73, no. 6, p. 751–757, 2023. < <https://bjansba.org/article/doi/10.1016/j.bjane.2022.06.003> > <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2022.06.003>

DEHUISSER V, et al. Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. **Veterinary**

Anaesthesia and Analgesia, v. 46, no. 4, p. 421–428, 2019.

<[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(19\)30052-2/ppt](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(19)30052-2/ppt)>

<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.02.008>

FRANZEN D, et al. Target-controlled versus fractionated propofol sedation in flexible bronchoscopy: A randomized noninferiority trial. **Asian Pacific Society of Respirology**, v. 21, no. 8, p. 1445-1451, 2016. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12830>> doi: 10.1111/resp.12830

GONZAGA LWF, et al. Advances in Canine Anesthesia: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Predicting Propofol Plasma Profiles in Canines with Hepatic Impairment. **Pharmaceuticals**, 17, 1720. 2024. <https://doi.org/10.3390/ph17121720>

GRINT NJ, et al. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? **J Small Anim Pract**. 50: 62–6, 2009. doi: [10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x)

GRUBB T, et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 56, no. 2, p. 59-82, 2020. <<https://www.aaha.org/resources/2020-aaha-anesthesia-and-monitoring-guidelines-for-dogs-and-cats/>> doi: [10.5326/JAAHA-MS-7055](https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7055)

GVALANI SK and BHODANE SD. Effect of priming principle on the induction dose requirements of propofol in patients undergoing elective surgeries under general anaesthesia. **International Journal of Research in Medical Sciences**. 4(9): 3824-3828, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162787>

HAMILTON SM. Injectable Anesthetics. In: LAMONT L, et al (eds) **Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones** (6st edn). John Wiley & Sons, 2024. Ch. 27, p. 462-481.

HUNT JR, et al. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 297-307, 2013. <[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30236-7/abstract](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30236-7/abstract)>

doi:10.1111/vaa.12003

KAZAMA T, et al. Investigation of Effective Anesthesia Induction Doses Using a Wide Range of Infusion Rates with Undiluted and Diluted Propofol. **Anesthesiology**, v. 92, p. 1017-1028, 2000. <<https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/92/4/1017/709/Investigation-of-Effective-Anesthesia-Induction>> doi: [10.1097/0000542-200004000-00019](https://doi.org/10.1097/0000542-200004000-00019)

KUMAR A, et al. The effect of priming principle on induction dose requirements of propofol. **Indian J Anaesth.** 50(4):283-7. 2006.

LAFLAMME D. Developmental and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice** v. 22, no. 4, p. 10-15, 1997.

<<https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19972213566>>.

LAMATTINA JC.; GOLAN DE. Farmacocinética. In: GOLAN DE. et al. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia** (2nd ed). Guanabara Koogan, 2009. Ch. 3, p. 28 – 45.

LERCHE P.; MUIR WW. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 720–724, 2004.

<<https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/65/6/ajvr.65.6.720.xml>>

<https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.720>

MARIK PE. Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, p. 3639-3649, 2004. < <https://www.eurekaselect.com/article/6910> > doi: [10.2174/1381612043382846](https://doi.org/10.2174/1381612043382846)

MAYER N, et al. Effects of propofol on the function of normal, collateral-dependent, and ischemic myocardium. **Anesth Analg**. v. 76, no. 1, p. 33-9, 1993. < https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/abstract/1993/01000/effects_of_propofol_on_the_function_of_normal,.6.aspx > doi: 10.1213/00000539-199301000-00006

MCNELLY EM, et al. Comparison of time to desaturation between preoxygenated and nonpreoxygenated dogs following sedation with acepromazine maleate and morphine and induction of anesthesia with propofol. **AJVR**, Vol 70, No. 11, 2009. doi: 10.2460/ajvr.70.11.1333.

MURISON PJ. Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p. 71-74, 2001. < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.2001.tb01995.x?sid.nlm%3Apubmed>> doi: [10.1111/j.1748-5827.2001.tb01995.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2001.tb01995.x)

MUSK GC, et al. Target-controlled infusion of propofol in dogs – evaluation of four targets for induction of anaesthesia. **Veterinary Record**, v. 157, p. 766-770, 2005. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339979/> > doi: [10.1136/vr.157.24.766](https://doi.org/10.1136/vr.157.24.766)

PAN S-Y, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Premedication in Balanced Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis in Dogs. **Animals** v. 11, p. 3254, 2021. < <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/11/3254> > <https://doi.org/10.3390/ani11113254>

PANTI A, CAFRITA IC and CLARK L. Effect of intravenous lidocaine on cough response to endotracheal intubation in propofol-anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 43, 405–411, 2016. DOI: 10.1111/vaa.12332

RAILLARD M, et al. Effect of pre dosing versus slow administration of propofol on the dose required for anaesthetic induction and on physiologic variables in healthy dogs, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, no. 4, p. 414-422, 2018. <
[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(18\)30047-3/ppt](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(18)30047-3/ppt) > doi:
 10.1016/j.vaa.2018.02.004.

REDONDO JI, et al. Normal Values and Incidence of Cardiorespiratory Complications in Dogs During General Anaesthesia. A Review of 1281 Cases. **J. Vet. Med.** v. 54, p. 470–477, 2007. < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0442.2007.00987.x>> <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.00987.x>

SATO M, et al. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. **British Journal of Anaesthesia** v. 94, no. 5, p. 577–81, 2005. <
[https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)35622-2/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)35622-2/fulltext)> doi:10.1093/bja/aei092

STOKES DN and HUTTON P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg.* 72(5):578-83, 1991. doi: 10.1213/00000539-199105000-00002.

STRUYS MM, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology.* 107(3):386-96, 2007. doi:
 10.1097/01.anes.0000278902.15505.f8

WAGNER MC, HECKER KG, PANG DSJ. *Sedation levels in dogs: a validation study.* **BMC Vet Res**;13(1):110, 2017. doi: 10.1186/s12917-017-1027-2.

WALTERS K, et al. Determining an optimum propofol infusion rate for induction of anaesthesia in healthy dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, p. 243-250, 2022. < [https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(21\)00332-9/abstract](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(21)00332-9/abstract)> [doi: 10.1016/j.vaa.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.07.006)

WHITTEM T, et al. General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic Drugs. In:
LAMONT L, et al (eds) **Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones** (6st edn). John Wiley & Sons, 2024. Ch. 19, p. 283-313.

TERCEIRA PARTE

Artigo 2 – Elaborado segundo as normas do periódico Open Veterinary Journal	
Título do artigo	Effect of Acepromazine or Dexmedetomidine Associated with Methadone on Anesthetic Induction with Propofol at a Rate of 1 mg/kg/min in Healthy Dogs: A Randomized Clinical Trial
Autores	Gabriela Pereira Souza, Lucas Wamser Fonseca Gonzaga, Pablo Henrique Silva Avelar, Jelieny Aparecida Claudino, Marilda Onghero Taffarel, Marcos Ferrante
Periódico	Open Veterinary Journal

Effect of Acepromazine or Dexmedetomidine Associated with Methadone on Anesthetic Induction with Propofol at a Rate of 1 mg/kg/min in Healthy Dogs: A Randomized Clinical Trial

Gabriela Pereira Souza^a | Lucas Wamser Fonseca Gonzaga^a | Pablo Henrique Silva Avelar^b | Jelieny Aparecida Claudino^b | Marilda Onghero Taffarel^c | Marcos Ferrante^{a*}

^a Department of Veterinary Medicine, Federal University of Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^b University Center of Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^c Department of Veterinary Medicine, State University of Maringá, Umuarama, Paraná, Brazil.

mvgabrielasouza@hotmail.com | lucaswamserfg@gmail.com | phsa321@gmail.com

| jeliencyclaudino@gmail.com | motaffarel@uem.br | marcos.ferrante@ufla.br

Corresponding author*

Marcos Ferrante, UFLA - Department of Veterinary Medicine, Centro Administrativo - Aqueanta Sol, 37200-000, Lavras, Minas Gerais, Brazil, marcos.ferrante@ufla.br

Abstract

Introduction: Pre-sedation before general anesthesia helps reduce patient anxiety and facilitates anesthetic induction. Acepromazine and dexmedetomidine are widely used in dogs; however, these drugs cause cardiopulmonary alterations that may have a significant physiological impact when combined with the effects of propofol.

Objective: This study aims to evaluate the effect of premedication with acepromazine or dexmedetomidine associated with methadone on anesthetic induction with propofol administered at a rate of 1 mg/kg/min in healthy dogs.

Methods: Twenty-four healthy adult dogs were randomly divided into two groups according to the premedication protocol: ACP (0.02 mg/kg acepromazine associated with 0.3 mg/kg

methadone) or DEX (2 µg/kg dexmedetomidine associated with 0.3 mg/kg methadone). In both groups, premedication was administered intramuscularly, and the dogs were subsequently induced with propofol at a rate of 1 mg/kg/min using a syringe infusion pump. The sedation level, total propofol dose required for induction, induction time, and cardiopulmonary variables at baseline, pre-induction, and post-induction periods were evaluated.

Results: The DEX group showed a higher sedation score ($p < 0.001$), lower propofol requirement ($p = 0.005$), shorter induction time ($p = 0.024$), lower heart rate ($p = 0.036$), lower respiratory rate ($p = 0.04$), and a higher incidence of post-induction hypercapnia ($p < 0.001$) compared to the ACP group. The incidence of myoclonus during anesthetic induction was higher in the ACP group ($p = 0.005$). No animals exhibited apnea, desaturation, or hypotension.

Conclusion: The use of 2 µg/kg dexmedetomidine associated with 0.3 mg/kg methadone as premedication promotes a higher degree of sedation, reducing the propofol dose and the incidence of myoclonus during anesthetic induction with propofol at a rate of 1 mg/kg/min. However, it has a greater impact on heart rate and respiratory parameters after induction compared to the combination of 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone.

Keywords: premedication; anesthesia; canine; continuous infusion.

Introduction

Pre-sedation before anesthetic induction is recommended to aid in restraint, promote anxiolysis, facilitate induction, and reduce the amount of potentially more depressant drugs used in general anesthesia (Pereira & Lerche, 2024). Acepromazine and dexmedetomidine are among the main drugs used for pre-anesthetic sedation in dogs and, although used for the same purpose, they produce distinct effects (Bigby et al., 2017a; Martin-Flores et al., 2019). The combination of an

opioid in the protocol is frequently used to promote analgesia and enhance sedation, optimizing the use of lower doses of sedatives and tranquilizers (Monteiro et al., 2008).

Ideal anesthetic induction includes a smooth and rapid loss of consciousness with a lower drug dose requirement, thereby minimizing cardiorespiratory adverse effects (Walters et al., 2022; Hamilton, 2024). Propofol is widely used as an anesthetic inducer in small animals because it promotes rapid and high-quality induction (Bigby et al., 2017a; Hamilton, 2024). However, significant adverse effects include hypotension, myocardial depression, respiratory depression, and post-induction apnea, which are associated with dose and administration rate (Hamilton, 2024; Bigby et al., 2017b; Walters et al., 2022). Additionally, myoclonic movements may occur during or after propofol administration, compromising induction quality (Hamilton, 2024).

Propofol administration is performed by titration to clinical effect, with various proposed dosing schemes that present wide variability (Sahinovic et al., 2018). Some authors have demonstrated that the dose and time required to achieve anesthetic induction are lower when using a reduced continuous infusion rate (Bigby et al., 2017b; Raillard et al., 2018; Walters et al., 2022). Considering the reduction in dose, induction time, and occurrence of post-induction apnea, Walters et al. (2022) concluded that the ideal infusion rate is 1 mg/kg/min in healthy dogs premedicated with dexmedetomidine and methadone. However, these authors did not evaluate the application and effects of this rate with another premedication protocol.

Thus, the objective of the present study was to evaluate the effect of premedication with acepromazine or dexmedetomidine associated with methadone on anesthetic induction with propofol administered at a rate of 1 mg/kg/min in healthy dogs. Our hypothesis was that dexmedetomidine would reduce the propofol dose and induction time but increase the incidence of post-induction adverse effects.

Materials and Methods

Animals

The study included adult dogs (classified by age according to body size, as per Cattai et al., 2019), non-brachycephalic, with a body condition score between 4 and 6 (Laflamme, 1997), and categorized as American Society of Anesthesiologists (ASA) score I based on the absence of abnormalities in pre-anesthetic evaluations (complete blood count, total protein and fractions, urea, creatinine, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, and electrocardiogram). The dogs presented for surgical procedures at the Veterinary Clinics Complex of the University Center of Lavras (UNILAVRAS) between December 2023 and March 2024.

Exclusion criteria were based on conditions requiring alterations in the established protocols, such as allergic reactions to propofol, highly aggressive dogs requiring deeper sedation scores in premedication, continuous medication use (e.g., anxiolytics), complications necessitating additional therapy (e.g., severe bradycardia with hypotension before anesthetic induction), or cases where complete data collection was not possible. Informed owner consent was obtained, and the study was approved by the Animal Ethics Committee (CEUA – UNILAVRAS).

Study Protocol

Dogs were randomized into one of two groups using a random number generator (Excel 2016; Microsoft Corporation, WA, USA). The groups differed based on the type of premedication administered:

- **ACP Group:** Acepromazine (0.02 mg/kg) combined with methadone (0.3 mg/kg).
- **DEX Group:** Dexmedetomidine (2 µg/kg) combined with methadone (0.3 mg/kg).

Anesthetic Procedure

In a preparation room, all dogs received intramuscular premedication according to their assigned group: acepromazine (Acepran® 0.2%, Vetnil®) or dexmedetomidine (Dexdomitor® 0.5 mg/mL, Zoetis) combined with methadone (MYTedom® 10 mg/mL, Cristália®). The dogs were left undisturbed for 20 minutes. After this period, the sedation score was assessed using a previously published scale (Grint et al., 2009), ranging from 0 (no sedation) to 21 (deep sedation).

Following sedation assessment, a peripheral catheter (Descarpack®, Brazil) of an appropriate gauge for the dog's size was inserted and connected to an adapter plug (Foyomed®, Brazil) in the cephalic vein of the left thoracic limb. After venous access, the surgical site was clipped, and prophylactic antibiotic therapy with 30 mg/kg of sodium cefalotin (Cefariston®; Blau Farmacêutica S.A.) was administered intravenously. The dogs were then transferred to the surgical center for anesthetic induction.

Anesthetic induction was performed using a continuous infusion of propofol (Propovan® 10 mg/mL; Cristália) at a rate of 1 mg/kg/min via a syringe infusion pump (UniFusion SP50 Pro Vet, MedRena). An initial dose of 5 mg/kg of propofol was prepared in a 20-mL syringe connected to an extension line (Neonatal extension line 120 cm and 5 Fr; Embramed, Brazil), which was attached to a 30 × 0.8 mm hypodermic needle inserted directly into the adapter plug connected to the venous catheter. Induction and intubation were performed by the same experienced anesthetist in all cases. The start time of propofol administration was recorded to calculate the interval between premedication and anesthetic induction.

The infusion of propofol was initiated, and the endpoint for stopping administration was determined by the presence of the following characteristics: loss of head support, ventromedial

eye rotation, reduced or absent palpebral reflex, and low jaw and tongue tone. Once the anesthetic plane was confirmed, the infusion was stopped, the time was recorded, and the animals were intubated with an appropriately sized endotracheal tube. If intubation resistance was encountered, demonstrated by a cough reflex, additional propofol would be administered, and the animal would be excluded from the study.

Quantification of Propofol Dose and Induction Time

The total propofol dose required for anesthetic induction was calculated by subtracting the residual volume in the syringe from the initial volume, converting the result to mg/kg. The volume in the extension line was disregarded, as it was prefilled with propofol beyond the initial volume considered in the syringe. The total induction time was calculated based on the recorded start and end times of the continuous infusion.

Assessment of Physiological Variables and Myoclonus Occurrence

Physiological variables, including heart rate (HR), respiratory rate (RR), and systolic arterial pressure (SAP), were measured and recorded at three time points: before premedication (baseline), immediately before induction (pre-induction), and immediately after intubation (post-induction). During the post-induction period, oxygen saturation (SpO₂) and end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) were also recorded.

Two blinded observers recorded physiological parameters, with one measuring HR and SAP and the other measuring RR, SpO₂, and EtCO₂.

HR was measured via electrocardiographic monitoring using a multiparameter monitor (SDAMONITOR 12; SDAMed, Brazil). SAP was measured in the right thoracic limb using a vascular Doppler (DV 610V; Medmega®, Brazil) fixed in the palmar metacarpal region near

the pad, and a sphygmomanometer (SDA-ES1; SDAMed, Brazil) with a cuff size corresponding to approximately 40% of the mid-limb diameter. Hypotension was defined as SAP below 90 mmHg.

RR was determined by counting respiratory movements for 60 seconds. Some dogs exhibited panting, making counting difficult. In such cases, a standard value of 160 breaths per minute was recorded for statistical purposes, following previous methodologies for panting dogs (Bigby et al., 2017b). Apnea was defined as the absence of respiratory movements for 30 seconds or more (Bigby et al., 2017a; Cattai et al., 2018).

SpO₂ was measured using a pulse oximeter placed on the tongue, while EtCO₂ was recorded via sidestream capnography, with the highest value recorded within the first minute of the post-induction period. Both the oximeter and capnograph were integrated into the multiparameter monitor. Desaturation was defined as SpO₂ below 90%, and hypercapnia was classified as EtCO₂ greater than 45 mmHg. If desaturation or EtCO₂ exceeded 60 mmHg within the monitoring period, manual ventilation would be initiated and recorded.

The same anesthetist responsible for anesthetic induction assessed the occurrence of myoclonus during propofol administration, characterized by involuntary muscle contractions. The myoclonus score was recorded on a scale from 0 (no contractions) to 3 (intense contractions) (Bell et al., 2011).

Oxygen flow and additional anesthetic medications were only initiated after completing the collection of all post-induction parameters.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using JAMOVI software version 2.5.6. The significance level was set at $p < 0.05$. Data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test for numerical variables within groups. Data are summarized as mean \pm standard deviation for normally distributed variables or median (interquartile range) for non-parametric data.

Numerical data between independent groups were compared using the Student's t-test or Mann-Whitney test. Dependent physiological parameters (HR, RR, and SAP) were analyzed using repeated measures ANOVA or the Friedman test, followed by paired post hoc comparisons to evaluate differences between assessment time points. Ordinal qualitative variables (body condition score and sedation score) were assessed using the Mann-Whitney test, while nominal qualitative variables (size, sex, incidence of hypercapnia, desaturation, hypotension, and myoclonus) were analyzed using the Chi-square test.

Results

A total of 24 dogs were included in the study, with 12 animals per group. The surgical procedures performed included orchiectomies (5), ovariohysterectomies (4), dental prophylaxis (7), simple nodulectomies (7), and third eyelid gland repositioning (1). There was no significant difference between groups regarding age, weight, sex, size, or the time between premedication and anesthetic induction. However, the sedation score was higher in the DEX group (Table 1).

Table 1. Characteristics of the dogs included in the study, sedation score, and time between premedication and induction according to the group (ACP – premedication with 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone; DEX – premedication with 2 µg/kg dexmedetomidine and 0.3 mg/kg methadone) (n = 12).

Characteristics	ACP	DEX	<i>p</i> -value
Age (years)	5.2 ± 2.9	5 ± 2.9	0.944
Weight (kg)	11.8 (5.2 – 16.9)	11.3 (5.4 – 18.3)	0.773
Sex (Male/Female)	5/7	5/7	1.000
Size (Small/Medium/Large)	5/6/1	6/5/1	0.913
Sedation score	6 (4.7 – 7)	12.5 (10.8 – 14.3)	< 0.001
Time between pre-medication and induction (minutes)	49.1 ± 7.8	46.5 ± 9.1	0.472

* The level of significance was set at $p < 0.05$.

The dose of propofol (mg/kg) required for anesthetic induction was higher in the ACP group (4.6 ± 1.3) compared to the DEX group (3.1 ± 1.0) ($p = 0.005$) (Figure 1). Additionally, the induction time (minutes) was longer in the ACP group ($4.5 [3 - 6.25]$) compared to the DEX group ($3 [2.5 - 3.5]$) ($p = 0.024$) (Figure 2).

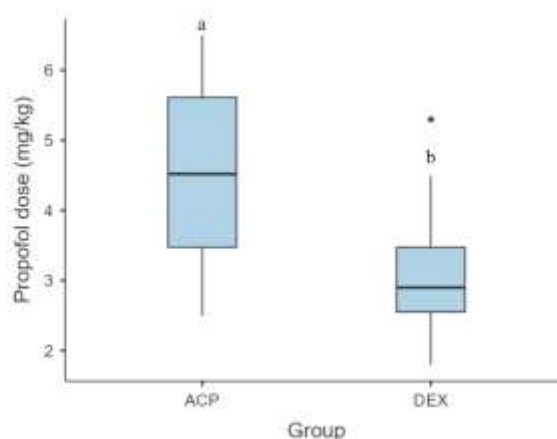


Figure 1 – Total dose of propofol for anesthetic induction in dogs that received premedication with 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone (ACP Group) or 2 µg/kg

dexmedetomidine and 0.3 mg/kg methadone (DEX Group) (n = 12). The boxes show the interquartile range, the whiskers show the minimum and maximum values, and the lines within the boxes represent the medians. Outliers are marked as points. Significance was set at $p < 0.05$. Different letters indicate statistical differences between the groups.

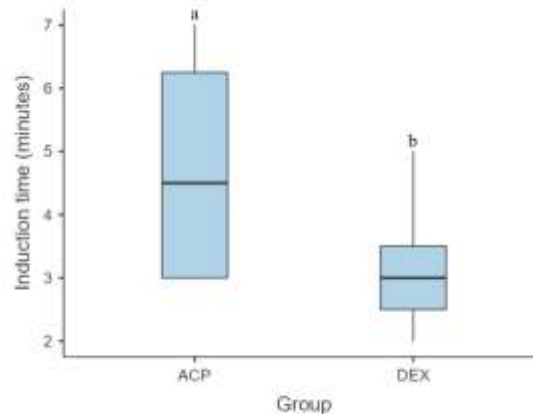


Figure 2 – Time (minutes) for anesthetic induction in dogs that received premedication with 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone (ACP Group) or 2 μ g/kg dexmedetomidine and 0.3 mg/kg methadone (DEX Group) (n = 12). The boxes show the interquartile range, the whiskers show the minimum and maximum values, and the lines within the boxes represent the medians. Outliers are marked as points. Significance was set at $p < 0.05$. Different letters indicate statistical differences between the groups.

During anesthetic induction, dogs in the ACP group had a higher incidence of myoclonus (6/12) compared to those in the DEX group (0/12) ($p = 0.005$). The myoclonus score during anesthetic induction is shown in Table 2.

Table 2. Myoclonus score during anesthetic induction in dogs included in the study according to the group (ACP – premedication with 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone; DEX – premedication with 2 µg/kg dexmedetomidine and 0.3 mg/kg methadone) (n = 12).

Myoclonus Score	Number of dogs per group	
	ACP	DEX
0	6	12
1	2	0
2	3	0
3	1	0

The data on cardiovascular and respiratory physiological variables are presented in Table 3. In the ACP group, HR decreased between the baseline and pre-induction periods ($p = 0.008$) and increased between the pre- and post-induction periods ($p = 0.011$), with no differences in the final period compared to the baseline. In the DEX group, there was also a decrease in HR between the baseline and pre-induction periods ($p < 0.001$) and an increase between the pre- and post-induction periods ($p = 0.014$). However, in the final period, HR remained lower than in the baseline ($p = 0.004$). There was no difference between the groups in HR during the baseline period, but in the pre- and post-induction periods, animals in the DEX group had lower HR compared to the ACP group ($p < 0.05$).

In both groups, there was a reduction in SAP between the baseline and pre-induction periods ($p < 0.05$), with no difference between the pre- and post-induction periods. No hypotension was recorded at any evaluation time, nor were there differences between the groups.

The ACP group showed a reduction in RR only between the pre- and post-induction periods ($p = 0.006$), while in the DEX group, there was a progressive decrease in RR between all three time points ($p < 0.01$). In the post-induction period, the RR of the DEX group was lower than that of the ACP group ($p = 0.04$). No animal experienced post-induction apnea. There was no

difference between the groups regarding SpO₂, and no animal experienced desaturation. However, the DEX group showed a higher EtCO₂ after anesthetic induction compared to the ACP group ($p = 0.001$), with a higher incidence of hypercapnia ($p < 0.001$) in the DEX group.

Table 3. Cardiovascular and respiratory variables presented as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) measured at baseline, pre-induction, and post-induction, according to the group (ACP – premedication with 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone; DEX – premedication with 2 μ g/kg dexmedetomidine and 0.3 mg/kg methadone) ($n = 12$).

Variable	Group	Evaluation moments		
		Baseline	Pre-induction	Post-induction
HR (bpm)	ACP	126 \pm 35.7 ^a	81.8 \pm 23.8 ^b	101 \pm 26.6 ^a
	DEX	115 \pm 23.1 ^a	61.1 \pm 28.0 ^b	78.3 \pm 22.0 ^c
<i>Group comparison</i>		$p = 0.390$	$p = 0.008$	$p = 0.036$
SAP (mmHg)	ACP	140 \pm 24.2 ^a	125 \pm 23.9 ^b	117 \pm 21.8 ^b
	DEX	130 (124 – 150) ^a	115 (110 – 134) ^b	120 (105 – 130) ^b
<i>Group comparison</i>		$p = 0.758$	$p = 0.952$	$p = 0.772$
RR (breaths/min)	ACP	111 (34.5 – 160) ^a	59 (51 – 160) ^a	25.5 (18.8 – 41.5) ^b
	DEX	56 (36 – 108) ^a	26 (17.5 – 125) ^b	17 (11 – 22.3) ^c
<i>Group comparison</i>		$p = 0.835$	$p = 0.086$	$p = 0.04$
SpO₂ (%)	ACP			96,7 \pm 2,5
	DEX			95,9 \pm 5,2
<i>Group comparison</i>				$p = 0,62$
EtCO₂ (mmHg)	ACP			37,1 \pm 6,8
	DEX			47,2 \pm 6,6
<i>Group comparison</i>				$p = 0,001$

* The level of significance was set at $p < 0.05$. Different letters indicate statistical differences

between the groups.

Discussion

In healthy dogs, premedication with dexmedetomidine or acepromazine in conservative doses combined with methadone did not cause a significant cardiopulmonary impact during propofol induction at a rate of 1 mg/kg/min. Dexmedetomidine demonstrates a higher sedation potential,

reduced propofol requirement, and provides a smoother induction; however, it also reduces heart rate more and induces greater respiratory depression, which may be relevant in clinically unstable animals.

The goal of pre-sedation before general anesthesia induction is to reduce stress, facilitate patient preparation, and transition to general anesthesia (Kramer et al., 2022). Moreover, sedative drugs reduce the requirement for propofol, which is beneficial in decreasing its dose-dependent adverse effects (Hamilton, 2024). However, it is important to consider that the drugs used in pre-anesthetic sedation also interfere with cardiopulmonary function (Kramer et al., 2022). Therefore, the choice of drugs and their doses should be strategic to meet the goals of premedication without increasing the physiological impact on the patient during anesthetic induction.

In our study, we opted to use sedative drugs in doses commonly used in our routine, which are at the lower limit of the dose range recommended in the literature (Creighton & Lamont, 2024). The same doses of acepromazine, dexmedetomidine, and methadone have also been cited by other authors as standard in their hospital practice (Petruccione et al., 2021). Despite the relatively low doses, the protocols were sufficient to allow the manipulation and performance of surgical preparation activities for all dogs without difficulty, proving to be applicable in clinical practice. The combination of an opioid with sedatives helps intensify sedation, enabling the effect of the sedatives even at low doses (Monteiro et al., 2008; Bigby et al., 2017a; Kramer et al., 2022). Therefore, it is likely that the effectiveness of the treatments used is associated with the concurrent use of methadone. It is important to note that no aggressive or difficult-to-handle animals were included in the study, as this could have led to different results and necessitated modifications to the sedation protocol.

Our study showed that dogs in the DEX group had a higher degree of sedation and required a lower dose of propofol for anesthetic induction. This is an expected result since the sedative effects of dexmedetomidine are more pronounced than those of acepromazine (Bell et al., 2011), and the propofol requirement can be influenced by the degree of sedation (Hammond & England, 1994; Di Franco et al., 2023). However, some studies did not identify the same influence of premedication drugs on the propofol dose (Bigby et al., 2017a; Kramer et al., 2022), although they performed anesthetic induction at a higher administration rate. In Bigby et al. (2017a), dogs were induced with propofol at a rate of 4 mg/kg/min, while Kramer et al. (2022) administered a bolus of 1 mg/kg every 10 seconds. It has been shown that the rate of propofol infusion influences the total induction dose (Bigby et al., 2017b; Walters et al., 2022), so the infusion rate factor may override the sedative effect on the induction dose. This is an important observation to consider in studies evaluating factors influencing anesthetic induction, and standardizing propofol administration remains a challenge in veterinary medicine, limiting the comparison of results.

Half of the dogs in the ACP group exhibited some degree of myoclonus during anesthetic induction, with two classified as mild, three as moderate, and one as severe, while none of the dogs in the DEX group showed any myoclonus. This is likely associated with the difference in sedation levels between the groups, as episodes of excitement during propofol administration may be exacerbated in less sedated animals (Davies, 1991). Petruccione et al. (2021) compared anesthetic induction in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine combined with methadone at the same doses used in our study but used a propofol infusion rate of 2–4 mg/kg/min for induction and did not observe differences in the occurrence of myoclonus. Similarly, in the study by Bigby et al. (2017a), no difference in myoclonus was found in dogs premedicated with acepromazine (0.05 mg/kg) or dexmedetomidine (5 µg/kg) combined with methadone (0.5 mg/kg), with induction done with propofol at 4 mg/kg/min. Therefore, we

believe that the slower rate of propofol administration used in our study may have contributed to the occurrence of myoclonus in the group with less sedation.

The induction rate used was based on the study by Walters et al. (2022), who demonstrated less apnea time and a lower propofol requirement when administering the drug at 1 mg/kg/min, considering it an ideal rate for anesthetic induction in dogs. These authors used dexmedetomidine and methadone as premedication, so they did not demonstrate the effect of this rate in dogs with a lower degree of sedation, as was the case with the ACP group. Thus, it is important to consider that when using this infusion rate in dogs with lower sedation levels, myoclonus is likely to occur, which can range from mild to severe and may compromise the quality of anesthetic induction.

We observed a reduction in HR in both groups at the pre-induction moment, resulting from the effect of the pre-anesthetic medication used, with greater intensity in the DEX group. This result is expected, as bradycardia is a common side effect of dexmedetomidine, which may occur due to a reflex response to increased vascular resistance, combined with a central effect (Martin-Flores et al., 2019; Petruccione et al., 2021). After acepromazine administration, HR may remain unchanged or exhibit variable responses, with a mild increase in frequency often occurring reflexively due to a reduction in blood pressure (Monteiro et al., 2008; Creighton & Lamont, 2024). The result seen in the ACP group animals may be associated with the concurrent use of methadone, which increases vagal tone in dogs, resulting in reduced HR (Monteiro et al., 2008; Maiante et al., 2009).

Dexmedetomidine and acepromazine have opposing mechanisms on vascular resistance (Petruccione et al., 2021), so it was expected that the DEX group would have higher blood pressure than the ACP group. However, this difference was not observed. At the pre-induction moment, where only the sedative effects of the drugs predominated, both groups showed a slight

reduction in arterial pressure, but still remained within physiological limits. This is likely associated with the use of conservative doses and the route of administration, as intramuscular injection avoids a rapid increase in the plasma concentration of the drugs.

The effect of α_2 -agonists on arterial pressure is characterized by an initial elevation due to increased vascular resistance, followed by a reduction due to persistent bradycardia (Creighton & Lamont, 2024). According to Sinclair (2003), the intensity of the vasoconstrictor effect depends on the dose and route of administration, with lower doses being associated with predominantly central effects, without pronounced stimulation of peripheral adrenergic receptors. Moreover, the hypertensive peak is more common when the drug is administered intravenously. Similarly to our results, other authors also did not show a significant increase in SAP in dogs premedicated with intramuscular dexmedetomidine at doses of 1 or 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Pinelas et al., 2014).

The reduction in arterial pressure resulting from acepromazine use is primarily mediated by α_1 -adrenergic receptor antagonism and is also dose-dependent (Creighton & Lamont, 2024). Monteiro et al. (2008) demonstrated that the use of a high dose of acepromazine (0.1 mg/kg) resulted in greater SAP reduction with incidences of hypotension compared to the combination of acepromazine (0.05 mg/kg) and methadone (0.5 mg/kg). These authors also observed that the combination of these drugs is more advantageous for sedation than using a higher dose of acepromazine alone. Rangel et al. (2020) also reported that there is no advantage in using doses greater than 0.025 mg/kg of acepromazine for sedation in dogs.

Hypotension resulting from reduced vascular resistance, associated with a variable HR response, are the main hemodynamic effects reported after anesthetic induction with propofol (Hamilton, 2024). HR can be increased to maintain cardiac output when the baroreflex response is intact, or reduced when this response is abolished (Mayer et al., 1993; Sato et al., 2005; Cattai

et al., 2018). In both groups, we observed an increase in HR and maintenance of blood pressure after anesthetic induction, which suggests that the cardiac baroreflex was preserved during propofol administration at a rate of 1 mg/kg/min, compensating for any potential vasodilatory effect. It is likely that the infusion rate was responsible for maintaining the cardiovascular response. However, it is important to highlight that even at a dose of 2 µg/kg, dexmedetomidine induced a significant reduction in HR, keeping this parameter below baseline. This result should be considered, as it may persist throughout the anesthetic maintenance period, potentially compromising cardiac output (Pinelas et al., 2014).

Dogs that received dexmedetomidine showed a decrease in RR between the baseline and pre-induction periods, which decreased further after anesthetic induction, maintaining a lower RR than the ACP group at this last moment. Additionally, it was also observed that the EtCO₂ concentration after induction was higher in the dogs that received dexmedetomidine. Nine dogs in the DEX group (75%) had a EtCO₂ > 45 mmHg (ranging from 46 to 56 mmHg), and only one dog in the ACP group (8%) had a EtCO₂ = 47 mmHg. Increased arterial CO₂ pressure can occur after the administration of anesthetics like propofol, while α₂-adrenergic agonists may interfere with the neuro-respiratory response to this increase, in addition to reducing respiratory rate (Lerche & Muir, 2004). On the other hand, acepromazine may reduce respiratory rate but does not cause significant changes in blood gases, as tidal volume is increased, maintaining stable respiratory function (Bigby et al., 2017a; Rangel et al., 2020; Creighton & Lamont, 2024).

Respiratory depression after anesthetic induction is a dose-dependent effect commonly described after the use of propofol (Hamilton, 2024). In this study, we found that dexmedetomidine was associated with post-induction hypoventilation, even though it reduced the propofol requirement, contributing a negative effect on respiratory function. Opioids also

have a depressive effect on the respiratory system by acting at different supraspinal sites, which can lead to increased CO₂ pressure (Simon & Lizarraga, 2024). The combination of an α 2-agonist with an opioid may intensify this effect (Sinclair, 2003; Pinelas et al., 2014). Thus, we emphasize the importance of strict monitoring of respiratory parameters in dogs receiving dexmedetomidine combined with an opioid, even at low doses. Moreover, caution should be exercised when using this protocol in animals with pre-existing ventilatory impairment.

This study has some limitations. More reliable cardiopulmonary measures, such as invasive blood pressure and blood gas analysis, were not performed, which could have provided more relevant information. However, since this was a clinical study conducted with healthy routine dogs, instrumentation and the cost of obtaining these measurements were not justifiable. Additionally, the dogs were not acclimatized, which resulted in the baseline data reflecting stress-related changes, which is common in a real-world situation. Despite this, we believe that the study's results are useful for guiding clinical practice, demonstrating the effects of drugs commonly used in routine care and providing guidance on what to expect from the drug combinations at the doses used.

Conclusion

The use of 2 μ g/kg dexmedetomidine combined with 0.3 mg/kg methadone as premedication results in a higher degree of sedation, reducing the propofol dose and the incidence of myoclonus during anesthetic induction with propofol at a rate of 1 mg/kg/min. However, it also has a greater impact on heart rate and respiratory parameters after induction when compared to the combination of 0.02 mg/kg acepromazine and 0.3 mg/kg methadone.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Federal University of Lavras, the Veterinary Clinic Complex of the Lavras University Center and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel.

Conflict of interest:

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This research did not receive specific funding.

Authors' contributions

G.P.S.: conceptualization, data collection and curation, formal analysis, methodology, writing-original draft; L.W.F.G.: Conceptualization, data curation, formal analysis; P.H.S.A.: Data collection and curation; J.A.C.: Data collection and curation; M.O.T.: conceptualization, methodology, writing-review and editing; M.F.: conceptualization, methodology, writing-review and editing, supervision, project administration.

Data availability

The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

References

Bell, A.M., Auckburally, A., Pawson, P., Scott, E.M., Flaherty, D. 2011. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 15-23, doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x

Bigby, S.E., Beths, T., Bauquier, S., Carter, J.E. 2017a. Post-Induction Apnoea in Dogs Premedicated with Acepromazine or Dexmedetomidine and Anaesthetised with Alfaxalone or Propofol. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 1007-1015, doi: 10.1016/j.vaa.2016.10.004

Bigby, S.E., Beths, T., Bauquier, S., Carter, J.E. 2017b. Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 1267-1275, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2017.03.005>

Cattai, A., Bizzotto, R., Cagnardi, P., Di Cesare, F., Franci, P. 2019. A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 46, 568-578, <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.009>

Cattai, A., Rabozzi, R., Ferasin, H., Isola, M., Franci, P. 2018. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Veterinary Research* 14:282, <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1608-8>

Creighton C.M., Lamont L.A. 2024. Sedatives and Tranquilizers. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones (6st edn)*, Eds. Lamont, L., Grimm, K., Robertson, S., Love, L., Schroeder, C. John Wiley & Sons, pp. 333-354

Davies, C. 1991. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 18 (1), 48 – 51, doi: [10.1111/j.1467-2995.1991.tb00014.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1991.tb00014.x)

Di Franco, C., Evangelista, F., Briganti, A. 2023. Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. *Front Vet Sci.* Jun 5;10:1135124. doi: 10.3389/fvets.2023.1135124.

Grint, N.J., Burford, J., Dugdale, A.H. 2009. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *J Small Anim Pract.* 50: 62–6. doi: [10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x)

Hamilton, S.M. 2024. Injectable Anesthetics. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones (6st edn)*, Eds. Lamont, L., Grimm, K., Robertson, S., Love, L., Schroeder, C. John Wiley & Sons, pp 462-481

Hammond, R.A., England, G.C.W. 1994. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia.* Volume 21 (1), 24-28, DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1994.tb00478.x>

Kramer, B.M., Hector, R.C., Rezende, M.L., Hess, A.M., Mama, K.R. 2022. Sedative and cardiopulmonary effects of intramuscular combinations of hydromorphone, acepromazine, dexmedetomidine, and glycopyrrolate followed by intravenous propofol and inhalant isoflurane anesthesia in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 18;83(10), doi: 10.2460/ajvr.22.06.0098.

Laflamme, D. 1997. Developmental and validation of a body condition score system for dogs. [Canine Practice](#) 22, No. 4, 10-15.

Lerche, P., Muir, W.W. 2004. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65, 720–724, <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.720>

- Maiante, A.A., Teixeira-Neto, F.J., Beier, S.L., Corrente, J.E., Pedroso, C.E.B.P. 2009. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32(4): 317–328, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.01042.x>
- Martin-Flores, M., Mostowy, M.M., Pittman, E., Sakai, D.M., Mohammed, H.O., Gleed, R.D., Campoy, L. 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.* 15;255(2):193-199, doi: 10.2460/javma.255.2.193.
- Mayer, N., Legat, K., Weinstabl, C., Zimpfer, M. 1993. Effects of propofol on the function of normal, collateral-dependent, and ischemic myocardium. *Anesth Analg.* 76(1), 33-9, doi: 10.1213/00000539-199301000-00006
- Monteiro, E.R., Rodrigues Junior, A., Assis, H.M.Q., Campagnol, D., Quitzan, J.G. 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, doi: [10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x)
- Pereira, C. H. R. e Lerche, P. 2024. Dogs and Cats. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones (6st edn)*, Eds. Lamont, L., Grimm, K., Robertson, S., Love, L., Schroeder, C. John Wiley & Sons, pp 1157- 1165.
- Petrucione, I., Murison, P. J., Flaherty, D., Auckburally, A. 2021. Comparison between dexmedetomidine and acepromazine in combination with methadone for premedication in brachycephalic dogs undergoing surgery for brachycephalic obstructive airway syndrome. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 48, 305 – 313. Doi: 10.1016/j.vaa.2020.09.008

Pinelas, R., Alibhai, H. IK., Mathis, A., Lozano, A. J., Brodbelt, D. C. 2014. Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone – a clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41, 378–385. Doi: 10.1111/vaa.12121

Raillard, M., Love, E.J., Murison, P.J. 2018. Effect of pre dosing versus slow administration of propofol on the dose required for anaesthetic induction and on physiologic variables in healthy dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 45(4), 414-422, doi: 10.1016/j.vaa.2018.02.004.

Rangel, J. P.P., Monteiro, E. R., Bitti, F. S., Junior, J. S. N., Campagnol, D. 2020. Hemodynamic, respiratory and sedative effects of progressively increasing doses of acepromazine in conscious dogs. *Vet Anaesth Analg.* Jul;47(4):447-453. doi: 10.1016/j.vaa.2020.02.007

Sahinovic, M. M., Struys, M. M. R. F. e Absalom, A. R. 2018. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet* 57:1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>

Sato, M., Tanaka, M., Umehara, S., Nishikawa, T. 2005. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *British Journal of Anaesthesia* 94 (5): 577–81, doi:10.1093/bja/aei092

Simon, B. T. e Lizarraga, I. 2024. Opioids. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones (6st edn)*, Eds. Lamont, L., Grimm, K., Robertson, S., Love, L., Schroeder, C. John Wiley & Sons, pp 355- 397.

Sinclair, M. D. 2003. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* Volume 44(11):885-97.

Walters, K., Lehnus, K., Liu, N-C., Bigby, S. E. 2022. Determining an optimum propofol infusion rate for induction of anaesthesia in healthy dogs: a randomized clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49, <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.07.006>

REFERÊNCIAS

- AARNES, T. K. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 84, n. 4, p. 1–5, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.10.0184>.
- AGUILERA, R. *et al.* Dose and cardiopulmonary effects of propofol alone or with midazolam for induction of anesthesia in critically ill dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 4, p. 472–480, 2020. DOI: 10.1016/j.vaa.2020.03.006.
- ALVES, R. C. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine (2 µg·kg⁻¹) in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1362826>.
- AMENGUAL, M. *et al.* An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 115–123, 2012. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2012.00747.x
- ARTRU, A. A.; SHAPIRA, Y.; BOWDLE, T. A. Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 4, n. 2, p. 99–109, 1992.
- BIGBY, S. E. *et al.* Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 1010–1014, 2017b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.03.005>.
- BIGBY, S. E. *et al.* Post-induction apnoea in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine and anaesthetised with alfaxalone or propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 1015–1023, 2017a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.10.004>.
- BITTI, F. S. Efeito sedativo e cardiorrespiratório de três diferentes doses de metadona em associação à acepromazina em cães. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Vila Velha, Vila Velha, ES, 2015.
- BOVERI, S. *et al.* The effect of body condition on propofol requirement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 449–454, 2013. DOI: 10.1111/vaa.12034.
- BUFALARI, A. *et al.* The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, butorphanol and acepromazine-butorphanol. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 45, n. 4, p. 129–134, 1997. DOI: 10.1080/00480169.1997.36012
- CANFRÁN, S. *et al.* Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. **The Veterinary Journal**, v. 210, p. 56–60, 2016. DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.01.015
- CARDOSO, C. G. *et al.* Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 6, p. 636–643, 2014. DOI: 10.1111/vaa.12172 [AVMA Journals+6SciELO Brasil+6SciELO Brasil+6](#)
- CAROLLO, D. S.; NOSSAMAN, B. D.; RAMADHYANI, U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 21, p. 457–461, 2008.

- CATTAI, A. *et al.* A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, p. 568–578, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.009>
- CATTAI, A. *et al.* Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. **BMC Veterinary Research**, v. 14, art. 282, 2018. DOI: 10.1186/s12917-018-1608-8
- CATTAI, A. *et al.* The incidence of spontaneous movements (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 93–98, 2015.
- CHEN, T. L. *et al.* Effects of propofol on functional activities of hepatic and extrahepatic conjugation enzyme systems. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, n. 6, p. 771–776, jun. 2000. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013592
- CHOI, G. J. *et al.* Comparison of bolus versus continuous infusion of propofol for procedural sedation: a meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, 2017. DOI: 10.1080/03007995.2017.1370419
- COMASSETO, F. *et al.* Comparison of bolus versus continuous infusion of propofol for procedural sedation: a meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, 2017. DOI: 10.1080/03007995.2017.1370419
- CORTÍNEZ, V. What is the ke₀ and what does it tell me about propofol? **Anaesthesia**, v. 69, p. 399–419, 2014.
- COVEY-CRUMP, G. L.; MURISON, P. J. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 6, p. 463–472, 2008. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2008.00408.x.
- CREIGHTON, C. M.; LAMONT, L. A. Sedatives and tranquilizers. In: LAMONT, L.; GRIMM, K.; ROBERTSON, S.; LOVE, L.; SCHROEDER, C. (ed.). **Veterinary anaesthesia and analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2024. cap. 22, p. 333–354.
- DAVIES, J. F. *et al.* Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 18, 1991.
- DEHUISSER, V. *et al.* Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, p. 421–428, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.02.008>
- DENT, B. T. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 10, p. 969–975, 2019. DOI: 10.2460/ajvr.80.10.969
- DERENDORF, H.; GARRETT, E. R. High-performance liquid chromatographic assay of methadone, phencyclidine, and metabolites by postcolumn ion-pair extraction and on-line fluorescent detection of the counterion with applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 72, p. 630–635, 1983.
- DEVITO, F. C. *et al.* Comparative study of anaesthesia induction in obese dogs using propofol dosages based on lean body weight or total body weight. **Veterinary and Animal Science**, v. 10, p. 100131, 2020. DOI: 10.1016/j.vas.2020.100131.

DEWEY, E. *et al.* The metabolism of promazine and acetylpromazine in the horse. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 9, 1981.

DI FRANCO, C.; EVANGELISTA, F.; BRIGANTI, A. Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, 05, 2023. DOI: 10.3389/fvets.2023.1135124

DYSON, D.; PETTIFER, G. Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 61, p. 241–245, 1997.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (org.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 11.

GAROFALO, N. A. *et al.* Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. **The Veterinary Journal**, v. 194, p. 398–404, 2012. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.07.020

GEEL, J.R. The effect of premedication on the induction dose of propofol in dogs and cats. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 62, n. 3, p. 118–123, 1991.

GIOVANNITTI, J. A. Jr; THOMS, S. M.; CRAWFORD, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. **Anesthesia Progress**, v. 62, p. 313–319, 2015.

GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J. *et al.* Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol–desflurane anaesthesia in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, p. 157–163, 2006.

GROSS, M. E. Tranquilizers, α_2 -adrenergic agonists, and related agents. In: ADAMS, H. R. (Ed.). **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 8. ed. Ames, IA, USA: Iowa State University Press, 2001. p. 299–342.

GRUEN, M. E. *et al.* AAHA pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 58, n. 2, p. 55–76, 2022. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-7122

HAMILTON, S. M. Injectable anesthetics. In: LAMONT, L.; GRIMM, K.; ROBERTSON, S.; LOVE, L.; SCHROEDER, C. (ed.). **Veterinary anesthesia and analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2024. cap. 27, p. 462–488.

HAMPTON, L. A. *et al.* The effect of age on the induction dose of propofol for general anesthesia in dogs. **PLoS One**, v. 18, n. 7, e0288088, 3 jul. 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0288088

HASHEM, A.; KIETZMANN, M.; SCHERKL, R. The pharmacokinetics and bioavailability of acepromazine in the plasma of dogs. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v. 99, p. 396, 1992.

HAY-KRAUS, B. L. *et al.* Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. **Xenobiotica**, v. 30, n. 6, p. 575–588, 2000.

HICKEY, R. W. Propofol-induced seizure-like phenomena. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 29, n. 4, p. 447–449, 2005.

INGVAST-LARSSON, C. *et al.* Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 48–56, 2010.

KAZAMA, T. *et al.* Investigation of Effective Anesthesia Induction Doses Using a Wide Range of Infusion Rates with Undiluted and Diluted Propofol. **Anesthesiology**, v. 92, p. 1017–1028, 2000. DOI: 10.1097/00000542-200004000-00019

KOJIMA, K. *et al.* Effects of medetomidine-midazolam, acepromazine-butorphanol, and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 12, p. 1671–1679, 2002. DOI: 10.2460/ajvr.2002.63.1671.

KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Opioid Analgesic Drugs. In: RIVIÈRE, J. E.; PAPICH, M. G. (Ed.). **Veterinary Pharmacology & Therapeutics**. 10. ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, 2018. p. 281–323.

KUUSELA, H. *et al.* Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, julho 2001.

LAMATTINA, J. C.; GOLAN, D. E. Farmacocinética. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. (ed.). **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ª edição, Editora Guanabara Koogan, 2009.

LANG, S. M.; EGLIN, R. M.; HENRY, A. C. Acetylpromazine administration: its effect on canine haematology. **Veterinary Record**, v. 105, p. 397–398, 1979.

LERCHE, J.; MUIR, W. W. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 6, junho 2004.

LI, X. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 12, p. 1917–1927, 2016.

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

MARTINEZ-TABOADA, F.; LEECE, E. A. Comparison of propofol with ketofol, a propofol-ketamine admixture, for induction of anaesthesia in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 6, p. 575–582, 2014. DOI: 10.1111/vaa.12171.

MASSONE, F. Anestésicos injetáveis. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 159-164.

MATOT, I. *et al.* Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. **Anesthesiology**, v. 78, n. 6, p. 1157–1165, 1993.

MENEGHETTI, T. M. *et al.* Electrocardiographic evaluation and degree of sedation with three doses of methadone in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 97–104, 2014.

MONTEIRO, E. R. *et al.* Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 25–33, 2009.

- MONTEIRO, F. C. *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, p. 519–527, 2008.
- MURISON, P. Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p. 71–74, 2001.
- MUSK, G. C. *et al.* Target-controlled infusion of propofol in dogs – evaluation of four targets for induction of anaesthesia. **Veterinary Record**, v. 157, p. 766–770, 2005.
- OLIVEIRA, A. *et al.* Hemodynamic assessment via echocardiography during propofol anesthetic induction in healthy dogs. **Veterinary Medicine International**, vol. 2024, art. ID 5541917, 5 p., 2024. DOI: [10.1155/2024/5541917](https://doi.org/10.1155/2024/5541917)
- ORSER, B. A. *et al.* Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. **British Journal of Pharmacology**, v. 116, n. 2, p. 1761–1768, 1995.
- PASCOE, P. J. A question of time. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, p. 401–404, 2018. DOI: [10.1016/j.vaa.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.05.004)
- PEREIRA, C. H. R.; LERCHE, P. Dogs and cats. In: LAMONT, L.; GRIMM, K.; ROBERTSON, S.; LOVE, L.; SCHROEDER, C. (ed.). **Veterinary anaesthesia and analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2024. cap. 59, p. 1157–1165.
- POSNER, L. P. Injectable anesthetic agents. In: RIVIERE, J. EDMOND; PAPICH, MARK G. (eds.). **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc., 2018. p. 247–280.
- RANGEL, J. P. P. *et al.* Hemodynamic, respiratory and sedative effects of progressively increasing doses of acepromazine in conscious dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.02.007>
- RASZPLEWICZ, J. *et al.* Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 6, p. 584–589, 2013. DOI: [10.1111/vaa.12072](https://doi.org/10.1111/vaa.12072).
- REID, J.; NOLAN, A. Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, p. 501–505, 1993.
- SAHINOVIC, M. M.; STRUYS, M. M. R. F.; ABSALOM, A. R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, p. 1539–1558, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
- SANO, T. *et al.* Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their compatibility in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, n. 10, p. 1141–1143, 2003. DOI: [10.1292/jvms.65.1141](https://doi.org/10.1292/jvms.65.1141).
- SATO, M.; TANAKA, M.; UMEHARA, S.; NISHIKAWA, T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, n. 5, p. 577–581, 2005. DOI: [10.1093/bja/aei092](https://doi.org/10.1093/bja/aei092)

SIMON, B. T.; LIZARRAGA, I. Opioids. In: LAMONT, L.; GRIMM, K.; ROBERTSON, S.; LOVE, L.; SCHROEDER, C. (ed.). **Veterinary anesthesia and analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2024. cap. 33, p. 355–397.

SIMÓN-POLO, E.; *et al.* El gasto cardíaco y la farmacología de los anestésicos generales: una revisión narrativa. **Colombian Journal of Anesthesiology**, 2022.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 885–897, 2003.

SMITH, C. K. *et al.* Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, p. 1287–1295, 2017.

SOUZA, G. P. *et al.* Anesthetic induction with propofol via continuous infusion or bolus in healthy dogs: a randomized clinical trial. **Ciência Rural**, [S.l.], no prelo. 2025a.

SOUZA, G. P. *et al.* Effect of acepromazine or dexmedetomidine associated with methadone on anesthetic induction with propofol at a rate of 1 mg/kg/min in healthy dogs: a randomized clinical trial. **Open Veterinary Journal**, [S.l.], no prelo. 2025b.

STEFFEN, F.; GRASMUECK, S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 11, p. 496–499, 2000.

UPTON, R. N.; LUDBROOK, G. L. A model of the kinetics and dynamics of induction of anaesthesia in sheep: variable estimation for thiopental and comparison with propofol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 82, n. 6, p. 890–899, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/82.6.890>

VEROLI, P. *et al.* Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 68, n. 2, p. 183–186, 1992.

WALDER, B.; TRAMER, M. R.; SEECK, M. Seizure-like phenomena and propofol, a systematic review. **Neurology**, v. 58, p. 1327–1332, 2002.

WALTERS, K. *et al.* Determining an optimum propofol infusion rate for induction of anaesthesia in healthy dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, p. 243–250, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.07.006>

WANG, H. C. *et al.* Effect of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 57, p. 8–15, 2016. DOI: 10.1111/vru.12305

WATNEY, G. C.; PABLO, L. S. Dosagem efetiva mediana de propofol para indução de anestesia em cães. **Sou J Vet Res**, v. 53, n. 12, p. 2320–2322, dez. 1992.

WHITTEM, T.; *et al.* General pharmacology of anesthetic and analgesic drugs. In: LAMONT, L.; *et al.* (Ed.). **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Sixth Edition of Lumb and Jones**. 6. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2024. cap. 19, p. 283–313.

WHITWAM, J. G.; GALLETLY, D. C.; MA, D.; CHAKRABARTI, M. K. The effects of propofol on heart rate, arterial pressure and A-delta and C somatosympathetic reflexes in anaesthetized dogs. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 17, p. 57–63, 2000.

ZORAN, D. L.; RIEDESEL, D. H.; DYER, D. C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 5, p. 755–760, 1993.