

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS REALEZA – PR
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE, BEM-ESTAR E PRODUÇÃO
ANIMAL SUSTENTÁVEL
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

NADINE AREND

TRAZODONA ORAL COMO ADJUVANTE NA ANESTESIA INTRAVENOSA
TOTAL EM CÃES

REALEZA
2025

NADINE AREND

**TRAZODONA ORAL COMO ADJUVANTE NA ANESTESIA INTRAVENOSA
TOTAL EM CÃES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Bem-estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gabrielle Coelho Freitas

REALEZA

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Arend, Nadine

TRAZODONA ORAL COMO ADJUVANTE NA ANESTESIA
INTRAVENOSA TOTAL EM CÃES / Nadine Arend. -- 2025.
50 f.:il.

Orientadora: Prof^a Dr^a Gabrielle Coelho Freitas

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde,
Bem-Estar e Produção Animal Sustentável Na Fronteira
Sul, Realeza,PR, 2025.

1. Anestesiologia Veterinária. 2. Clínica Médica de
Pequenos Animais. 3. Farmacologia Veterinária. I.
Freitas, Gabrielle Coelho, orient. II. Universidade
Federal da Fronteira Sul. III. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

NADINE AREND

**TRAZODONA ORAL COMO ADJUVANTE NA ANESTESIA INTRAVENOSA
TOTAL EM CÃES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Bem-estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 16/06/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Gabrielle Coelho Freitas – UFSM

Orientadora

Prof.^a Dr.^a Beatriz Perez Floriano – UFSM

Prof.^a Dr.^a Vanessa Sasso Padilha – UFSC

Dedico este trabalho a minha Vovó Olívia e ao meu Tio Jonas, que sempre me incentivaram desde o início dessa jornada, partiram durante ela, e hoje me acompanham lá do céu.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a Jesus, a todos os meus santos e anjos, mentores espirituais, guias, ao Universo e à Mãe Natureza. Vocês são, eternamente, minha fonte inesgotável de força.

Agradeço, acima de qualquer outro ser humano, aos meus pais, Gilmar e Silvana, que me deram a dádiva da vida e sempre estiveram ao meu lado, oferecendo apoio, encorajamento e amor incondicional.

Sou grata à minha família, em especial à minha tia Mane (Sandra), que nunca mediu esforços para me auxiliar, apoiar e amar; à minha vó Lorena, por cada oração, aconchego e palavra de esperança; ao meu irmão Nikolas, por apoiar minhas escolhas; e à tia Taina e ao Thomas, por tanto carinho e encorajamento, mesmo à distância. Toda a minha gratidão à minha pequena sobrinha Clara, por ser fonte de renovação e cura, especialmente nesta etapa, com seu amor puro que transformou minha vida.

Agradeço também à minha cachorrinha Tequila, inspiração e razão desta pesquisa, e aos meus gatos Fumaça e Jasmine, criaturas absurdamente amáveis. O amor de cada um deles impulsiona ainda mais minha dedicação à medicina veterinária.

Minha eterna gratidão aos meus anjos do céu, vovó Olivia e tio Jonas, que ainda presentes na terra apoiaram o início desta jornada, mas agora seguem me iluminando lá de cima, todos os dias.

Eu amo imensamente cada um de vocês!

À minha orientadora, Prof^a Gabrielle, agradeço por aceitar o desafio de me orientar, por acreditar em mim e por contribuir de forma tão significativa para o meu crescimento profissional e pessoal. Obrigada por tanto!

À Prof^a Tatiana, por me dar a oportunidade de estar onde estou, por me encorajar e ajudar sempre que precisei.

À minha banca, especialmente à Prof^a Beatriz, por sua valiosa participação e dedicação inspiradora, e à Prof^a Vanessa, por suas contribuições atentas. Minha gratidão, em especial, à Prof^a Patrícia, pelo direcionamento constante, e ao Prof. Gentil, ambos acompanham minha trajetória desde a graduação, com apoio e orientação.

Aos colegas, minha gratidão especial ao Ângelo Menin, cujo apoio generoso no início do mestrado tornou este sonho possível, e à Cristiane, por toda sua disposição e ensinamentos.

Agradeço imensamente à minha equipe de pesquisa: Lucas, João, Filipe e Júlia, e em especial à Francini, Andressa e Lisiane. Obrigada pela parceria e dedicação ao longo do caminho, entre equipes e com todos os animais.

Às minhas amigas e base de apoio, minha gratidão à Pollyana, amiga de longa data que me incentivou a embarcar nesta jornada, e à Carla, com quem construí uma parceria recente, repleta de afeto. Obrigada por nossas trocas profissionais e vivências da vida adulta juntas.

À minha colega de casa que se tornou amiga, Letícia, e às “nossas” meninas — Amêndoa e Lua —, com vocês uma simples casa virou um lar, cheio de amor, cumplicidade e acolhimento durante todos os desafios deste mestrado. Agradeço de coração à “mamis” Tânia e à Rafa, que me acolheram com carinho e cuidado durante essa jornada, oferecendo o colo de mãe e o aconchego de uma família, mesmo longe da minha.

Às parceiras que encontrei nesta vivência, unidas por propósitos e neurônios em comum — Glenda, Karla, Emely, Andrielle e Carollina —, obrigada por tudo.

Às amigas de longa data — Isabela, Ana Célia, Flávia, Ana Luiza, Marina, Ana Carolina e Fernanda —, obrigada por estarem presentes mesmo distantes, sempre apoiando meus sonhos e trazendo paz ao meu caos quando mais precisei. E aos amigos e parceiros de profissão, Christian e Paloma, sou grata por todas as trocas e pela amizade que levo comigo para sempre.

Por fim, e como base fundamental, agradeço a cada tutor e a cada cão participante do meu projeto. Conhecer cada história me lembrou da beleza e da importância da medicina veterinária, mesmo diante de tantos desafios.

Agradeço imensamente à UFFS, à UFSM e à CAPES, bem como a todos os seus servidores, pelo ensino de qualidade, pela estrutura e pelo suporte. É uma imensa honra carregar no currículo instituições tão renomadas.

A cada pessoa mencionada aqui — e àquelas que, de alguma forma, fizeram parte desta caminhada e acreditaram em mim — deixo a minha eterna gratidão.

Muito obrigada!

“A compaixão pelos animais está intimamente ligada à bondade de caráter, e pode ser seguramente afirmado que quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem” (SCHOPENHAUER, 2005).

RESUMO

A anestesia intravenosa total (AIT) é amplamente utilizada na medicina veterinária por proporcionar recuperação mais tranquila e menor impacto sobre parâmetros fisiológicos em comparação à anestesia inalatória. O propofol é o principal fármaco empregado nessa técnica, embora seu uso possa levar a efeitos adversos dose-dependentes. Para mitigar esses efeitos, é comum a associação com adjuvantes. A trazodona, um antidepressivo atípico com propriedades ansiolíticas, tem ganhado destaque no manejo de cães em situações de estresse, mas sua aplicação como adjuvante anestésico ainda é pouco explorada. São escassos os estudos sobre sua interação com agentes anestésicos, especialmente no contexto da AIT. Este estudo avaliou os efeitos da trazodona como adjuvante na AIT com propofol em cães submetidos à orquiectomia eletiva. Dezoito cães foram alocados aleatoriamente em dois grupos: placebo (GP) ou trazodona (GT), recebendo 12 mg/kg por via oral. Os parâmetros fisiológicos, escore de sedação, exames laboratoriais, eletrocardiografia, tempo de recuperação e efeitos adversos foram avaliados em diferentes tempos durante o estudo. Após pré-medicação com metadona (0,3 mg/kg), os cães foram submetidos ao procedimento cirúrgico sob anestesia intravenosa total (AIT) com propofol. A dose de indução foi menor no grupo tratado com trazodona (4,0 mg/kg) em comparação ao placebo (5,5 mg/kg), enquanto a taxa de infusão e os tempos de recuperação não diferiram entre os grupos. A trazodona foi bem tolerada, com mínimos efeitos adversos clínicos. As pontuações da escala de sedação foram semelhantes entre os grupos, mas os escores foram ligeiramente maiores no GT no período pré-anestésico, sugerindo possível efeito tranquilizante progressivo. Parâmetros cardiovasculares, respiratórios, eletrocardiográficos e laboratoriais permaneceram estáveis em ambos os grupos, com alterações isoladas sem impacto clínico. No GT, observaram-se parâmetros urinários compatíveis com melhora hemodinâmica, sem evidência de toxicidade hepática ou renal. Conclui-se que a trazodona oral na dose de 12 mg/kg se mostrou segura como adjuvante na AIT com propofol, promovendo redução na dose de indução anestésica e favorecendo maior estabilidade clínica no período perioperatório, sendo uma alternativa promissora em protocolos anestésicos para cães.

Palavras-chave: Ansiedade; Estresse; Propofol; Sedação; Tranquilização.

ABSTRACT

Total intravenous anesthesia (TIVA) is widely used in veterinary medicine due to its ability to promote smoother recoveries and exert less impact on physiological parameters compared to inhalational anesthesia. Propofol is the primary agent used in this technique, although its dose-dependent adverse effects are a concern. To mitigate these effects, it is common to combine propofol with adjuvant drugs. Trazodone, an atypical antidepressant with anxiolytic properties, has gained attention in the management of canine stress-related conditions; however, its application as an anesthetic adjuvant remains underexplored. Few studies have investigated its interaction with anesthetic agents, particularly in the context of TIVA. This study evaluated the effects of trazodone as an adjuvant to propofol-based TIVA in dogs undergoing elective orchiectomy. Eighteen dogs were randomly assigned to two groups: placebo (GP) or trazodone (GT), receiving 12 mg/kg orally. Physiological parameters, sedation scores, laboratory tests, electrocardiography, recovery times, and adverse effects were assessed at various time points throughout the study. Following premedication with methadone (0.3 mg/kg), dogs underwent elective orchiectomy under TIVA with propofol. The induction dose of propofol was lower in the trazodone group (4.0 mg/kg) compared to the placebo group (5.5 mg/kg), while the infusion rate and recovery times were similar between groups. Trazodone was well tolerated, with minimal clinical adverse effects. Sedation scores increased in both groups, with slightly higher scores in the GT during the pre-anesthetic period, suggesting a possible progressive tranquilizing effect. Cardiovascular, respiratory, electrocardiographic, and laboratory parameters remained stable in both groups, with isolated changes showing no clinical relevance. In the GT, urinary findings were consistent with improved hemodynamics, without evidence of hepatic or renal toxicity. It is concluded that oral trazodone at 12 mg/kg is safe as an adjuvant in propofol-based TIVA, reducing the required induction dose and promoting greater clinical stability during the perioperative period, making it a promising option in anesthetic protocols for dogs.

Keywords: Anxiety; Stress; Propofol; Sedation; Tranquilization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da linha do tempo do delineamento experimental, incluindo a administração da trazodona, indução e manutenção anestésica, procedimento cirúrgico e os pontos de avaliação dos cães ao longo do estudo25

Figura 2: Dose de propofol (mg/kg) utilizada para indução anestésica de cães submetidos à orquiectomia eletiva e medicados com placebo (GP) ou tratados com trazodona (GT). Valores expressos em mediana (mínimo–máximo). O GT apresentou menor dose em comparação ao GP segundo teste de Mann–Whitney ($p = 0,0293$).
.....32

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Média \pm desvio padrão (dados paramétricos) ou mediana (mínimo – máximo) (dados não paramétricos) das variáveis fisiológicas e pontuações de sedação monitorados em 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).27
- Tabela 2** - Média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) das variáveis hematológicas de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).28
- Tabela 3** - Média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) da glicemia e variáveis bioquímicas de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).29
- Tabela 4** - Mediana (mínimo – máximo) (dados não paramétricos) das variáveis da urinálise de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).30
- Tabela 5** - Média \pm desvio padrão (dados paramétricos) ou mediana (mínimo – máximo) (dados não paramétricos) das variáveis do eletrocardiograma de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT	Anestesia Intravenosa Total
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
HVU	Hospital Veterinário Universitário
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH)
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
Kg	Quilograma
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
Min	Minuto
MPA	Medicação Pré-Anestésica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SARI	Antagonista e Inibidor da Recaptação de Serotonina
SERT	Transportador de Serotonina
T°	Temperatura
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
UFMS	Universidade Federal de Santa Maria

LISTA DE SÍMBOLOS

α Alfa
 μg Micrograma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3	MATERIAL E MÉTODOS	20
3.1	LOCAL.....	20
3.2	ANIMAIS.....	20
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
3.5	TRIAGEM	20
3.6	JEJUM E ALOJAMENTO.....	21
3.7	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	21
3.8	PROTOCOLO ANESTÉSICO	22
3.9	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	23
3.10	RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA.....	24
3.11	PÓS-OPERATÓRIO	24
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
4	RESULTADOS	26
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – Escala abreviada de Sedação	49

1 INTRODUÇÃO

A anestesia intravenosa total (AIT) é amplamente utilizada nas medicinas humana e veterinária. A técnica é uma alternativa à anestesia inalatória e possui diversas vantagens relatadas, como recuperação mais tranquila, menor depressão de parâmetros cardiovasculares e respiratórios (Trebien *et al.*, 2022), além de não ocasionar poluição do centro cirúrgico (Andreoni e Hughes, 2009). O propofol é um fármaco amplamente empregado na indução e manutenção da AIT, entretanto, seus efeitos adversos são dose-dependentes. Para mitigar esses efeitos indesejáveis, recomenda-se a combinação com outros medicamentos no protocolo anestésico, visando a redução da dose de propofol necessária. Os opioides, agonistas α -2 adrenérgicos e anestésicos dissociativos são frequentemente utilizados como auxiliares nessa associação (Grimm *et al.*, 2015).

No âmbito dos fármacos auxiliares, existe uma variedade de adjuvantes que não são incorporados rotineiramente nos protocolos convencionais. Segundo Pang (2024), eles proporcionam um benefício além dos oferecidos pelos medicamentos usados com maior frequência no manejo anestésico de pequenos animais, e podem ser analgésicos ou não. Em meio a esses adjuvantes anestésicos, encontra-se a trazodona (Stahl, 2009), cujos efeitos vêm sendo estudados na prática veterinária.

A trazodona é um derivado da triazolopiridina, sendo um antidepressivo atípico com propriedades ansiolíticas (Haria, Fitton e McTavish, 1994), utilizada em humanos e recentemente em animais (Chea e Giorgi, 2017). Por possuir ações farmacológicas dose-dependentes (Stahl, 2009), também pode ser indicada para insônia, quadros de dores neuropáticas específicas, distúrbios eréteis em homens, entre outros (Cantarelli e Marcolin, 2006). Em cães e gatos esse fármaco apresenta ampla variação de doses, e atua predominantemente como antagonista nos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, além de agir no transportador de serotonina (SERT). Também possui efeitos antagonistas nos receptores de histamina (H_{1A}) e nos receptores α -1 adrenérgicos (Stahl, 2009). Pode ser administrada pelas vias intravenosa ou oral, sendo a última uma vantagem que se destaca para o uso em animais (Pang, 2024).

Em virtude de sua ação terapêutica multifacetada, a trazodona tem se mostrado útil em diversas aplicações dentro da medicina veterinária. Sua possibilidade de administração oral a torna uma opção terapêutica significativa e

conveniente para a sedação de cães. Além disso, o uso da trazodona em pacientes com distúrbios comportamentais tem aumentado, assim como sua prescrição para redução de estresse, promovendo maior bem-estar aos animais e proporcionando um manejo mais seguro para os profissionais (Gruen *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2017; Pang, 2024). No entanto, os autores relatam que apesar de seu uso crescente, ainda há uma escassez de informações clínicas detalhadas sobre sua eficácia, segurança e interações com fármacos anestésicos, especialmente quando utilizada como adjuvante, o que reforça a necessidade de compreender seu emprego em associação de protocolos medicamentosos.

Este estudo foi conduzido para avaliar os efeitos da administração oral de trazodona em cães submetidos à anestesia para orquiectomia eletiva, com ênfase na sua influência sobre a dose de indução e manutenção anestésica com propofol. Além disso, parâmetros fisiológicos, alterações hematológicas e bioquímicas também foram avaliados a fim de fornecer dados mais precisos sobre a aplicabilidade clínica da trazodona. Os resultados obtidos visam contribuir para o aprimoramento do entendimento quanto à segurança e ao bem-estar animal durante procedimentos anestésico-cirúrgicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Desde o século XIX, a AIT tem sido amplamente estudada, com seus benefícios sendo gradualmente destacados ao longo do tempo. Em 1975, *Savege et al.* relataram a crescente preocupação com os efeitos nocivos dos anestésicos inalatórios, tanto para os profissionais de saúde quanto para o meio ambiente, devido à emissão de gases e vapores desses agentes. Eles também identificaram a ineficiência dos métodos utilizados para minimizar esses impactos negativos.

Os efeitos adversos dos anestésicos inalatórios, como arritmias, depressão miocárdica e toxicidade renal, juntamente com a exposição repetida, eram amplamente relatados e motivaram a busca por alternativas intravenosas. Contudo, limitações da anestesia inalatória ainda persistem, incluindo custos elevados, menor praticidade, efeitos cardiovasculares adversos mais pronunciados e atenuação insuficiente da resposta adrenérgica, resultando em aumento das catecolaminas circulantes (Sear, 1991; De Oliveira, De Moraes e Oleskovicz, 2007).

Com o objetivo de superar limitações, novos métodos anestésicos foram propostos, e a técnica de AIT foi então relatada por *Savege et al.* (1975). Os autores observaram que a utilização de agentes intravenosos proporcionava estabilidade cardiovascular e uma recuperação satisfatória para os pacientes. *Pontes et al.* (2023), ainda relataram a redução de efeitos adversos gastrointestinais no período pós-operatório, facilidade na titulação dos fármacos, indução e recuperação anestésica rápidas, estabilidade do plano anestésico e melhora da autorregulação cerebral, especialmente em pacientes neurológicos. *Zheng et al.* (2018), acrescentaram os benefícios imunológicos da AIT com propofol, especialmente em pacientes com quadros cancerígenos.

O propofol estabeleceu-se como agente hipnótico de eleição em infusões contínuas, mas, devido à necessidade de analgesia eficaz, passou a ser associado a opioides (Fantoni e Mastrocinque, 2002). Com a evolução da AIT, passaram-se a utilizar combinações mais amplas de fármacos, para além dos analgésicos, visando maior eficácia anestésica (*Bajwa et al.*, 2023). Os autores afirmam que o uso de adjuvantes anestésicos durante a AIT tem aumentado nos protocolos, com o objetivo de minimizar complicações intra e pós-operatórias, além de culminar em melhores resultados hemodinâmicos quando associados ao propofol.

A adição de fármacos adjuvantes à anestesia tem se mostrado eficaz para otimizar os efeitos anestésicos, superar limitações dos fármacos individuais e proporcionar uma anestesia mais balanceada e completa. Além disso, essa abordagem também pode reduzir o requerimento de propofol, minimizando seus efeitos adversos (Sanches, 2020). Em medicina veterinária, de acordo com Pang (2024), os fármacos adjuvantes podem ser divididos em convencionais e não convencionais, sendo fundamentais para dar suporte à anestesia. A utilização desses fármacos na prática clínica depende da robustez das evidências científicas que comprovem sua eficácia e segurança.

Dentro dos adjuvantes não analgésicos, um fármaco que tem se destacado recentemente é a trazodona (Pang, 2024). Esse fármaco, considerado multimodal, apresenta uma gama de mecanismos de ação dependendo da dose administrada. Em doses baixas, a trazodona atua como antagonista dos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁ (histamina) e α -1 adrenérgicos (moderado), o que contribui para seus efeitos ansiolíticos e sedativos. Também age como agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A} em doses mais altas, inibindo de maneira moderada o transportador de serotonina (SERT), sendo, portanto, classificada como um fármaco antagonista e inibidor da recaptação de serotonina (SARI) (Fagiolini *et al.*, 2023; Stahl, 2009). Esse perfil de ação permite à trazodona modular diferentes efeitos terapêuticos, conforme a dose administrada.

Em vista disso, o uso da trazodona em medicina veterinária tem se expandido de maneira significativa, especialmente no manejo de distúrbios comportamentais em cães e gatos. A trazodona tem sido utilizada no tratamento de condições como ansiedade, fobias, manejo do estresse de transporte (Stevens *et al.*, 2016), e como ansiolítico profilático em consultas veterinárias (Kim *et al.*, 2022). Ela também tem se mostrado eficaz no manejo do estresse de hospitalização (Gilbert-Gregory *et al.*, 2016) e na modulação da dor na recuperação pós-operatória (Gruen *et al.*, 2014). Além disso, a trazodona tem sido indicada como opção de sedação em pequenos animais quando há necessidade de intervenção médica, com uma ampla variação nas doses utilizadas (Shafford, 2016). Estudos como os de Orlando *et al.* (2015) e Tucker *et al.* (2023), investigaram sua aplicação específica na sedação de felinos e demonstraram resultados satisfatórios.

Quando considerada como adjuvante na anestesia de cães, Hoffman *et al.* (2018) observaram que a administração de trazodona como pré-medicação

possibilitou uma redução na concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano. De maneira semelhante e mais recentemente, Aiello *et al.* (2025) corroboraram esses achados, mostrando que a combinação de trazodona e gabapentina também resultou em uma diminuição da CAM do isoflurano, sem causar alterações hemodinâmicas significativas. No entanto, Murphy *et al.* (2017) não encontraram diferenças significativas na dose de indução de propofol entre cães tratados com trazodona e acepromazina durante a anestesia para cirurgia ortopédica, além de que, observaram também a ausência de mudanças nas variáveis cardiovasculares quando esses fármacos foram administrados isoladamente.

Li *et al.* (2020) relataram que pacientes humanos com níveis mais altos de ansiedade pré-anestésica necessitaram de doses maiores de propofol para a indução da anestesia. Esse achado é corroborado por Margis *et al.* (2003), que associaram a ansiedade a um aumento nas respostas fisiológicas de estresse. Partindo dessa premissa, em animais, estudos como o de Cambeiro-Camarero, Fernández-Martín e González-Cantalapiedra (2025) mostraram que a administração de trazodona em cadelas antes da ovariectomia reduziu o estresse pré-operatório, permitindo que os animais necessitassem de doses menores de propofol para a indução anestésica.

Além disso, Walters, Gittel e Brearley (2022) observaram que a administração prévia de trazodona a cães submetidos a tratamento com radioterapia também contribuiu para a redução da dose de propofol necessária para indução anestésica, reforçando o potencial quando associada em protocolos anestésicos.

O uso oral da trazodona a torna uma opção conveniente como adjuvante, considerando o diferencial de sua possibilidade de administração, e especialmente para pacientes com distúrbios comportamentais. No entanto, apesar de seu uso crescente, há uma carência de informações detalhadas quanto à eficácia clínica e à segurança da trazodona quando empregada em protocolos anestésicos veterinários, principalmente no que diz respeito às suas interações com outros fármacos anestésicos (Murphy *et al.*, 2017).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAL

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), e foi conduzida após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) – UFSM sob processo nº 9336181124, e anuência dos tutores dos animais.

3.2 ANIMAIS

Foram utilizados 18 cães machos, sem distinção de raça, idade de 1 a 10 anos, pesando entre 5 e 35 kg, não castrados, permissivos à manipulação, escolhidos aleatoriamente, de acordo com a disponibilidade dos tutores.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes foram submetidos à triagem e considerados aptos para inclusão na pesquisa e realização da orquiectomia eletiva, com base nos critérios de peso corporal, anamnese e exame físico sem alterações significativas, além de resultados de exames laboratoriais e eletrocardiograma (ECG) dentro dos parâmetros de normalidade.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os animais que recebiam terapia medicamentosa contínua, demonstraram agressividade durante a manipulação, ou apresentaram alterações na avaliação e nos exames de triagem solicitados.

3.5 TRIAGEM

Na triagem, foram selecionados os animais para participação do estudo, e realizada a primeira avaliação dos pacientes, que correspondeu ao primeiro momento (Basal). Além da pesagem, os animais foram submetidos ao exame físico e avaliação de parâmetros fisiológicos basais, incluindo aferição de frequência cardíaca (FC) utilizando estetoscópio e contabilizando a ausculta em 60 segundos, pressão arterial sistólica (PAS) por meio de esfigmomanometria com Doppler vascular portátil (DV

610V, MedMega, São Paulo – Brasil), frequência respiratória (FR) através da contagem de movimentos respiratórios a cada 60 segundos, e aferição da temperatura corporal (T°) utilizando termômetro digital inserido na via retal do paciente. Os exames laboratoriais incluíram hemograma, dosagem de ureia, creatinina, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), FA (fosfatase alcalina), glicemia e urinálise. Para a realização dos mesmos foram coletados 5 mL de sangue via punção da veia jugular. Destes, 2 mL foram armazenados em tubo com anticoagulante e os outros 3 mL em tubo com ativador de coágulo, para as dosagens séricas. A glicemia foi avaliada com glicosímetro (GTECH FREE 1, Accumed, Rio de Janeiro – Brasil) instantaneamente por meio de uma gota de sangue obtida da coleta pela venopunção e depositada em tira de glicose compatível com o aparelho. A urinálise foi realizada por meio de 10 mL de urina coletada pelo método de cateterismo, sendo o tamanho da sonda uretral variável conforme o porte do animal. Também foi realizado exame eletrocardiográfico através do aparelho eletrocardiógrafo (TEB ECGPC VET – 2008, Nº 08284608, São Paulo - Brasil) associado ao software (ECGPC VET – Versão 6.2 rev. 3). A avaliação do nível de sedação dos cães foi conduzida por meio da Escala Abreviada para Avaliação de Sedação em Cães (Anexo A).

3.6 JEJUM E ALOJAMENTO

Foi orientado aos tutores jejum alimentar de 8 horas e jejum hídrico de 1 hora no dia do procedimento cirúrgico. Nesse dia, os animais selecionados foram alojados no HVU em gaiolas individuais, em ambiente com baixo estímulo sonoro e visual, e aclimatados com ar condicionado devido a o estudo ter sido conduzido em estação climática com temperaturas elevadas. O jejum alimentar foi mantido durante as avaliações, com monitoramento contínuo do bem-estar, sem sinais de desconforto clínico.

3.7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O estudo foi conduzido sempre pela mesma equipe treinada, e os integrantes realizaram sempre as mesmas funções. Os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos, por meio da ferramenta online *Random.org* (<https://www.random.org>), com o objetivo de assegurar a distribuição imparcial dos animais e garantir a validade

metodológica do estudo. O tempo entre a triagem e o procedimento cirúrgico foi de 5 dias para todos os animais. O GT foi formado pelos animais que receberam administração via oral de trazodona na dose de 12 mg/kg, 2 horas e 15 minutos antes da medicação pré-anestésica (MPA) para a orquiectomia eletiva. Após o fornecimento do fármaco, os mesmos foram avaliados 30 e 60 minutos (C30 e C60) sequencialmente, incluindo aferição de parâmetros fisiológicos, efeitos adversos e escala de sedação. Já o grupo GC referente ao grupo controle, recebeu placebo (composto amido) pela via oral em tempo equivalente, e passaram pelas mesmas avaliações que o GT. Cápsulas de trazodona e de placebo foram previamente manipuladas para todos os cães, com características físicas padronizadas. A administração da cápsula correspondente a cada grupo foi realizada exclusivamente no período estabelecido, sempre por uma única pessoa responsável, garantindo o estudo cego. As cápsulas de trazodona foram remanipuladas a partir de comprimidos comerciais (Cloridrato de Trazodona, 50mg, EEMS, São Paulo – Brasil) em diferentes concentrações, contendo a dose específica de 12 mg/kg conforme o peso de cada cão, garantindo precisão na dosagem. No grupo placebo, cápsulas idênticas contendo apenas o excipiente foram fornecidas ao mesmo no momento determinado. Após 90 minutos da administração da trazodona ou placebo (C90), foi realizada a avaliação sequencial, e adicionalmente foi feita a coleta de sangue e urina para exames laboratoriais, dosagem de glicemia e eletrocardiografia num segundo momento conforme realizado inicialmente na triagem. Durante todas as avaliações, os animais foram avaliados quanto à ocorrência de possíveis efeitos adversos decorrentes da administração das cápsulas, considerando-se: ataxia, diarreia, esforço para vomitar, excitação, hipersalivação, náusea, taquipneia e vômito. Eventos adversos não listados previamente também foram registrados, caso observados durante o período experimental.

3.8 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Após 2 horas e 15 minutos da administração da trazodona ou placebo, os animais receberam medicação pré-anestésica com metadona (0,3 mg/kg) via intramuscular (IM) e, 15 minutos depois desta, foi realizada a tricotomia das regiões necessárias para a orquiectomia e acesso venoso, seguida do encaminhamento dos pacientes ao bloco cirúrgico. Foi realizado o acesso da veia cefálica por meio de

punção com cateter intravenoso (IV) de tamanho compatível ao paciente e mantida fluidoterapia com solução de Ringer com lactato na velocidade de 5 mL/kg/hora. Nesse momento, os cães receberam como terapia auxiliar ampicilina sódica (20 mg/kg via IV), meloxicam (0,2 mg/kg via subcutânea) e dipirona sódica (25 mg/kg via IV). A indução anestésica dos animais ocorria 2 horas e 50 minutos após administração da trazodona ou placebo e foi realizada com propofol (Propovan, 10 mg/mL, Cristália, São Paulo – Brasil) pela via intravenosa na dose de 1 mg/kg a cada 10 segundos, até que ocorresse o relaxamento do tônus mandibular que permitisse a intubação orotraqueal. A dose total de propofol necessária para indução anestésica foi registrada. Após intubados, os animais eram posicionados em decúbito dorsal, recebendo O₂ (oxigênio) a 100% em ventilação espontânea e mantidos em anestesia intravenosa total com propofol, utilizando bomba de infusão de seringa (SDA403, SDAMed, São Paulo – Brasil) na velocidade de 0,4 mg/kg/minuto pela via intravenosa (Hughes e Nolan, 1999). O ajuste da dose de infusão de propofol era realizado de modo que os cães permanecessem no plano anestésico adequado, caracterizado pela ausência dos reflexos lateral e medial da pálpebra, rotação do bulbo do olho e relaxamento mandibular. Para isso, a taxa de infusão de propofol foi aumentada ou reduzida em 0,1 mg/kg/minuto sempre que necessário. A taxa de infusão de propofol necessária para manter os animais nesse plano era registrada e todas foram contabilizadas posteriormente. Também foi realizado bloqueio intratesticular com lidocaína (Xylestesin, 20 mg/mL, Cristália, São Paulo – Brasil) (0,05 mL/kg) em cada um dos testículos. Durante a anestesia, foram mensurados a cada 5 minutos, por meio de monitor multiparamétrico (DL410, Delta Life, SP – BR), FC e ritmo cardíaco, FR, SpO₂ (saturação periférica de oxihemoglobina), e temperatura esofágica (T°). A PAS continuou sendo monitorada por meio do Doppler. No caso de elevação simultânea acima de 20% dos valores basais, de dois dos parâmetros listados acima, os animais recebiam fentanil (1 µg/kg via IV).

3.9 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Vinte minutos após a indução anestésica e antissepsia prévia do paciente, o procedimento cirúrgico foi iniciado por um cirurgião experiente na técnica de orquiectomia pré-escrotal, com execução padronizada no tempo de 40 minutos. Após o bloqueio intratesticular, foi realizada novamente a antissepsia cirúrgica. Com o

animal posicionado em decúbito dorsal e em plano anestésico adequado (T0), foram posicionados os campos cirúrgicos e feita a incisão de pele na região pré-escrotal (T1), seguida pela exposição e exteriorização do testículo direito, pinçamento do cordão espermático, ligadura, ressecção e remoção do testículo, num período de 10 minutos (T2). Do mesmo modo, foi realizada a técnica no testículo esquerdo (T3) e, posteriormente, síntese do tecido subcutâneo com polidioxanona e dermorrafia com mononáilon, finalizando o ato cirúrgico e a administração da infusão de propofol (T4).

3.10 RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA

Após a conclusão da intervenção cirúrgica e finalização da AIT, foi observado e registrado o tempo decorrido até a extubação (EXT), bem como o tempo necessário para o cão atingir a posição de decúbito esternal e a posição quadrupedal (tempo para estação). Além disso, continuou-se a monitoração para identificar a presença de efeitos adversos ou manifestações incomuns durante o período de recuperação. Simultaneamente, os parâmetros fisiológicos dos animais, assim como o nível de sedação, mantiveram-se sendo avaliados de forma sistemática novamente.

3.11 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Durante o período pós-operatório, as avaliações dos parâmetros fisiológicos, do nível de sedação e a observação de possíveis efeitos adversos ou manifestações incomuns continuaram em intervalos de 30, 60 e 90 minutos após o término do procedimento cirúrgico. Essas avaliações garantiram a monitoração adequada da recuperação dos animais, e permitiram a identificação de qualquer complicação ou resposta inesperada ao protocolo anestésico e cirúrgico. Cem minutos após o término do procedimento cirúrgico, foram realizadas a coleta de sangue e urina, a mensuração da glicemia e a eletrocardiografia, correspondendo ao terceiro e último momento de avaliação (P90), além da observação e registro em caso de efeitos adversos. Durante o período de recuperação anestésica, caso fossem constatadas pelo avaliador alterações comportamentais ou fisiológicas compatíveis com dor, era realizada a administração de analgesia adicional com metadona na dose de 0,3 mg/kg via IM. Com a conclusão das avaliações, a alta hospitalar foi realizada conforme o estado mental do paciente, acompanhada das medicações necessárias para o tratamento domiciliar, que incluía meloxicam (0,1 mg/kg via oral, uma vez ao dia, durante 3 dias)

e dipirona sódica (25 mg/kg via oral, três vezes ao dia, durante dois dias), além do uso de colar elizabetano durante o período de 10 dias para remoção dos pontos cirúrgicos.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos foram submetidos inicialmente ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Dados paramétricos são apresentados na forma de média \pm desvio padrão e foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas seguida de teste de Tukey. Dados não paramétricos são apresentados na forma de mediana (mínimo–máximo) e foram analisados por meio de teste de Kruskal-Wallis (grupos) e Friedman (momentos) seguido de teste de Dunn. A dose e a taxa de manutenção do propofol foram comparadas por meio de teste t não pareado ou teste de Mann-Whitney. Efeitos adicionais observados e anotados em função do número de animais foram submetidos a teste exato de Fisher a fim de verificar possível relação com cada grupo. Os tempos para eventos da recuperação anestésica foram comparados entre os grupos por meio de teste t não pareado. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software comercial GraphPad Prism (GraphPad Prism 9.3.0, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA) e as diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

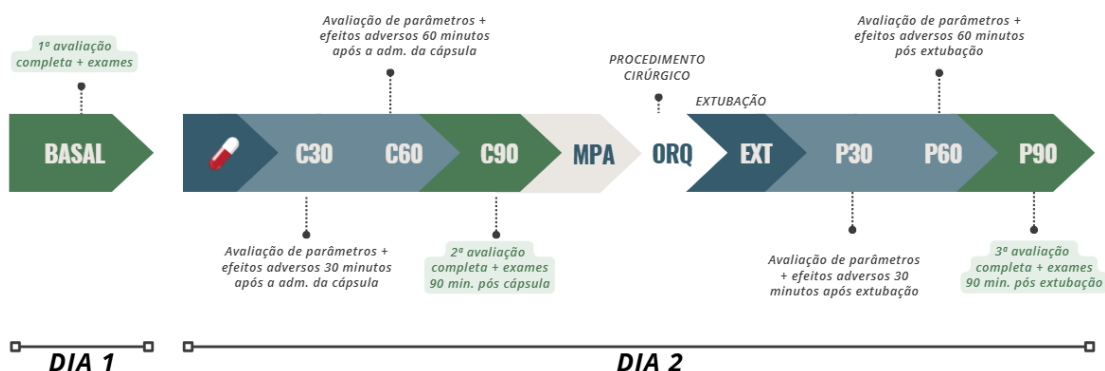


Figura 1: Representação esquemática da linha do tempo do delineamento experimental, incluindo a administração da trazodona, indução e manutenção anestésica, procedimento cirúrgico e os pontos de avaliação dos cães ao longo do estudo

4 RESULTADOS

Dezoito cães adultos e saudáveis foram incluídos no estudo. Em cada um dos dois grupos experimentais foram incluídos nove animais, que apresentaram média \pm desvio padrão de peso igual a $17,5 \pm 6,0$ kg no GP e $15,4 \pm 6,1$ kg no GT. A idade média \pm desvio padrão foi de $3,1 \pm 1,8$ anos no GP e de $3,2 \pm 2,8$ anos no GT, mostrando homogeneidade entre os grupos.

Considerando os parâmetros fisiológicos de FC, FR, PAS, T⁰ e as pontuações de sedação, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Apenas diferenças entre momentos dentro de um mesmo grupo foram identificadas (Tabela 1). A FC sofreu redução progressiva no GP e GT. Durante o período anestésico, observou-se redução da FR e da PAS em ambos os grupos. As pontuações de sedação atingiram os valores máximos durante o momento intraoperatório, com redução progressiva nos momentos subsequentes à medida que os animais se recuperavam da anestesia.

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão (dados paramétricos) ou mediana (mínimo – máximo) (dados não paramétricos) das variáveis fisiológicas e pontuações de sedação monitorados em 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).

Variável	Grupo	Momento												
		Basal	C30	C60	C90	T0	T1	T2	T3	T4	EXT	P30	P60	P90
FC (bpm)	GP	113 \pm 18 ^{ab}	123 \pm 21 ^a	106 \pm 15 ^{abc}	111 \pm 12 ^{abc}	101 \pm 22 ^{abc}	102 \pm 21 ^{abc}	107 \pm 20 ^{abc}	107 \pm 16 ^{abc}	109 \pm 22 ^{abc}	104 \pm 22 ^{abc}	84 \pm 10 ^c	85 \pm 12 ^{bc}	86 \pm 20 ^b
	GT	109 \pm 19 ^{ab}	112 \pm 36 ^{ab}	127 \pm 37 ^a	108 \pm 31 ^{ab}	81 \pm 15 ^{ab}	84 \pm 16 ^{ab}	89 \pm 22 ^{ab}	94 \pm 16 ^{ab}	94 \pm 9 ^{ab}	93 \pm 22 ^{ab}	94 \pm 24 ^{ab}	91 \pm 13 ^{ab}	77 \pm 21 ^b
f (mpm)	GP	28 (20-160) ^a	36 (24-200) ^{ab}	60 (28-126) ^{ab}	52 (18-120) ^{abc}	11 (6-25) ^{ab}	8 (4-20) ^b	9 (2-15) ^b	14 (5-25) ^c	12 (7-25) ^c	32 (23-132) ^b	24 (16-132) ^a	36 (16-134) ^{ab}	40 (20-230) ^{ab}
	GT	40 (20-200) ^a	52 (28-152) ^a	48 (28-60) ^a	48 (27-80) ^a	9 (6-19) ^b	10 (3-15) ^b	10 (7-17) ^b	11 (4-20) ^b	12 (4-20) ^b	38 (10-180) ^{ab}	28 (10-180) ^{ab}	24 (10-210) ^{ab}	24 (16-160) ^{ab}
PAS (mmHg)	GP	188 \pm 55 ^{abc}	177 \pm 33 ^{ab}	183 \pm 43 ^{abc}	213 \pm 31 ^a	120 \pm 17 ^c	118 \pm 19 ^c	123 \pm 25 ^{bc}	130 \pm 29 ^{bc}	138 \pm 30 ^{bc}	132 \pm 33 ^{bc}	156 \pm 47 ^{ab}	153 \pm 33 ^{bc}	165 \pm 40 ^{ab}
	GT	179 \pm 47 ^{ab}	168 \pm 48 ^{abc}	196 \pm 31 ^a	174 \pm 27 ^a	101 \pm 28 ^c	99 \pm 21 ^c	111 \pm 28 ^c	114 \pm 22 ^c	116 \pm 21 ^{bc}	144 \pm 24 ^{bc}	131 \pm 28 ^{bc}	134 \pm 22 ^{bc}	143 \pm 28 ^{bc}
Temperatura retal (°C)	GP	38,7 \pm 0,3 ^a	38,4 \pm 0,4 ^a	38,3 \pm 0,5 ^a	38,4 \pm 0,4 ^a	37,7 \pm 0,8 ^{ab}	37,5 \pm 0,7 ^a	37,3 \pm 0,7 ^b	37,2 \pm 0,6 ^c	37,0 \pm 0,6 ^b	36,9 \pm 0,6 ^{bc}	36,8 \pm 0,5 ^c	36,8 \pm 0,3 ^{bc}	37,0 \pm 0,4 ^{bc}
	GT	38,7 \pm 0,4 ^a	38,4 \pm 0,3 ^a	38,3 \pm 0,3 ^a	38,5 \pm 0,4 ^a	37,8 \pm 0,7 ^{ab}	37,8 \pm 0,7 ^{ab}	37,6 \pm 0,8 ^{ab}	37,4 \pm 0,9 ^{ab}	37,3 \pm 1,0 ^{ab}	37,1 \pm 1,1 ^{ab}	37,1 \pm 1,1 ^{ab}	37,0 \pm 0,9 ^b	37,4 \pm 0,6 ^b
Pontuação de sedação	GP	1 (0-2) ^b	2 (0-4) ^b	2 (0-4) ^b	3 (0-4) ^b	12 (12-12) ^a	12 (12-12) ^a	12 (12-12) ^a	12 (12-12) ^a	12 (12-12) ^a	12 (7-12) ^a	8 (5-12) ^a	7 (1-8) ^a	5 (0-6) ^b
	GT	0 (0-2) ^c	2 (0-4) ^c	3 (0-5) ^{bc}	4 (2-5) ^{bc}	12 (12-12) ^a	12 (12-12) ^a	12 (12-12) ^a	12 (11-12) ^a	12 (11-12) ^a	11 (6-12) ^b	9 (5-12) ^{abc}	6 (4-9) ^{abc}	5 (4-8) ^{abc}

Grupos não diferem segundo análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis. Letras diferentes nas linhas representam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo segundo teste de Tukey ou teste de Dunn ($p < 0,05$). Basal = animais acordados antes da administração dos protocolos; C30, C60 e C90 = 30, 60 e 90 minutos respectivamente após administração das cápsulas do placebo ou trazodona; T0 a T4 = momentos intraoperatórios durante orquiectomia eletiva; EXT = momento da extubação; P30, P60 e P90 = 30, 60 e 90 minutos após a extubação; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; f = frequência respiratória; mpm = movimentos por minuto; PAS = pressão arterial sistólica; mmHg = milímetros de mercúrio; °C = grau celsius.

Os exames laboratoriais foram avaliados em três momentos distintos. Os grupos não diferiram nas variáveis hematológicas, bioquímicas e urinárias segundo análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis. Diferenças estatisticamente significativas foram observadas apenas entre os momentos, dentro de um mesmo grupo, segundo teste de Tukey ou teste de Dunn ($p < 0,05$). No hemograma, houve redução da hemoglobina tanto no GP quanto no GT. O hematócrito também diminuiu em ambos os grupos, porém a redução foi estatisticamente significativa apenas no grupo tratado com trazodona, que também apresentou queda significativa nas contagens de hemácias e leucócitos do mesmo modo (Tabela 2).

Tabela 2 - Média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) das variáveis hematológicas de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos ($n = 9$) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).

Variável	Grupo	Momento		
		Basal	C90	P90
Hemácias (milhões/mm ³)	GP	6,5 \pm 1,0	6,3 \pm 1,0	6,0 \pm 0,8
	GT	6,7 \pm 0,6 ^a	5,7 \pm 0,5 ^b	5,4 \pm 0,4 ^b
Hemoglobina (g/dL)	GP	14,4 \pm 1,6 ^a	13,8 \pm 2,0 ^{ab}	13,0 \pm 2,0 ^b
	GT	14,9 \pm 1,6 ^a	12,7 \pm 1,5 ^b	11,9 \pm 1,1 ^b
Hematócrito (%)	GP	44 \pm 5	43 \pm 6	41 \pm 5
	GT	46 \pm 4 ^a	40 \pm 4 ^b	37 \pm 3 ^b
Plaquetas/mm ³	GP	207667 \pm 44390	224778 \pm 88377	215000 \pm 44240
	GT	229333 \pm 49995	230000 \pm 67188	230111 \pm 59480
Proteína plasmática total (g/dL)	GP	7,0 \pm 1,1	7,2 \pm 1,4	6,9 \pm 0,9
	GT	7,0 \pm 0,9	6,5 \pm 0,4	6,3 \pm 0,3
Leucócitos totais/mm ³	GP	10.600 (6.800-25.500)	10.900 (8.000-25.600)	10.100 (8.100-23.300)
	GT	10.500 (8.000-13.600) ^a	10.100 (6.800-11.800) ^{ab}	9.300 (7.100-11.300) ^b

Grupos não diferem segundo análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis. Letras diferentes nas linhas representam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo segundo teste de Tukey ou teste de Dunn ($p < 0,05$). Basal = animais acordados antes dos tratamentos; C90 = 90 minutos após administração da cápsula de placebo ou de trazodona, antes da cirurgia; P90 = 90 minutos após a extubação.

No perfil bioquímico, glicose e AST variaram de forma semelhante entre os grupos, havendo diferença significativa apenas entre os momentos dentro de um mesmo grupo, enquanto ureia e creatinina apresentaram redução exclusivamente no grupo tratado com trazodona (Tabela 3).

Tabela 3 - Média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) da glicemia e variáveis bioquímicas de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).

Variável	Grupo	Momento		
		Basal	C90	P90
Glicemia (mg/dL)	GP	97,1 \pm 10,6 ^a	93,7 \pm 11,6 ^{ab}	101,6 \pm 13,8 ^b
	GT	101,3 \pm 8,8	104,0 \pm 7,2	100,8 \pm 5,9
Alanina transaminase (U/L)	GP	41,6 (24,6-71,5)	37,6 (26,6-89,3)	36,3 (24,3-90,2)
	GT	39,7 (31,3-81,7)	37,8 (24,3-95,8)	39,6 (25,2-90,6)
Fosfatase alcalina (U/L)	GP	45,3 \pm 14,4	37,0 \pm 13,2	36,1 \pm 10,3
	GT	33,0 \pm 12,7	33,3 \pm 16,5	29,2 \pm 11,9
Aspartato transaminase (U/L)	GP	39,5 \pm 8,6 ^b	40,0 \pm 6,5 ^b	52,3 \pm 9,2 ^a
	GT	37,1 \pm 6,7 ^b	35,5 \pm 5,0 ^b	51,8 \pm 13,6 ^a
Ureia (mg/dL)	GP	34,4 \pm 7,3	39,8 \pm 5,6	36,2 \pm 5,1
	GT	45,7 \pm 11,6 ^a	37,0 \pm 10,5 ^b	33,3 \pm 7,4 ^b
Creatinina (mg/dL)	GP	1,05 \pm 0,12	0,95 \pm 0,23	0,94 \pm 0,22
	GT	1,03 \pm 0,11 ^a	0,95 \pm 0,07 ^b	0,82 \pm 0,23 ^b

Grupos não diferem segundo análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis. Letras diferentes nas linhas representam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo segundo teste de Tukey ou teste de Dunn ($p < 0,05$). Basal = animais acordados antes dos tratamentos; C90 = 90 minutos após administração da cápsula de placebo ou de trazodona, antes da cirurgia; P90 = 90 minutos após a extubação.

Nas análises urinárias, foi possível observar o aumento da densidade urinária ao longo do tempo dos animais do GP, e estabilidade nos animais do GT. Entretanto, o pH urinário apresentou redução progressiva no grupo trazodona, não diferindo nos animais que receberam placebo (Tabela 4).

Tabela 4 - Mediana (mínimo – máximo) (dados não paramétricos) das variáveis da urinálise de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).

Variável	Grupo	Momentos		
		Basal	C90	P90
Densidade urinária (g/L)	GP	1.042 (1.022-1.064) ^b	1.060 (1.030-1.068) ^{ab}	1.072 (1.018-1.086) ^a
	GT	1.056 (1.050-1.076)	1.064 (1.010-1.072)	1.050 (1.008-1.096)
pH da urina	GP	7,0 (6,0-8,0)	6,5 (6,5-7,0)	6,5 (6,0-7,0)
	GT	7,0 (6,5-7,0) ^a	6,5 (6,0-7,0) ^{ab}	6,0 (6,0-7,0) ^b
Proteínas nº de cruces)	GP	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (0-1)
	GT	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Cilindros (nº de cruces)	GP	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)
	GT	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)

Grupos não diferem segundo análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis. Letras diferentes nas linhas representam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo segundo teste de Tukey ou teste de Dunn ($p < 0,05$). Basal = animais acordados antes dos tratamentos; C90 = 90 minutos após administração da cápsula de placebo ou de trazodona, antes da cirurgia; P90 = 90 minutos após a extubação.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos nas variáveis eletrocardiográficas avaliadas ($p > 0,05$), embora alterações ao longo do tempo tenham sido detectadas dentro de alguns grupos. No GP, o intervalo PR foi significativamente maior em P90 em relação ao basal ($p < 0,05$), não havendo variação significativa desse parâmetro no GT. Um animal do GP apresentou intervalo PR superior a 130 ms em todos os momentos, sendo classificado com bloqueio atrioventricular de primeiro grau, mas permaneceu na análise por ausência de sinais clínicos e outras alterações eletrocardiográficas. O intervalo QT aumentou significativamente ao longo do tempo em ambos os grupos. No GP, os momentos C90 e P90 apresentaram valores superiores ao basal ($p < 0,05$), sem diferença entre si. No GT, houve aumento progressivo do QT, com diferença significativa entre os três momentos ($p < 0,05$), sendo que apenas em P90 os valores ultrapassaram o limite de normalidade. O QTc mostrou tendência de elevação, especialmente no GT, sem significância estatística. As demais variáveis eletrocardiográficas permaneceram inalteradas entre grupos e momentos ($p > 0,05$).

Tabela 5 - Média \pm desvio padrão (dados paramétricos) ou mediana (mínimo – máximo) (dados não paramétricos) das variáveis do eletrocardiograma de 18 cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n = 9) de administração pré-anestésica de placebo (GP) ou de trazodona (GT).

Variável	Grupo	Momentos		
		Basal	C90	P90
P (ms)	GP	52 \pm 9	54 \pm 10	55 \pm 7
	GT	51 \pm 11	53 \pm 10	53 \pm 11
PR (ms)	GP	97 \pm 21 ^a	101 \pm 18 ^{ab}	110 \pm 23 ^b
	GT	92 \pm 13	94 \pm 12	101 \pm 13
QRS (ms)	GP	65 \pm 9	66 \pm 13	65 \pm 11
	GT	74 \pm 17	69 \pm 16	73 \pm 18
QT (ms)	GP	210 \pm 11 ^a	222 \pm 13 ^b	249 \pm 19 ^b
	GT	210 \pm 24 ^a	232 \pm 27 ^b	267 \pm 19 ^c
QTc	GP	278 \pm 23	273 \pm 31	285 \pm 31
	GT	276 \pm 18	290 \pm 26	307 \pm 37
P (mV)	GP	0,18 \pm 0,07	0,19 \pm 0,05	0,15 \pm 0,08
	GT	0,20 \pm 0,11	0,18 \pm 0,08	0,15 \pm 0,06
R (mV)	GP	1,14 \pm 0,30	1,21 \pm 0,33	1,24 \pm 0,32
	GT	1,28 \pm 0,43	1,27 \pm 0,50	1,23 \pm 0,42
ST (mV)	GP	-0,07 (-0,16 – 0,47)	-0,07 (-0,12 – 0,30)	-0,09 (-0,12 – 0,49)
	GT	0,02 (-0,11 – 0,10)	-0,07 (-0,14 – 0,12)	-0,09 (-0,10 – 0,14)
Onda T (mV)	GP	-0,01 \pm 0,38	-0,04 \pm 0,32	0,01 \pm 0,40
	GT	0,07 \pm 0,23	0,20 \pm 0,15	0,18 \pm 0,26
EEVM (R)	GP	55 (41 – 71)	56 (3 – 76)	55 (7 – 78)
	GT	58 (7 – 81)	55 (6 – 82)	60 (-11 – 95)
EEAM (P)	GP	48 (19 – 60)	48 (13 – 68)	44 (0 – 101)
	GT	49 (36 – 73)	52 (39 – 73)	60 (-16 – 71)

Grupos não diferem segundo análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis. Letras diferentes nas linhas representam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo segundo teste de Tukey ou teste de Dunn ($p < 0,05$). Basal = animais acordados antes dos tratamentos; C90 = 90 minutos após administração da cápsula de placebo ou de trazodona, antes da cirurgia; P90 = 90 minutos após a extubação. As abreviações referem-se a: FC (bpm) = frequência cardíaca em batimentos por minuto, P (ms) = duração da onda P em milissegundos, PR (ms) = intervalo PR em milissegundos, QRS (ms) = duração de complexo QRS em milissegundos, QT = duração do intervalo QT em milissegundos, QTc = QT corrigido pela frequência cardíaca, P (mV) = amplitude da onda P, R (mV) = amplitude da onda R, ST (mV) = segmento ST (negativo = infradesnível; positivo = supradesnível), Onda T (mV) = amplitude da onda T, EEVM = eixo QRS ($^{\circ}$) e EEAM = eixo P ($^{\circ}$). *O QTc foi corrigido pela fórmula de Bazzet: $QTc = QT/\sqrt{RR}$.

No período anestésico, foi possível observar que a dose de propofol foi menor no grupo tratado com trazodona em comparação ao grupo placebo, conforme indicado pelo teste de Mann-Whitney ($p = 0,0293$). Os valores foram expressos em mediana (mínimo–máximo), sendo 5,5 (4,6–12,0) mg/kg no GP e 4,0 (2,7–7,6) mg/kg no GT, uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal.

Para essa análise específica, um animal do grupo GP foi excluído por apresentar um valor extremo, que comprometeria a interpretação estatística dos dados. As demais análises foram conduzidas com os 18 animais originalmente incluídos no estudo.

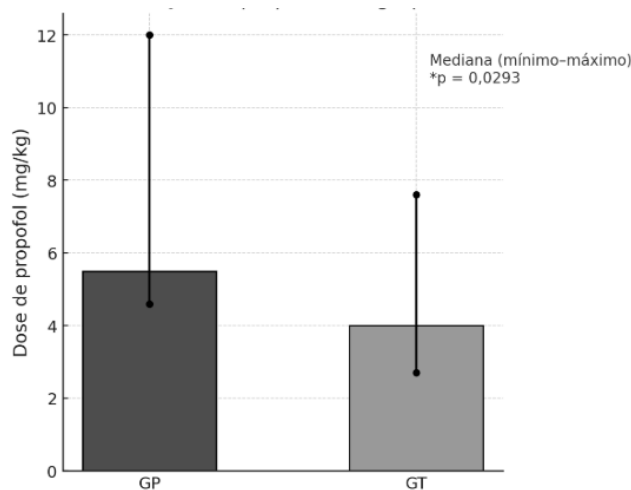


Figura 2: Dose de propofol (mg/kg) utilizada para indução anestésica de cães submetidos à orquiectomia eletiva e medicados com placebo (GP) ou tratados com trazodona (GT). Valores expressos em mediana (mínimo–máximo). O GT apresentou menor dose em comparação ao GP segundo teste de Mann–Whitney ($p = 0,0293$).

A taxa média de manutenção do propofol não apresentou diferença significativa entre os grupos, conforme indicado pelo teste t não pareado ($p = 0,9183$). Os dados atenderam aos pressupostos de normalidade; e os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão: $0,44 \pm 0,07$ mg/kg/min no GP e $0,44 \pm 0,14$ mg/kg/min no GT.

Os tempos de recuperação anestésica foram comparados entre os grupos por meio do teste t não pareado. Não foram observadas diferenças entre os grupos GP e GT quanto ao tempo até a extubação ($p = 0,9696$), tempo até a adoção do decúbito esternal ($p = 0,7954$) e tempo até a estação ($p = 0,4578$).

Os resultados dos efeitos colaterais identificados durante o estudo foram avaliados utilizando o teste exato de Fisher. Não houve associação significativa entre

os grupos GP e GT em relação à hipersalivação ($p = 0,3469$), nistagmo horizontal ($p = 0,4706$), taquipneia ($p = 0,6372$), náusea ($p = 0,9999$), vômito ($p > 0,9999$), flatulência ($p > 0,9999$), excitação ($p = 0,4706$), tremores ($p = 0,4706$) e reação muscular ao propofol ($0,9999$). No entanto, a hiperemia ocular e a protrusão da glândula da terceira pálpebra foram significativamente associadas ao grupo GT, com $p = 0,0023$ e $p = 0,0090$ respectivamente, indicando uma relação entre a administração de trazodona e a ocorrência desses dois efeitos colaterais.

Dois animais, sendo um de cada grupo (GT e GP) receberam dose *bolus* de fentanil ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$, IV) como complemento analgésico. No entanto, nenhum dos animais de ambos os grupos necessitou de analgesia de resgate com metadona ($0,3 \text{ mg}/\text{kg}$, por via intramuscular) em qualquer momento da avaliação até o fim do experimento.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, a administração oral de trazodona como adjuvante no protocolo anestésico de cães não resultou em alterações significativas dos parâmetros fisiológicos avaliados (FC, FR, T° e PAS). Esses achados corroboram os resultados de Brown *et al.* (2024), que, utilizando uma dose única de 8 a 10 mg/kg de trazodona em cães saudáveis, observaram supressão da resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), sem, no entanto, identificar modificações relevantes em FC, FR e T°.

De maneira semelhante, Jay *et al.* (2013) relataram que a administração oral de aproximadamente 8 mg/kg de trazodona foi bem tolerada por cães, não sendo observados efeitos cardiovasculares clinicamente significativos, inclusive no que se refere à manutenção da PAS dentro dos limites fisiológicos. Recentemente, Aiello *et al.* (2025) também não observaram efeito significativo sobre as variáveis hemodinâmicas em cães após a administração de trazodona associada à gabapentina, previamente à anestesia.

Por outro lado, Kim *et al.* (2022) conduziram um estudo utilizando uma simulação de consulta veterinária em cães, nos quais aplicaram a mesma dose de trazodona empregada no presente trabalho. Os autores observaram redução na variabilidade da FC e respiratória, bem como aumento da frequência cardíaca média. A divergência em relação aos resultados obtidos no presente estudo pode ser atribuída a diferenças metodológicas substanciais, incluindo o ambiente hospitalar mimetizado, a menor duração total da avaliação experimental, a presença dos tutores durante os procedimentos, a ausência de intervenção cirúrgica, o contato reduzido dos animais com os avaliadores e a utilização de equipamentos com metodologias distintas para o monitoramento dos parâmetros cardiovasculares.

É fundamental ressaltar que os efeitos fisiológicos da trazodona são influenciados pela via de administração e pelo contexto experimental. Estudos que empregaram a administração oral da substância demonstram um perfil de tolerabilidade favorável, com mínima ocorrência de efeitos adversos relevantes. Em contraste, relatos associados à administração intravenosa descrevem eventos adversos como taquicardia, ataxia e agressividade (Jay *et al.*, 2013), além de efeitos cardiovasculares significativos, incluindo hipotensão, bradicardia e redução da contratilidade miocárdica, conforme evidenciado por Gomoll, Byrne e Deitchman

(1979). Esses achados destacam a via oral como uma via segura e eficaz para a utilização da trazodona em cães, enfatizando seu papel na minimização dos efeitos adversos fisiológicos.

Quanto à queda dos parâmetros fisiológicos observada nos cães durante o período anestésico, a mesma pode ser atribuída ao uso do propofol na AIT. O propofol promove diminuição do volume respiratório por minuto, além da redução do pH sanguíneo (Intelisano *et al.*, 2008). Do ponto de vista cardiovascular, os efeitos hipotensores são decorrentes da ação depressora direta sobre o miocárdio e da vasodilatação arterial e venosa induzida pelo fármaco (Fantoni, 2002).

Embora a literatura frequentemente descreva a trazodona como um fármaco com efeito sedativo, os resultados do presente estudo não demonstraram diferença significativa entre os grupos quanto ao escore de sedação. Contudo, o grupo GT apresentou escores numericamente superiores, especialmente aos 90 minutos (C90), sugerindo um possível efeito sedativo progressivo da trazodona.

Durante os períodos anestésico e transoperatório, ambos os grupos atingiram os escores máximos na escala de sedação. Entretanto, é importante destacar que essa ferramenta não é adequada para avaliação em animais sob anestesia geral, visto que a inconsciência farmacologicamente induzida pontua no nível máximo em todas as categorias. Nesse contexto, a AIT deixou evidente a impossibilidade de avaliar a responsividade a estímulos, critério fundamental para a classificação do nível de sedação segundo a escala adotada, tornando-a indispensável neste contexto.

Do ponto de vista clínico, os cães do GT demonstraram menor reatividade a estímulos e manipulações — comportamento que se alinha à definição de sedação proposta por Wagner, Hecker e Pang (2017), que a conceituam como a diminuição da reatividade ao ambiente, base conceitual da escala utilizada. No entanto, os efeitos comportamentais observados nos cães tratados com trazodona parecem estar mais relacionados à tranquilização, com redução da ansiedade e do estresse, do que à sedação propriamente dita e observada na rotina veterinária.

Diante dos resultados observados, torna-se relevante questionar se a avaliação tradicional da sedação, baseada em escalas padronizadas, é realmente adequada para fármacos como a trazodona. Sua ação pareceu promover efeitos mais compatíveis com a redução da ansiedade e do estresse, do que com a sedação observada com fármacos sedativos clássicos. Assim, escalas voltadas à mensuração de estresse ou reatividade comportamental podem representar ferramentas mais

sensíveis e apropriadas, como realizado por Cambeiro-Camarero, Fernández-Martín e González-Cantalapiedra (2025). Essa inadequação metodológica também é percebida em alguns estudos como os de Gruen *et al.* (2014), Jay *et al.* (2013) e Murphy *et al.* (2017), que descreveram propriedades sedativas da trazodona, sem o uso de escalas validadas para fundamentar seus estudos.

Os achados desta pesquisa, em conjunto com a literatura disponível, sugerem que a classificação da trazodona como sedativo pode ser imprecisa, sobretudo diante da apresentação clínica dos animais tratados. Mesmo sob doses elevadas, os cães mantiveram responsividade e interação com o ambiente, comportamento que se mostra incompatível com o efeito sedativo clássico, como o observado com fármacos como a dexmedetomidina. Nesse sentido, o uso de escalas de sedação pode não ser o método mais sensível ou específico para detectar tais efeitos comportamentais.

Recomenda-se que estudos futuros empreguem escalas específicas para avaliação de estresse, tranquilização e reatividade comportamental, para uma caracterização mais adequada dos efeitos da trazodona como adjuvante pré-anestésico. A utilização de escala de sedação ao invés de escala de estresse, com base nos efeitos observados causados pela trazodona, pode ter sido uma limitação do presente estudo. Também, a falta de linhas de corte na escala utilizada, ou diferenciações entre sedação leve, moderada e profunda é uma limitação da escala, que, conseqüentemente limitou o estudo.

Referente às alterações hematológicas observadas neste estudo, não foram identificadas diferenças entre os grupos. No entanto, a redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito verificada em ambos, pode ser atribuída à hemodiluição decorrente da fluidoterapia administrada durante o período transoperatório. Esse efeito já foi descrito em diversos estudos, como no de Valverde (2008), que observou diminuição significativa da hemoglobina em cães após uma hora de fluidoterapia demonstrando a influência da expansão volêmica sobre os parâmetros hematológicos. Considerando que, no presente estudo, ambos os grupos foram submetidos à fluidoterapia durante um período anestésico-cirúrgico de duração equivalente, esse mecanismo fisiológico justifica adequadamente os achados observados.

Juntamente com a redução do hematócrito no GT, a redução das hemácias e leucócitos foi observada exclusivamente nesse grupo. Esses achados podem ser atribuídos a um possível efeito citotóxico hematológico do fármaco em cães, mesmo discretos e após uma única administração. Essa hipótese é baseada em um estudo

conduzido por Perry *et al.* (1990), no qual pacientes humanos que utilizaram trazodona por seis semanas apresentaram diminuições significativas no hematócrito, hemoglobina e contagem de hemácias, sugerindo-se um quadro descrito como pseudoanemia em 36% dos casos. Além disso, o estudo também afirmou que diversos antidepressivos causam impactos hematológicos, e a trazodona causou alterações mais pronunciadas quando comparada à fluoxetina, reforçando a possibilidade de que o fármaco interfira negativamente nas células sanguíneas.

Outra alteração hematológica descrita na literatura relacionada com a trazodona refere-se à agregação plaquetária. Um estudo anterior demonstrou que a trazodona, por sua ação antagonista sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, pode reduzir significativamente a agregação plaquetária em cães saudáveis, especificamente quando avaliada pelo método Plateletworks (Benjamin *et al.*, 2023). No presente estudo não foi avaliada a função plaquetária, mas sim a contagem de plaquetas, a qual se manteve dentro dos valores de referência, inclusive nos cães tratados com trazodona. Apesar de terem sido observadas reduções em outros parâmetros hematológicos, não houve evidência de trombocitopenia nem ocorrência de sangramentos durante os procedimentos. Ainda, recomenda-se a condução de estudos futuros com a avaliação aprofundada da função plaquetária.

Embora os achados hematológicos do presente estudo não tenham alcançado significância estatística entre os grupos, a redução de diferentes linhagens celulares restrita ao GT não pode ser ignorada, especialmente porque os exames foram realizados após a administração de uma única dose. Portanto, tais alterações indicam a necessidade de estudos adicionais em medicina veterinária que avaliem o uso prolongado, em doses repetidas ou até mesmo doses superiores de trazodona, a fim de elucidar se essas condições podem ocasionar disfunções hematológicas em cães.

Outro ponto relevante é que a trazodona tem sido utilizada como ferramenta auxiliar no manejo de cães com comportamentos mais desafiadores. Com base nos achados deste estudo, sugere-se que a administração prévia de trazodona antes de procedimentos de coleta de sangue, possa influenciar diretamente nos resultados obtidos. Dessa forma, até que novos estudos sejam realizados, essa interferência deve ser considerada na interpretação dos dados clínicos e laboratoriais ou, preferencialmente, evitada.

Considerando os perfis bioquímicos, a glicemia apresentou variações ao longo do tempo em ambos os grupos. No GP observou-se uma discreta redução nos níveis

glicêmicos antes da indução anestésica (C90), possivelmente associada ao jejum pré-operatório, seguida por um aumento no período pós-cirúrgico (P90). Essa elevação pós-operatória normalmente é consequência da resposta ao estresse induzida pelo procedimento anestésico-cirúrgico, que promove a liberação de hormônios como cortisol e catecolaminas. Esses hormônios estimulam a produção hepática de glicose, resultando em hiperglicemia, uma reação fisiológica comum diante de estímulos que alteram a homeostase do organismo (Nogueira *et al.*, 2003).

Em contraste, a redução da glicemia no período pós-operatório dos animais do GT pode indicar a modulação da resposta ao estresse promovida pela farmacodinâmica da trazodona, que inclui o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, o agonismo parcial dos receptores 5-HT_{1A} e o bloqueio dos receptores α -1 adrenérgicos, resultando em efeito ansiolítico e atenuação da atividade simpática (Cambeiro-Camarero, Fernández-Martín e González-Cantalapiedra, 2025) como descrito anteriormente. Embora as médias glicêmicas tenham permanecido dentro da faixa fisiológica segundo Kaneko *et al.*, 1997 em ambos os grupos (65 – 118 mg/dL), e não tenha sido observada diferença estatística, os dados sugerem que a trazodona pode contribuir para uma resposta glicêmica mais estável frente ao estresse perioperatório.

Os níveis de AST apresentaram aumento significativo em ambos os grupos na última avaliação (P90), em comparação aos valores basais. A elevação final da AST pode estar associada a discreta lesão muscular secundária à manipulação anestésica, posicionamento ou contenção física, além do próprio procedimento cirúrgico. Apesar de a orquiectomia ser considerada um procedimento pouco invasivo e não envolver grandes dissecções musculares, esses fatores podem contribuir para o aumento da AST, considerando que essa enzima não é hepato-específica (Di Filippo *et al.*, 2012) e também está presente no tecido muscular.

Em relação às enzimas hepáticas, a administração crônica de trazodona foi associada à hepatotoxicidade aguda em um relato canino, evento adverso raro também descrito em humanos (Arnold *et al.*, 2021). Entretanto, o presente estudo não evidenciou alterações significativas nos marcadores hepáticos após dose única desse fármaco. A semelhança na elevação da AST entre os grupos, permanecendo dentro dos valores de referência, indica que a trazodona não exerceu efeito hepatoprotetor nem hepatotóxico nas condições avaliadas, minimizando preocupações relacionadas com toxicidade hepática aguda, diferentemente do que foi suspeitado em uso crônico.

Fazendo uma análise integrada dos parâmetros bioquímicos com urinários, foi observado que apenas o GT apresentou redução significativa nas concentrações séricas de ureia e creatinina ao longo do tempo, sugerindo uma possível melhora na taxa de filtração glomerular. Esses achados bioquímicos se alinham com os resultados obtidos através das urinálises, na qual uma menor variação da densidade urinária foi observada também no GT, mantendo-se estável e ligeiramente inferior à do grupo placebo no último momento da avaliação (P90). Considerando que a trazodona é um inibidor relativamente potente do receptor α -1 adrenérgico (Cantarelli e Marcolin, 2006), seus efeitos podem ser atribuídos à sua farmacodinâmica. Como consequência, ocorre vasodilatação periférica, o que favorece a perfusão renal e melhora a hemodinâmica desse sistema. Resultados semelhantes foram descritos em humanos tratados com outro fármaco com potencial bloqueio α -1 adrenérgico, cuja ação promoveu aumento significativo no fluxo sanguíneo renal e na depuração de creatinina, por meio de vasodilatação periférica que favorece a perfusão dos rins (Hirata *et al.*, 1989), corroborando os dados encontrados.

Também foi observada uma redução progressiva e estatisticamente significativa do pH urinário no GT até o final do experimento. Esse achado pode estar relacionado novamente à ação da trazodona como antagonista α -1 adrenérgico, a qual favorece a perfusão renal e, conseqüentemente, uma maior atividade tubular (Shimizu *et al.*, 2021). Não foram observadas alterações significativas na proteinúria ou na presença de cilindros urinários ao longo do tempo em nenhum dos grupos, o que sugere preservação da função glomerular e tubular. Em conjunto com a manutenção dos valores de ureia e creatinina dentro dos limites fisiológicos, esses achados laboratoriais indicam ausência de lesão renal aguda, reforçando o perfil de segurança da trazodona na dose de 12 mg/kg utilizada neste estudo.

Apesar da ausência de diferenças estatísticas nos parâmetros urinários, o grupo tratado com trazodona apresentou estabilidade da densidade urinária e acidificação progressiva do pH urinário mesmo após a AIT e o procedimento cirúrgico. Considerando que todos os animais foram submetidos a jejum e restrição hídrica padronizados, este achado pode refletir o efeito positivo da trazodona sobre a função renal e a excreção de substâncias, sinalizando a importância de futuras investigações sobre os efeitos da trazodona na função renal.

Como consideração adicional, houve relato dos tutores de dois cães do GT e de um animal que recebeu placebo, os quais apresentaram retardo na micção,

urinando apenas cerca de 24 horas após o término do experimento e do jejum consequentemente. Embora essa variável não tenha sido diretamente avaliada, tal ocorrência pode estar associada à repetida sondagem uretral realizada para coleta de amostras, aos efeitos do da anestesia, ao estresse cirúrgico, à resposta individual ao ambiente hospitalar, ou outros fatores desconhecidos. Contudo, todos os animais retornaram à micção normal após esse período, sem intercorrências. As variáveis eletrocardiográficas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. No entanto, houve aumento do intervalo PR ao longo do tempo no grupo placebo, possivelmente relacionado ao estresse anestésico e cirúrgico, e um animal apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau sem sintomas clínicos, mantido no estudo.

Houve aumento significativo do intervalo QT em ambos os grupos, com tendência maior no grupo tratado com trazodona. Embora o QT corrigido (QTc) também tenha aumentado, a diferença não foi estatisticamente significativa. Esse achado está de acordo com o estudo de Benjamin *et al.* (2023), que utilizaram uma dose menor de trazodona (5 a 7,5 mg/kg) em cães e também não observaram alteração significativa no QTc. Considerando que o aumento de QT e QTc foi observado em ambos os grupos no P90, é possível que outros fatores, como o uso da anestesia, também tenham contribuído.

Um estudo em humanos indicou que o prolongamento do QTc pode não ser um fenômeno exclusivo de determinados fármacos, sendo comum durante procedimentos realizados sob anestesia geral e raquidiana. Assim, embora não se possa descartar a influência da trazodona, os resultados devem ser interpretados com cautela, levando em consideração a potencial participação do protocolo anestésico (Duma *et al.*, 2016). As demais variáveis eletrocardiográficas permaneceram estáveis, reforçando a segurança da trazodona quanto à função cardíaca.

Estudos anteriores demonstraram que a trazodona tem se mostrado eficaz na adaptação de cães ao ambiente clínico, além de ser amplamente utilizada no tratamento de distúrbios comportamentais relacionados ao medo e à ansiedade (Kim *et al.*, 2022; Stevens *et al.*, 2016). Contudo, são escassas as publicações que exploram seu uso como adjuvante anestésico em cães, especialmente em associação à AIT. A escolha da trazodona neste estudo baseou-se em sua administração oral prática e seus efeitos ansiolíticos, visando o bem-estar do paciente, além de possibilitar a otimização do manejo anestésico, a redução do consumo de agentes

anestésicos injetáveis e a diminuição dos efeitos adversos comumente associados a protocolos de anestesia.

Os resultados obtidos nesta pesquisa demonstraram que a administração prévia de trazodona, na dose de 12 mg/kg, foi eficaz em reduzir significativamente a dose de propofol necessária para indução anestésica em cães submetidos à AIT, quando comparado ao grupo placebo. No grupo tratado com trazodona, a dose mediana de indução anestésica foi de 4 mg/kg, enquanto no grupo placebo a dose foi de 5,5 mg/kg. Esse achado corrobora a hipótese de que a trazodona atua como um adjuvante útil na anestesia intravenosa, promovendo redução do estresse prévio à indução, com impacto direto na redução do requerimento de hipnótico.

Em humanos, Li *et al.* (2020) observaram que doses mais elevadas de propofol na indução anestésica frequentemente se associam a níveis mais altos de ansiedade pré-operatória, sugerindo uma relação direta entre o estado emocional do paciente e o consumo de anestésicos. No contexto veterinário, Walters *et al.* (2022) descreveu que cães com comportamento ansioso, pré-medicados com atropina e alfentanil, apresentaram redução na dose de propofol necessária para indução anestésica quando previamente tratados com doses entre 2,9 e 7,3 mg/kg de trazodona por via oral, corroborando os resultados encontrados nesta pesquisa.

Ainda que o presente estudo tenha sido focado na técnica de AIT, vale destacar que Hoffman *et al.* (2018), utilizando anestesia inalatória com isoflurano, observaram que a administração oral de trazodona (8 mg/kg) reduziu significativamente a concentração alveolar mínima do anestésico, reforçando seu potencial poupador anestésico. Recentemente, Cambeiro-Camarero, Fernández-Martín e González-Cantalapiedra (2025), avaliaram cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia e observaram uma diminuição na dose de propofol necessária para indução anestésica no grupo previamente tratado com trazodona (5 mg/kg) antes da medicação pré-anestésica, embora essa redução não tenha sido estatisticamente significativa. Esses resultados reforçam os achados do presente estudo, que também demonstrou essa diminuição, mas com significância estatística, além de utilizar a AIT como técnica anestésica.

Apesar de o efeito poupador da trazodona no protocolo de AIT com propofol na dose de indução ter sido observado, a taxa média de infusão do propofol para manutenção teve os mesmos valores em ambos os grupos. Esses dados indicam que

o efeito poupador da trazodona se restringiu à fase de indução, sem impacto significativo na dose de manutenção anestésica nas condições avaliadas.

Embora neste estudo tenha sido observado que os animais que receberam trazodona apresentaram um estado clínico mais relaxado, esse efeito não se traduziu em prolongamento dos tempos de recuperação anestésica. Os tempos até a extubação, decúbito esternal e estação não diferiram entre os grupos, indicando que a administração prévia de trazodona não comprometeu o retorno à consciência nem a recuperação motora. Além disso, a utilização da técnica de AIT, conhecida por promover uma recuperação mais tranquila como já citado, pode ter desempenhado um papel na melhoria dos resultados observados no grupo tratado com trazodona.

Dentre os efeitos adversos associados à administração oral de trazodona em cães, destacam-se diarreia, constipação, excitação, agressividade, taquipneia, aumento da ingestão alimentar, tremores, vocalização, sonolência, salivação, priapismo e alterações comportamentais (Gruen *et al.*, 2014; Gilbert-Gregory *et al.*, 2016). Embora a sedação também seja frequentemente relatada, neste estudo ela não foi considerada um efeito adverso, por ter sido um desfecho terapêutico desejado.

Diversos sinais clínicos compatíveis com os efeitos adversos previamente descritos para a trazodona como excitação, vômito, náusea, taquipneia, hipersalivação e tremores, foram observados ao longo do experimento. No entanto, esses sinais ocorreram em ambos os grupos experimentais, sem diferença significativa, o que sugere que tais manifestações possam estar mais relacionadas ao protocolo anestésico empregado, do que exclusivamente à administração da trazodona.

Por outro lado, dois efeitos adversos se destacaram por apresentarem associação estatisticamente significativa com o grupo que recebeu trazodona: hiperemia ocular ($p = 0,0023$) e protrusão da glândula da terceira pálpebra ($p = 0,0090$). Esses achados não foram previamente descritos na literatura até o momento, sugerindo uma possível relação com o uso da trazodona por via oral em cães.

A protrusão da glândula da terceira pálpebra acompanhada de hiperemia conjuntival, foi identificada somente em cães do GT no período pré-operatório (C30, C60, C90). Esses achados sugerem um possível efeito adverso oftálmico relacionado à farmacodinâmica da trazodona, especialmente à sua ação como antagonista dos receptores α -1 adrenérgicos. Tais receptores desempenham papel fundamental em funções fisiológicas oculares, como a regulação do tônus vascular conjuntival, da

secreção de proteínas pela glândula lacrimal e do posicionamento da terceira pálpebra (Kordasz *et al.*, 2014).

A antagonização dos receptores α -1, discutida anteriormente, pode resultar em vasodilatação dos vasos conjuntivais, justificando a hiperemia, bem como na redução do tônus muscular da glândula da terceira pálpebra, favorecendo sua protrusão. Esses fatos são compatíveis com o descrito por Tannus *et al.* (2016), que observaram projeção da terceira pálpebra em animais 30 minutos após a administração de um fenotiazínico, efeito atribuído ao bloqueio de neurotransmissores centrais e da via α -1 adrenérgica. Apesar das diferenças entre as classes farmacológicas, tanto os fenotiazínicos quanto a trazodona compartilham a capacidade de modular o tônus ocular por meio de antagonismo α -1 adrenérgico, o que pode explicar a semelhança clínica observada.

É possível que exista associação entre a administração oral de trazodona e efeitos adversos oftálmicos em cães, fazendo-se necessários novos estudos. Até que dados mais conclusivos estejam disponíveis, recomenda-se cautela em seu uso prévio a procedimentos oftálmicos, visando minimizar riscos clínicos potenciais.

6 CONCLUSÃO

A administração oral de 12 mg/kg de trazodona em cães foi segura e bem tolerada pelos animais. Como adjuvante anestésico, reduziu a dose de indução do propofol, promovendo estabilidade anestésica e pós-operatória, além do efeito tranquilizante, sem comprometer a recuperação dos pacientes após anestesia. Foram identificados como efeitos adversos a protusão da glândula da terceira pálpebra e a hiperemia ocular, além de alterações hematológicas e eletrocardiográficas discretas, as quais demandam investigação futura. Portanto, os achados deste estudo contribuem para a caracterização da trazodona como adjuvante anestésico promissor, mas também destacam a importância de novos estudos com diferentes posologias e ferramentas mais sensíveis para avaliação de estresse e comportamento, de acordo com sua ação.

REFERÊNCIAS

- AIELLO, J. *et al.* Efeito da pré-medicação oral com a combinação de gabapentina e trazodona na CAM do isoflurano em cães. **American Journal of Veterinary Research**, v. 1, n. aop, p. 1-6, 2025.
- ANDREONI, V.; HUGHES, J. Infusões de propofol e fentanil em cães de várias raças submetidos a cirurgia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 6, p. 523-531, 2009.
- ARNOLD, A. *et al.* Suspected hepatotoxicity secondary to trazodone therapy in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 31, n. 1, p. 112-116, 2021.
- BAJWA, S. *et al.* Recent advancements in total intravenous anaesthesia and anaesthetic pharmacology. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 67, n. 1, p. 56-62, 2023.
- BROWN, M. *et al.* The impact of single-dose trazodone administration on plasma endogenous adrenocorticotrop hormone and serum cortisol concentrations in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 38, n. 1, p. 130-134, 2024.
- CAMBEIRO-CAMARERO, N.; FERNÁNDEZ-MARTÍN, S.; GONZÁLEZ-CANTALAPIEDRA, A. A preliminary study: evaluation of oral trazodone as a strategy to reduce anesthetic requirements in bitches undergoing ovariectomy. **Animals**, v. 15, n. 6, p. 854, 2025.
- CANTARELLI, M. G.; MARCOLIN, M. Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 33, p. 329-336, 2006.
- CHEA, B.; GIORGI, M. Trazodone: a review of its pharmacological properties and its off-label use in dogs and cats. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, v. 12, n. 4, p. 188–194, 2017.
- DE OLIVEIRA, F.; DE MORAES, A.; OLESKOVICZ, N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 6, n. 2, p. 170-178, 2007.
- DI FILIPPO, P. *et al.* Parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal e hepática de equinos com cólica submetidos a laparotomia, sobreviventes ou não. **Ciência Animal Brasileira**, v. 13, n. 4, p. 460-465, 2012.
- DUMA, A. *et al.* High-fidelity analysis of perioperative QTc prolongation. **Anesthesia & Analgesia**, v. 122, n. 2, p. 439-448, 2016.
- GILBERT-GREGORY, E. *et al.* Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 249, n. 11, p. 1281-1291, 2016.

GRIMM, K. A. *et al.* **Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia**. 5 ed. Missouri: Wiley Blackwell, 2015.

GRUEN, M. *et al.* Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 3, p. 296-301, 2014.

GRUEN, M.; SHERMAN, L. Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995–2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 12, p. 1902-1907, 2008.

FAGIOLINI, A. *et al.* Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. **Annals of general psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 32, 2023.

FANTONI, D.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. *In*: FANTONI, D.; CORTOPASSI, S. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 323-336.

FANTONI, D. Anestesia no cardiopata. *In*: FANTONI, D.; CORTOPASSI, S. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p.294-320.

GOMOLL, A.; BYRNE, E.; DEITCHMAN, D. Hemodynamic and cardiac actions of trazodone and imipramine in the anesthetized dog. **Life sciences**, v. 24, n. 20, p. 1841-1847, 1979.

HIRATA, Y. *et al.* Renal and hormonal effects of alpha 1-adrenoceptor blockade by bunazosin in essential hypertension. **European journal of clinical pharmacology**, v. 36, p. 575-578, 1989.

HARIA, M.; FITTON, A.; MCTAVISH, D. Trazodone: a review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. **Drugs & Aging**, v. 4, p. 331-355, 1994.

HOFFMAN, E. A. *et al.* Effect of oral trazodone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 6, p. 754-759, 2018.

HUGHES, J. M. L. NOLAN, A. M. Total Intravenous Anesthesia in Greyhounds: Pharmacokinetics of Propofol and Fentanyl - A Preliminary Study. **Veterinary Surgery**, v. 28, n. 6, p. 513-524, 1999.

INTELISANO, T. *et al.* Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: a comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, p. 216-222, 2008.

JAY, A. *et al.* Pharmacokinetics, bioavailability, and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 11, p. 1450-1456, 2013.

KORDASZ, M. L. *et al.* Role of α 1-adrenoceptor subtypes in pupil dilation studied with gene-targeted mice. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 12, p. 8295-8301, 2014.

KIM, S. *et al.* Effects of trazodone on behavioral and physiological signs of stress in dogs during veterinary visits: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 260, n. 8, p. 876-883, 2022.

LI, R. *et al.* Impact of anxiety or depression symptoms on propofol requirements for sedation in females: A prospective cohort study. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 10, p. 1376-1384, 2020.

MARGIS, R. *et al.* Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 25, p. 65-74, 2003.

MURPHY, L. A. *et al.* Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 4, p. 408-416, 2017.

NOGUEIRA, L. *et al.* Effects of the fasting pre-surgical on glycemia in the anesthetic recovery in dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, p. 20-25, 2003.

ORLANDO, J. M. *et al.* Use of oral trazodone for sedation in cats: a pilot study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 6, p. 476-482, 2015.

PANG, D. J. Anesthetic and analgesic adjunctive drugs. *In*: LAMONT L. *et al.* **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Sixth Edition of Lumb and Jones**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2024. p. 420-447.

PERRY, P. *et al.* A report of trazodone-associated laboratory abnormalities. **Therapeutic drug monitoring**, v. 12, n. 6, p. 517-519, 1990.

PONTES *et al.* Protocolo anestésico para éxerese de mastocitoma canino. *In*: VAGO P.; SILVA A. **Tópicos em Anestesiologia Veterinária**. Brasil: InVivo, 2023. p. 58 – 80.

SAHINOVIC, M.; STRUYS, M.; ABSALOM, A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. **Clinical pharmacokinetics**, v. 57, n. 12, p. 1539-1558, 2018.

SANCHES, M. C. *et al.* Cardiopulmonary and propofol-sparing effects of dexmedetomidine in total intravenous anesthesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 12, p. 490-497, 2022.

SAVEGE, T. M. *et al.* Intravenous anaesthesia by infusion. A technique using alphaxolone/alphadolone (althesin). **Anaesthesia**, v. 30, n. 6, p. 757-764, 1975.

SEAR, J. W. Intravenous anaesthesia in the 1990s: a view from Europe. **Baillière's clinical anaesthesiology**, v. 5, n. 2, p. 399-424, 1991.

SHAFFORD, H. L. Serenity now: practical sedation options for cats & dogs. In: **Indiana Veterinary Medical Association, Summer Conference**, 2016.

SHIMIZU, T, *et al.* Psychological/mental stress-induced effects on urinary function: Possible brain molecules related to psychological/mental stress-induced effects on urinary function. **International Journal of Urology**, v. 28, n. 11, p. 1093-1104, 2021.

STAHL, S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. **CNS Spectrums**, v. 14, n. 10, p. 536-546, 2009.

STEVENS, B. J. *et al.* Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport-and examination-related anxiety. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 249, n. 2, p. 202-207, 2016.

TANNUS, L. F. *et al.* Effects of pharmacology with acepromazine maleate in tranquilization, hematology and vital parameters in cats. **Scientific Electronic Archives**. p. 45-49, 2016.

TREBIEN, L. *et al.* Anestesia total intravenosa para tratamento endodôntico em Panthera leo: relato de caso. **Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 43, n. 1, p. 167-176, 2022.

TUCKER, L. *et al.* Pharmacokinetic, sedative, and physiological effects of oral compounded formulations of trazodone alone or in combination with gabapentin in male cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 5, p. 300-310, 2023.

VALVERDE, A.; ERIN, H.; STÄMPFLI, H. **Effects of fluid therapy on total protein and its influence on calculated unmeasured anions in the anesthetized dog.** *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 18, n. 5, p. 480-487, 2008.

ZHENG, X. *et al.* Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on gastric cancer: a retrospective study. **OncoTargets and Therapy**, v. 11, p. 1141–1148, 2018.

WALTERS, K.; GITTEL, C.; BREARLEY, J. C. The effect of preanaesthetic oral trazodone hydrochloride on the induction dose of propofol: a preliminary retrospective study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 5, p. 458-462, 2022.

ANEXO A – Escala abreviada de Sedação

1. POSTURA ESPONTÂNEA	
Em estação	0
Cansado, mas em estação	1
Deitado, mas capaz de levantar	2
Deitado, mas com dificuldade em levantar-se	3
Incapaz de levantar-se	4
2. POSIÇÃO DO GLOBO OCULAR	
Centralizado	0
Rotacionado para frente/para baixo, mas não encoberto pela 3ª pálpebra	1
Rotacionado para frente/para baixo e encoberto pela 3ª pálpebra	2
3. RESPOSTA A BARULHOS (PALMAS/CLICKR): 150cm de distância	
Reação de sobressalto normal	0
Reação de sobressalto reduzida	1
Reação de sobressalto mínima	2
Sem reação	3
4. APARÊNCIA GERAL / ATITUDE	
Excitável	0
Alerta e normal	1
Tranquilo	2
Em estupor	3
TOTAL	/12

Escala abreviada de Sedação - (Wagner *et al.*, 2017).