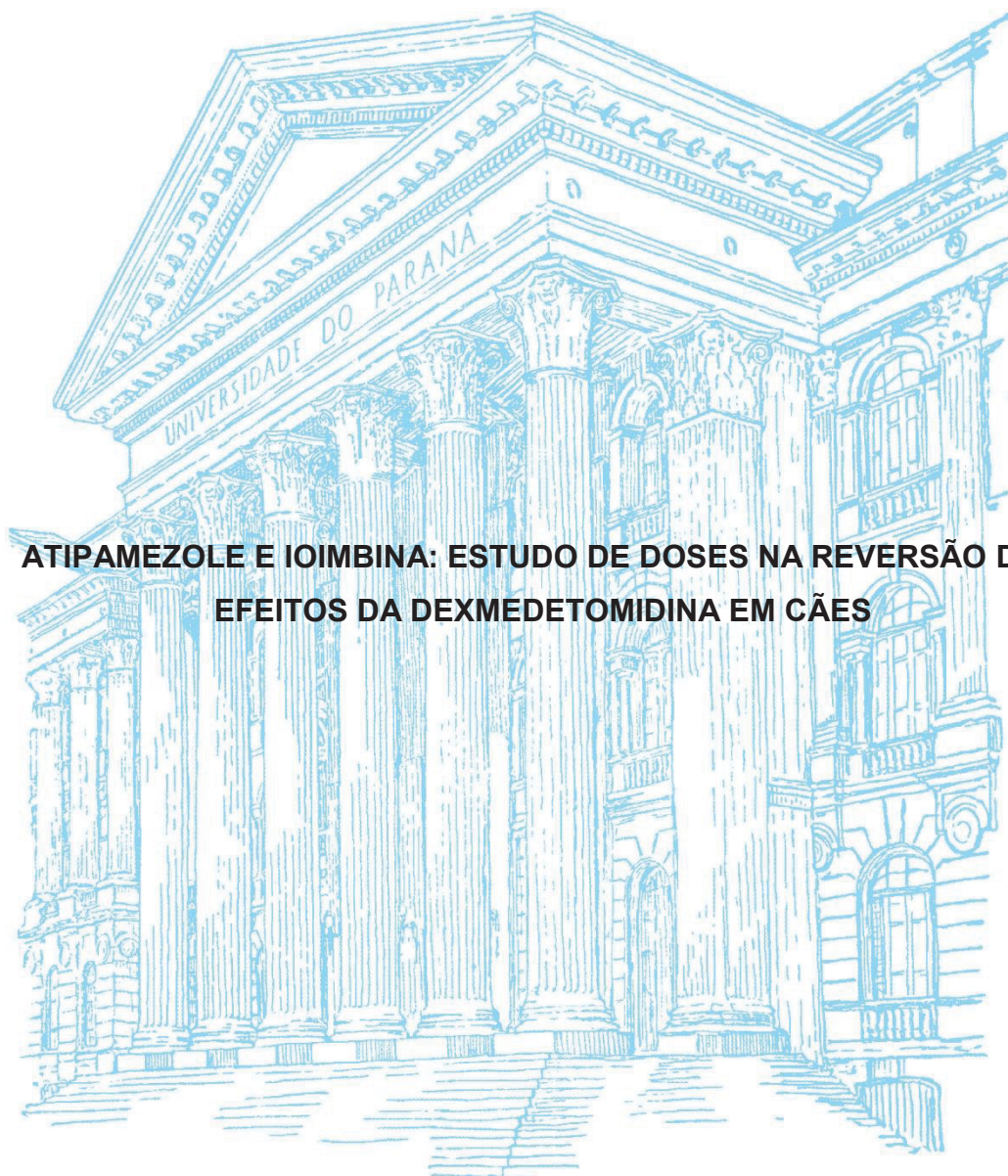


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JÉSSICA FERNANDA SINOTTI



**ATIPAMEZOLE E IOIMBINA: ESTUDO DE DOSES NA REVERSÃO DOS
EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA EM CÃES**

PALOTINA

2019

JÉSSICA FERNANDA SINOTTI

**ATIPAMEZOLE E IOIMBINA: ESTUDO DE DOSES NA REVERSÃO DOS
EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA EM CÃES**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Setor de Palotina, na linha de pesquisa Patologia Animal, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr. Fabíola Bono Fukushima

PALOTINA

2019

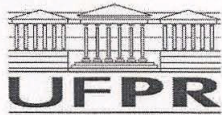
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S615 Sinotti, Jéssica Fernanda
Atipamezole e ioimbina: estudo de doses na reversão dos
efeitos da dexmedetomidina em cães / Jéssica Fernanda Sinotti.
– Palotina, 2019.
47f.

Orientadora: Fabíola Bono Fukushima
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná,
Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal.

1. Agonista α_2 -adrenérgico. 2. Antagonista α_2 -adrenérgicos.
3. Reversores. 4. Sedação. I. Fukushima, Fabíola Bono. II.
Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDU 636.7



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR PALOTINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIA ANIMAL -
40001016077P6

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JESSICA FERNANDA SINOTTI** intitulada: **Atipamezole e loimbina: estudo de doses na reversão dos efeitos da dexmedetomidina em cães**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Palotina, 18 de Fevereiro de 2019.

FABIOLA BONO FUKUSHIMA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

GABRIELLE COELHO FREITAS

Avaliador Externo (UFFS)

FLAVIO S. FIGUEIRA JOJIMA

Avaliador Externo (UFPR)

*Aos meus pais Sandra e João, a
minha irmã Geovana, ao meu namorado
Jonathan e aos amigos que estiveram
comigo nesta caminhada,
Dedico*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Sandra e João por todo apoio, amor e confiança durante todos esses anos.

Ao Jonathan por todo o amor, cumplicidade e paciência durante todo esse período.

A minha irmã Geovana, que sempre é um ombro amigo.

A professora Fabíola Fukushima, minha orientadora, por ser um exemplo de pessoa e profissional. Por ser muito mais do que uma orientadora, uma verdadeira amiga que sempre esteve presente quando precisei, me ajudando com todo carinho e paciência. Minha gratidão.

A todos da equipe de trabalho, Juliana Druziani, Letty Demczuk e Guilherme Adams, obrigada por toda amizade, ajuda, e pela coragem de encarar meses de trabalho para que este projeto se concretizasse.

Aos meus amigos do coração Angelica Teixeira e Eduardo Michelin, por todos os desabafos, risadas e convívio. A companhia de vocês sempre é essencial.

Aos cães participantes deste estudo Nina, Pelé, Caolho, Luciana, Toddynha, Estopinha, Frida e Summer, por me oferecerem cinco meses de convivência, conhecimento científico, amor e companheirismo.

A Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade e ensino de qualidade. Sinto orgulho em fazer parte desta instituição.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão da bolsa de mestrado.

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se ao fracasso, do que unir-se com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta onde não conhecem vitória nem derrota”.

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

A dexmedetomidina é um agonista α_2 -adrenérgico com propriedades sedativas e analgésicas. Seus efeitos são reversíveis com a utilização de antagonistas como atipamezole e ioimbina, porém ainda faltam estudos que padronizem doses e avaliem a efetividade desses fármacos. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar diferentes doses de atipamezole e ioimbina na reversão dos efeitos cardiovasculares, respiratórios e sedativos da dexmedetomidina em cães. Foram utilizados sete cães, os quais foram submetidos a sete tratamentos. Em todos os tratamentos, os cães foram sedados com dexmedetomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV) e a reversão foi realizada após 20 minutos, utilizando solução NaCl 0,9% (GC), atipamezole (ATI25, ATI50 e ATI100) e ioimbina (IOI25, IOI50 e IOI100) nas doses de 25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV, respectivamente. Avaliou-se, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), eletrocardiografia (ECG), pressão arterial sistólica (PAS), índices sistólico (IS) e cardíaco (IC), escore de sedação (ES) e o tempo para retorno à deambulação. Após a reversão, houve aumento da FC de forma dose-dependente para ambos os reversores, porém somente grupo IOI100 apresentou retorno da FC basal aos 10 minutos após a reversão. Quanto a PAS, o melhor desempenho foi observado no ATI100, não havendo variações durante todo período de avaliação. Para IS, todos reversores/doses causaram aumento significativo em comparação ao GC, já o IC teve aumento significativo no ATI100, IOI100 e IOI50. Na avaliação eletrocardiográfica, o ATI50 e o ATI100 foram os grupos mais efetivos na redução de ocorrência da parada sinusal. O bloqueio atrioventricular foi completamente revertido com ATI100 e IOI100. A FR aumentou de forma significativa no IOI100, com retorno aos valores basais, mas nos demais grupos o aumento foi discreto. As doses intermediárias (ATI50 e IOI50) e altas (ATI100 e IOI100) de ambos os reversores foram capazes de reverter os efeitos sedativos da dexmedetomidina com retorno ao escore de sedação basal entre 10 e 20 minutos. O tempo para deambulação foi menor nos grupos ATI50, IOI100 e ATI100, sendo o menor tempo registrado no IOI100 (10,29 \pm 05,46 minutos). Conclui-se que o atipamezole e a ioimbina nas doses de 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV são efetivos na reversão completa dos efeitos sedativos e possuem efeito dose-dependente na reversão dos efeitos cardiovasculares e respiratórios em cães sedados com dexmedetomidina.

Palavras-Chave: Agonista α_2 -adrenérgico. Antagonistas α_2 -adrenérgicos.
Reversores. Sedação.

ABSTRACT

Dexmedetomidine is an α_2 -adrenergic agonist with sedative and analgesic properties. Its effects can be reversed by antagonists such as atipamezole and yohimbine, but there are still no studies that standardize doses and evaluate the effectiveness of these drugs. Thus, we aimed to evaluate different doses of atipamezole and yohimbine to revert the cardiovascular, respiratory, and sedative effects of dexmedetomidine in dogs. The seven dogs used in the experiment were submitted to seven treatments. For all treatments, the animals were sedated with dexmedetomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV) and reversion was performed after 20 minutes, using NaCl 0.9% (GC), as well as 25, 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ atipamezole (ATI25, ATI50, ATI100) and yohimbine (IOI25, IOI50, IOI100), respectively. We evaluated heart rate (HR), respiratory rate (RR), electrocardiography (ECG), systolic blood pressure (SBP), systolic (SI) and cardiac (CI) indexes, sedation score, and time to return to ambulation. After reversion, HR was increased in a dose-dependent manner for both reversers, but only IOI100 returned to baseline 10 minutes after reversal. Regarding SBP, the best performance was observed in ATI100, with no variations during the evaluation period. All antagonists/doses increased SI in comparison to GC, whereas IC had a significant increase in ATI100, IOI100, and IOI50. In the ECG evaluation, ATI50 and ATI100 were the most effective groups in reducing the occurrence of sinus arrest. The atrio-ventricular block was completely reversed with ATI100 and IOI100. The RR increased significantly in IOI100, with return to the baseline values, but was discrete for the other treatments. The intermediate (ATI50 and IOI50) and high (ATI100 and IOI100) doses of both antagonists were able to revert the sedative effects of dexmedetomidine with return to the baseline sedation score between 10 and 20 minutes. The time to ambulation was lower in ATI50, IOI100, and ATI100 groups, with the shortest time recorded in IOI100 (10.29 \pm 05.46 minutes). In conclusion, 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV atipamezole and yohimbine are effective in completely reversing the sedative effects of dexmedetomidine and have a dose-dependent effect on the reversion of cardiovascular and respiratory effects in dogs sedated with dexmedetomidine.

Keywords: α_2 -adrenoceptor-agonist. α_2 -adrenoceptor antagonists. Reversers. Sedation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	AGONISTAS DOS RECEPTORES A ₂ -ADRENERGICOS	13
3.2	DEXMEDETOMIDINA	16
3.3	ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES A ₂ -ADRENÉRGICOS	17
3.4	ATIPAMEZOLE.....	18
3.5	IOIMBINA	19
4	ATIPAMEZOLE E IOIMBINA: ESTUDO DE DOSES NA REVERSÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA EM CÃES.....	21
4.1	INTRODUÇÃO.....	23
4.2	MATERIAL E MÉTODOS	25
4.2.1	Análise estatística.....	27
4.3	RESULTADOS	27
4.4	DISCUSSÃO	33
4.5	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS.....	38
	ANEXO A - COMITE DE ÉTICA DO USO DE ANIMAIS	45
	ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	46
	ANEXO C - ESCALA DE SEDAÇÃO.....	47

1 INTRODUÇÃO

Na rotina clínica de pequenos animais, a sedação é utilizada como uma ferramenta para a realização de procedimentos médicos e diagnósticos, pois proporciona imobilização, previne ferimentos tanto do paciente quanto da equipe de trabalho, reduz o estresse e tranquiliza o paciente. Desta forma, quando necessário, deve ser feito o uso criterioso de sedativos e analgésicos (KARAS, 1999). A sedação é um estado caracterizado por depressão central, sonolência e algum relaxamento. O paciente geralmente fica inconsciente, porém pode despertar, sendo sensível a estimulações nocivas (TRANQUILLI; GRIMM, 2015).

Para essa finalidade, pode-se utilizar hipnóticos ou sedativos, incluindo α_2 -agonistas, benzodiazepínicos, opioides e propofol. Os α_2 -agonistas são amplamente utilizados pela possibilidade de administração intramuscular e por seu pronunciado efeito sedativo e ansiolítico. Esses efeitos são mediados pela ativação de autorreceptores (neurônios noradrenérgicos) supraespinhais e de receptores pós-sinápticos localizados na ponte (*locus coeruleus*) (CHIU et al., 1995; LEMKE, 2007).

A utilização desta classe farmacológica causa efeitos hemodinâmicos que incluem variação da pressão arterial de caráter bifásico, diminuição da frequência cardíaca (bradicardia reflexa) e do débito cardíaco e aumento do índice de resistência vascular sistêmica e da pressão venosa central (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998; MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; RANKIN, 2015). Porém, os efeitos tanto sedativos quanto hemodinâmicos dessa classe podem ser revertidos com a utilização de fármacos antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, destacando-se nesta classe a ioimbina e o atipamezole.

Contudo, a reversão por antagonistas α_2 -adrenérgicos não deve ser feita sem a consideração da perda de analgesia e de potenciais efeitos colaterais como excitação, tremores, sialorreia, vômitos e efeitos cardiovasculares adversos, incluindo taquicardia e hipotensão. Esses efeitos geralmente estão relacionados a superdosagem dos fármacos reversores (VOLMER et al., 1994; ANDRADE, 2004; RANKIN, 2015). Embora a utilização de α_2 -agonistas já seja muito popular na rotina clínica, ainda há carência de estudos relacionados ao uso dos diferentes antagonistas (ioimbina e atipamezole) e suas respectivas doses, justificando um estudo mais aprofundado do tema.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Objetivo geral: Definir o fármaco e a dose mais segura e eficaz para reversão dos efeitos sedativos, cardiovasculares e respiratórios da dexmedetomidina em cães.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a qualidade de reversão, o tempo para deambulação e os impactos cardiovasculares e respiratórios de diferentes doses de atipamezole e ioimbina, administrados por via intravenosa, em cães sedados com dexmedetomidina.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 AGONISTAS DOS RECEPTORES α_2 -ADRENÉRGICOS

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos são fármacos frequentemente utilizados na anestesiologia veterinária, devido aos seus efeitos sedativo, analgésico e miorelaxante, podendo ser utilizados em várias espécies. Os fármacos comumente utilizados incluem xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina, sendo a principal diferença entre eles a seletividade de ligação aos receptores $\alpha_2:\alpha_1$ (PUUMALA; RIEKKINEN; SIRVIÖ, 1997; RANKIN, 2015).

Os receptores α -adrenérgicos são classificados em α_1 e α_2 , de acordo com a posição anatômica e função fisiológica. Os receptores α_1 são pós-sinápticos, excitatórios e estão localizados no músculo liso vascular, nos tratos genitourinário e intestinal, no coração e no fígado e promovem vasoconstrição e efeitos simpatomiméticos. Em contrapartida, os receptores α_2 são inibitórios, e estão localizados principalmente na membrana pré-sináptica de neurônios nos centros superiores e em células pós-sinápticas. Quando ativados, os receptores α_2 -adrenérgicos induzem efeitos ansiolítico, sedativo, simpatolítico e anti-hipertensivo. Os receptores α_2 também são expressos nas células β do pâncreas e nas plaquetas, onde medeiam a inibição da liberação de insulina e a inibição da agregação plaquetária (LANGER, 1974; WILLIAMS; TURNER, 2009).

Os receptores α_2 -adrenérgicos apresentam ainda quatro subtipos: α_{2a} , localizados no córtex cerebral, *locus coeruleus*, tronco encefálico e medula espinhal, e são os principais responsáveis pela sedação, analgesia supra espinhal, bradicardia e hipotensão centralmente mediadas; α_{2b} , localizados no tálamo, corno dorsal da medula espinhal e endotélio vascular, cuja estimulação resulta em analgesia espinhal, vasoconstrição e bradicardia periféricamente mediadas; α_{2c} , também localizados na medula espinhal, onde modulam a analgesia espinhal, a termorregulação e o comportamento motor, e α_{2d} , com distribuição e função semelhantes aos α_{2a} (MIZOBE et al., 1996; ANSAH, 2004; RANKIN, 2015).

A ativação de receptores α -adrenérgicos por fármacos agonistas causa sedação. Contudo, fármacos menos seletivos podem ativar receptores α_1 e induzir excitação, inquietação, aumento da atividade locomotora e vigilância (PUUMALA; RIEKKINEN; SIRVIÖ, 1997; RANKIN, 2015).

Os agonistas α_2 atuam nos receptores α_2 -adrenérgicos pré e pós-sinápticos, e estão funcionalmente ligados à proteína G. Essas proteínas são responsáveis pela sinalização celular e ativação de sistemas efetores, que podem ser um canal iônico ou enzima. Quando ativados por um agonista, o receptor α_2 ativa a proteína G_i (inibitória), que inibe a enzima adenilato-ciclase, com diminuição subsequente do AMP-cíclico intracelular. Ocorre inibição de proteínas-alvo reguladoras, ativação do efluxo de potássio (K^+) e hiperpolarização da membrana, com consequente bloqueio dos canais para Ca^+ nos terminais nervosos, inibição da excitação de neurotransmissores e supressão da descarga neuronal (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000; WILLIAMS; TURNER, 2009).

Devido a ampla distribuição dos receptores α_2 -adrenérgicos, sua ativação resulta em efeitos nos diferentes sistemas (SCHOLZ; TONNER, 2000). No sistema nervoso central (SNC), a ligação do agonista α_2 ao receptor α_2 -adrenérgico inibe a liberação de norepinefrina na fenda sináptica, causando atenuação da excitação do SNC, especialmente no *locus coeruleus* (LC). O LC é um pequeno núcleo neuronal localizado bilateralmente no tronco cerebral superior onde se encontra o maior grupo de células noradrenérgicas no cérebro. O LC é um importante modulador do estado de alerta, sendo o principal local para a ação sedativa dos α_2 -agonistas (MURREL; HELLEBREKERS, 2005).

O efeito analgésico se dá pela ativação dos receptores pré e pós-sinápticos, com consequente hiperpolarização de neurônios responsáveis pela modulação de estímulos nociceptivos. Porém, existem algumas evidências clínicas que indicam que os efeitos analgésicos duram somente metade do período de sedação. Dessa forma, em caso de procedimentos cirúrgicos ou dolorosos, é indicada a associação com anestésicos locais ou outros analgésicos (CULLEN, 1996; SINCLAIR, 2003; LEMKE, 2004).

Além da ação sedativa e analgésica, a dexmedetomidina já se mostrou capaz de atenuar a lesão neuronal e preservar a função neurológica em camundongos após isquemia encefálica (BELL et al., 2014). Em estudo recente, a dexmedetomidina também reduziu a disfunção cognitiva pós-operatória em ratos, sustentando que essa classe farmacológica possa ser utilizada com cuidado em pacientes com afecção neurológica (ZHU et al., 2018).

No sistema respiratório, apesar dos agonistas α_2 -adrenérgicos reduzirem a frequência respiratória e o volume-minuto, os parâmetros de gasometria não se

alteraram significativamente em cães e gatos (KLIDE; CALDERWOOD; SOMA, 1975; LEMKE, 2004). Quando administrados em associação com outros sedativos, opioides ou anestésicos, os valores dos gases sanguíneos podem ser variáveis, porém frequentemente indicam insuficiência respiratória. O impulso ventilatório pode ser afetado, e é preciso tomar cuidado quando se administram os fármacos dessa classe em pacientes com função respiratória limítrofe ou depressão do SNC (BLOOR et al., 1989; LERCHE; MUIR, 2004).

Já no sistema cardiovascular, os agonistas α_2 -adrenérgicos causam alterações significativas, que podem ser ainda mais expressivas em pacientes instáveis ou com comprometimento cardiovascular (PADDLEFORD; HARVEY, 1999; SINCLAIR, 2003). Os principais efeitos cardiovasculares negativos de todos os fármacos dessa classe incluem bradicardia e bradiarritmias (bloqueios atrioventriculares de 1° e 2° grau), redução drástica do débito cardíaco (DC) em até 50% (L/min), variação da pressão arterial de caráter bifásico (aumento da pressão inicial, com posterior declínio), aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) e da pressão venosa central. Quanto a pressão arterial pulmonar, são relatadas alterações mínimas (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998; KUUSELA et al., 2000; SINCLAIR, 2003; MURRELL; HELLEBREKERS, 2005).

Existem duas principais causas da bradicardia induzida por α_2 -gonistas: diminuição do tônus simpático e resposta reflexa dos barorreceptores ao aumento da resistência vascular. A redução da frequência cardíaca é secundária a redução do fluxo de norepinefrina no SNC, diminuindo o tônus simpático. O aumento da resistência vascular sistêmica ocorre pela estimulação dos adrenoreceptores pós-sinápticos (periféricos), que resulta clinicamente no aumento drástico da pressão arterial. Essa hipertensão induz a bradicardia reflexa, com bradiarritmias associadas, que persistem devido aos efeitos centrais e redução do tônus simpático (KLIDE; CALDERWOOD; SOMA, 1975; PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998; SINCLAIR, 2003).

Para a prevenção da bradicardia associada ao uso de agonista α_2 -adrenérgico, a utilização de fármacos anticolinérgicos é controversa. Embora sejam efetivos no aumento da frequência cardíaca na fase inicial, a utilização desses fármacos pode agravar a fase inicial da hipertensão arterial, aumentando o trabalho cardíaco (pós-carga), a resistência vascular sistêmica e o consumo de oxigênio pelo miocárdio (ALIBHAI et al., 1996; SINCLAIR et al., 2002). Os agentes anticolinérgicos também são menos efetivos no caso de bradicardia tardia; nesses casos o uso de

agentes simpatomiméticos (ex. epinefrina) podem ser mais efetivos na reversão da bradicardia. A decisão quanto a abordagem mais adequada exige avaliação concomitante da pressão arterial do animal (RANKIN, 2015).

No sistema gastrointestinal, os agonistas α_2 -adrenérgicos inibem a atividade elétrica do intestino e induzem uma marcante inibição da motilidade do cólon, aumentando dessa forma o tempo de esvaziamento gástrico. Esses efeitos são mediados pela ativação visceral dos receptores α_2 e pela inibição da liberação de acetilcolina (MAUGERI et al., 1994; LEMKE, 2004). Outro sinal bastante presente em pequenos animais é o vômito, que ocorre devido a estimulação na zona de gatilho quimiorreceptora, muito próxima ao *locus coeruleus*. A xilazina induz o vômito durante a sedação em até 50% dos cães e 90% dos gatos (SINCLAIR, 2003). A medetomidina induz vômito em 8% dos cães e em 65% dos gatos (NILFORS; GARMER; ADOLFSSON, 1989, VÄHÄ-VAHE, 1989); e a dexmedetomidina induz vômito em 55% dos gatos (CARVALHO et al., 2019).

Outros efeitos que podem ser observados quando se utiliza um agonista α_2 -adrenérgico incluem: aumento da diurese com alterações de pH e osmolaridade, aumento da tonicidade da musculatura uterina, diminuição do hematócrito ocasionado pela vasodilatação esplênica, e aumento da glicose sanguínea devido a inibição da liberação de insulina mediada pela estimulação dos α_2 -adrenoreceptores, tornando-se assim contraindicado o uso de fármacos dessa classe em pacientes diabéticos (SAHA et al., 2005; TALUKDER et al., 2009; VALVERDE, 2010).

3.2 DEXMEDETOMIDINA

Dentre os agonistas α_2 -adrenérgicos, a dexmedetomidina é o mais seletivo e potente (MAZE; TRANQUILLI, 1991). Quimicamente, a dexmedetomidina é um enantiômero dextrógiro, farmacologicamente ativo da medetomidina, apresentando a relação de seletividade entre os receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 1620:1 (KAROL; MAZE, 2000; KO et al., 2011).

Após a administração intravenosa de dexmedetomidina nas doses de 10 e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, o pico de sedação e analgesia ocorre em 10 a 20 minutos, com e meia-vida terminal de 0,66 e 0,78 horas, respectivamente (KUUSELA et al., 2000). A dexmedetomidina sofre biotransformação através da glucoronidação direta e metabolismo mediado pelo citocromo P450 (hidroxilação mediada pelo CYP2A6),

com excreção dos metabolitos em 95% na urina e 4% nas fezes (GERTLER et al., 2001).

Clinicamente, a dexmedetomidina pode ser utilizada como fármaco único para sedações ou em conjunto com outros fármacos em anestesia geral balanceada. A associação de fármacos tem efeito sinérgico, aumentando a analgesia e diminuindo de forma considerável o consumo de opioides e anestésicos injetáveis e inalatórios (VILLELA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2003). Cães que receberam 20 µg/kg IV de dexmedetomidina mostraram redução de 88% na CAM do isoflurano em 30 minutos (BLOOR et al., 1992; KUUSELA et al., 2001). Os mecanismos pelos quais os agonistas α_2 -adrenérgicos potencializam os efeitos dos anestésicos inalatórios não foram totalmente esclarecidos. Considerando que esses agonistas não compartilham receptor em comum com os fármacos inalatórios, supõe-se que exista um sinergismo entre esses agentes no aumento da condutância do potássio e na hiperpolarização no SNC (SINCLAIR, 2003).

Assim como outros fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos, os efeitos cardiovasculares, sedativo e analgésico são reversíveis com a utilização dos antagonistas α_2 -adrenérgicos (TRANQUILLI; MAZE, 1993; GRANHOLM et al., 2007).

3.3 ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES α_2 -ADRENÉRGICOS

A disponibilidade de fármacos capazes de antagonizar os efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos é um dos fatores responsáveis pela popularidade dessa classe farmacológica. Os α_2 -antagonistas que são utilizados na prática de medicina veterinária são a ioimbina, a tolazolina, o atipamezole, o idazoxan e, mais recentemente, se tem relatos de uso do MK-467, um antagonista α_2 -adrenérgico de ação periférica (SINCLAIR, 2003; KALLIO-KUJALA et al., 2018).

Cada antagonista possui uma especificidade de reversão diferente, sendo o atipamezole aquele com maior especificidade, seguido do idazoxan, ioimbina e tolazolina. A utilização de antagonistas competitivos é importante, principalmente na reversão de complicações cardiovasculares e em situação de overdose inadvertida (VAINIO, 1997; SINCLAIR, 2003). No entanto, a reversão não deve ser feita sem considerar a perda de analgesia e potenciais efeitos adversos como excitação e efeitos cardiovasculares (GREENE, 1999). Além disso, se utilizada alta dose de

antagonista, podem ocorrer efeitos colaterais nos diferentes sistemas, incluindo excitação e tremores musculares, hipotensão severa, taquicardia, salivação e diarreia (LEMKE, 2007).

A administração deve ser feita, preferencialmente pela via intramuscular, pois a administração rápida pela via intravenosa pode resultar em vasodilatação, que é especialmente importante quando a administração do antagonista é feita durante a fase de resistência vascular sistêmica aumentada. Isso ocorre porque se não houver aumento concomitante da frequência e do débito cardíaco, a hipotensão será significativa. Assim, não se recomenda a administração de antagonista antes de 15 a 20 minutos da aplicação do agonista (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987; CARO VADILLO et al., 1995).

A dose do antagonista deve ser definida com base na quantidade e no tempo de administração do agonista, e em caso de dúvida sempre é melhor utilizar a menor dose do antagonista (LEMKE, 2007).

3.4 ATIPAMEZOLE

O atipamezole é o antagonista com maior seletividade para os α_2 -adrenoreceptores centrais e periféricos, apresentando a relação de seletividade entre os receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 8526:1. Por esse motivo, é o antagonista preferido para a reversão dos agonistas mais seletivos, medetomidina e dexmedetomidina (GREENE, 1999), embora também possa ser usado para antagonizar a xilazina e a medetomidina em várias espécies (VÄHÄ-VAHE, 1990b; ARNEMO; MOE; SØLI, 1993).

A afinidade do atipamezole e da ioimbina é semelhante nos receptores α_{2a} , α_{2b} e α_{2c} , porém o atipamezole possui aproximadamente 100 vezes mais afinidade aos receptores α_{2d} quando comparado com a ioimbina, e não possui efeito em receptores β -adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, ácido gama-aminobutírico (GABA) e benzodiazepínicos (VIRTANEN; SAVOLA; SAANO, 1989; SINCLAIR, 2003; TALUKDER et al., 2009). O atipamezole é considerado um antagonista competitivo superável e de dissociação rápida, ou seja, o seu efeito inibitório pode ser superado se a concentração do fármaco agonista for aumentada (KUKKONEN et al., 1997).

Quando o atipamezole (250 µg/kg IM) foi administrado isoladamente em cães, atingiu concentração plasmática máxima em 15 minutos, com volume de distribuição de 2,3 L/kg e meia-vida de eliminação de 56 minutos, aproximadamente (SALONEN et al., 1995). Além da reversão dos efeitos sedativos e cardiovasculares, o atipamezole também se mostrou eficaz na reversão da diurese causada pela medetomidina (TALUKDER et al., 2009).

A reversão completa da medetomidina é alcançada quando o atipamezole é administrado, em cães, na dose de quatro a seis vezes a dose da medetomidina, e em gatos, de duas a quatro vezes. Em ambos os casos, a dose do atipamezole deve ser reduzida se tiver decorrido mais de 30 minutos da administração da medetomidina (VÄHÄ-VAHE, 1990a, VÄHÄ-VAHE, 1990b). No caso da dexmedetomidina, a dose indicada pela bula do medicamento é dez vezes a dose para cães e cinco vezes a dose previamente administrada de dexmedetomidina para gatos (ANTISEDAN® BULA).

3.5 IOIMBINA

A ioimbina é um antagonista α_2 -adrenérgico de menor seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ (40:1). É produzido a partir da casca da árvore *Pausinystalia yohimbe* e da raiz de *Rauwolfia*. Atua como antagonista dos efeitos sedativos e cardiovasculares da xilazina em cães, gatos e várias espécies domésticas e exóticas (KITZMAN et al., 1982; HSU; LU; HEMBROUGHT, 1985; GROSS; TRANQUILLI, 1989; RIEBOLD; KANEPS; SCHOMOTZER, 1986; KREEGER et al., 1989; KOLLIAS-BAKER; COURT; WILLIAMS, 1993). Seu principal mecanismo de ação é o antagonismo não-competitivo irreversível, com dissociação lenta do receptor α_2 -adrenérgico. Nesse sentido, a ioimbina é capaz de impedir a ação de qualquer concentração do fármaco agonista e produzir o efeito máximo no receptor. O bloqueio do receptor α_2 aumenta a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas, causando aumento da pressão sanguínea e da frequência cardíaca e tremores musculares devido ao aumento da atividade motora. Em altas concentrações, esse fármaco pode interagir com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, causando efeito anestésico inespecífico (HATCH et al., 1982; GOLDBERG; ROBERTSON, 1983; KUKKONEN et al., 1997).

Em estudo sobre a farmacocinética, cães que receberam ioimbina (0,4 mg/kg) por via intravenosa apresentaram volume médio de distribuição de 4,5 L/kg, meia-vida de eliminação de 104 minutos e *clearance* de 30 ml/kg/min (JERNINGAN et al., 1988).

A reversão dos efeitos sedativos e cardiovasculares da xilazina (1 mg/kg IM) em cães e gatos é atingida com dose de ioimbina de 0,1 e 0,5 mg/kg respectivamente (HSU; LU; HEMBROUGHT, 1985; GROSS; TRANQUILLI, 1989). A ioimbina também apresentou resultado satisfatório ao antagonizar a diurese induzida após a administração de 20 µg/kg IM de medetomidina (TALUKDER et al., 2009).

As doses da ioimbina são escolhidas com base na dose utilizada do agonista, sendo recomendada a proporção agonista/ antagonista de: 10:1 e 2:1 para cães e gatos, respectivamente. Lembrando que, assim como no caso de outros antagonistas, a escolha da dose da ioimbina deve levar em consideração o tempo de administração do fármaco agonista. A ioimbina deve ser feita por via IV lenta a fim de evitar efeitos colaterais como tremores, taquicardia e hipotensão (LEMKE, 2007).

4 ATIPAMEZOLE E IOIMBINA: ESTUDO DE DOSES NA REVERSÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA EM CÃES

RESUMO

Objetivos: Avaliar diferentes doses de atipamezole e de ioimbina na reversão dos efeitos cardiovasculares, respiratórios e sedativos da dexmedetomidina em cães.

Delineamento do Estudo: Delineamento em quadrado latino com medidas repetidas no tempo.

Animais: Sete cães, adultos ($7,11 \pm 2,46$ kg).

Métodos: Em todos os tratamentos, os cães foram sedados com dexmedetomidina ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV) e a reversão foi realizada 20 minutos depois, utilizando solução NaCl 0,9% (GC), atipamezole (ATI25, ATI50 e ATI100) e ioimbina (IOI25, IOI50 e IOI100) nas doses de 25, 50 e $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV, respectivamente. Avaliaram-se, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), eletrocardiografia (ECG), pressão arterial sistólica (PAS), índices sistólico (IS) e cardíaco (IC), escore de sedação (ES) e o tempo para deambulação.

Resultados: Após a reversão, houve aumento da FC de forma dose-dependente para ambos os reversores, mas somente o IOI100 retornou aos valores basais. Quanto a PAS, o melhor desempenho foi observado no ATI100, não havendo variações durante todo período de avaliação. Na avaliação eletrocardiográfica, ATI50 e ATI100 foram os mais efetivos na redução de ocorrência da parada sinusal, mas o bloqueio átrio-ventricular foi completamente revertido com ATI100 e IOI100. Todos os reversores/doses causaram aumento significativo do IS em comparação ao GC, já o IC teve aumento significativo no ATI100, IOI100 e IOI50. A FR teve aumento significativo no IOI100, com retorno aos valores basais, mas os demais tratamentos o aumento foi discreto. As doses intermediárias (ATI50 e IOI50) e altas (ATI100 e IOI100) de ambos os antagonistas foram capazes de reverter os efeitos sedativos da dexmedetomidina com retorno ao escore basal de sedação entre 10 e 20 minutos, e deambulação entre 10 e 24 minutos.

Conclusões e relevância clínica: Conclui-se que o atipamezole e a ioimbina nas doses de 50 e $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV são efetivos na reversão completa dos efeitos sedativos, mas apresentam resposta dose-dependente na reversão dos efeitos cardiovasculares e respiratórios de cães sedados com dexmedetomidina.

Palavras-chave: agonista α_2 -adrenérgico, antagonistas α_2 -adrenérgicos, reversores, sedação.

ATIPAMEZOLE AND YOIMBINE: STUDY OF DOSIS TO ANTAGONIZE THE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE IN DOGS

ABSTRACT

Objectives: To evaluate different doses of atipamezole and yoimbine to revert the cardiovascular, respiratory, and sedative effects of dexmedetomidine in dogs

Study Design: Latin Square Design with repeated measures in time.

Animals: Seven adult dogs (7.11 ± 2.46 kg).

Methods: In all treatments dogs were sedated with 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine (IV) and reversion was performed 20 minutes later using: 0.9% NaCl (GC), and 25, 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenous atipamezole (ATI25, ATI50 and ATI100) and yohimbine (IOI25, IOI50 and IOI100), respectively. We evaluated heart rate (HR), respiratory rate (RR), electrocardiography (ECG), systolic blood pressure (SBP), systolic (SI) and cardiac (CI) indexes, and sedation score.

Results: After reversion, HR increased in a dose-dependent manner for both reversers, but only IOI100 returned to baseline. Regarding SBP, the best performance was observed in the ATI100, with no variations during the evaluation period. In the electrocardiographic evaluation, ATI50 and ATI100 were the most effective in reducing the occurrence of sinus arrest, but the atrioventricular block was completely reversed with ATI100 and IOI100. All antagonists/doses caused a significant increase in SI compared to GC, whereas CI had a significant increase in ATI100, IOI100, and IOI50. RR had a significant increase in IOI100, with a return to baseline, but the other treatments showed only a slight increase. Intermediate (ATI50 and IOI50) and high (ATI100 and IOI100) doses of both antagonists were able to revert the sedative effects of dexmedetomidine with a return to baseline sedation score between 10 and 20 minutes, and ambulation between 10 and 24 minutes.

Conclusions and clinical relevance: It was concluded that 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV atipamezole and yohimbine are effective in completely reversing the sedative effects of dexmedetomidine and have a dose-dependent effect on the reversion of cardiovascular and respiratory effects in dogs sedated with dexmedetomidine.

Keywords: α_2 -adrenoceptor-agonist, α_2 -adrenoceptor antagonists, reversers, sedation.

4.1 INTRODUÇÃO

A sedação é uma ferramenta muito utilizada na rotina clínica de pequenos animais para realização de procedimentos médicos e diagnósticos, pois proporciona imobilização, previne ferimentos tanto do paciente quanto da equipe de trabalho, reduz o estresse e tranquiliza o paciente (KARAS, 1999). A sedação é um estado caracterizado por depressão central, acompanhado de sonolência e algum relaxamento induzido centralmente. O paciente geralmente fica inconsciente, porém pode despertar, sendo sensível a estimulações nocivas (TRANQUILLI; GRIMM, 2015). Atualmente, o uso de fármacos da classe dos agonistas α_2 -adrenérgicos tem se popularizado, tendo a dexmedetomidina um grande destaque.

A dexmedetomidina é um agonista sintético do receptor α_2 -adrenérgico com propriedades sedativas e analgésicas, tratando-se de um enantiômero dextrógiro farmacologicamente ativo da medetomidina. Esse fármaco apresenta uma relação de especificidade e seletividade entre os receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 1620:1, apresentando maior potência em relação aos outros fármacos do seu grupo (KAROL; MAZE, 2000; KO et al., 2011). O mecanismo de ação básico dos fármacos α_2 -agonistas é baseado na inibição da liberação de noradrenalina na fenda sináptica, atenuando a excitação do sistema nervoso central. Os efeitos sedativos e ansiolíticos dessa classe são mediados pela ativação de autorreceptores (neurônios noradrenérgicos) supraespinhais ou de receptores pós-sinápticos localizados na ponte (*locus caeruleus*). Os receptores α_2 supraespinhais localizados na ponte desempenham papel importante na modulação descendente do impulso nociceptivo ao passo que os efeitos analgésicos são mediados pela ativação de heteroreceptores (neurônios não noradrenérgicos) situados no corno dorsal da medula espinhal (CHIU et al., 1995; LEMKE, 2007; ELFENBEIN et al., 2009).

Os efeitos hemodinâmicos dos α_2 -agonistas em cães geralmente são descritos como variação da pressão arterial de caráter bifásico (aumento da pressão sanguínea inicial e posterior declínio), diminuição da frequência cardíaca (bradicardia reflexa) e do débito cardíaco, aumento do índice de resistência vascular sistêmica e pressão venosa central, com mínimas alterações na pressão arterial pulmonar (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998; MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; RANKIN, 2015).

Como outros agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, os efeitos da dexmedetomidina são reversíveis com a utilização de fármacos antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos: ioimbina, tolazolina, idazoxan e atipamezole (TRANQUILLI; MAZE, 1993; RANKIN, 2015). Eles se diferem quanto a especificidade e seletividade com os receptores α_2 -adrenérgicos e variam quanto à capacidade de se ligarem aos receptores imidazolínicos (VILLELA; NASCIMENTO JUNIOR, 2003). O mecanismo de ação dos antagonistas α_2 -adrenérgicos se dá pela capacidade de potencializar a liberação de noradrenalina e adrenalina nas terminações nervosas e potencializar o fluxo simpático (VITAL; ACCO, 2011).

Dentre os antagonistas α_2 -adrenérgicos, a ioimbina e o atipamezole são utilizados para reverter os efeitos produzidos por agonistas α_2 -adrenérgicos como bradicardia, hipotermia, sedação e analgesia (TALUKDER et al., 2009).

O atipamezole é um antagonista potente, com alta seletividade e especificidade, usado para reverter os efeitos sedativos e simpátolíticos dos agonistas α_2 -adrenérgicos (VIRTANEN; SAVOLA; SAANO, 1989; ANDRADE, 2004).

A ioimbina é um antagonista adrenérgico α_2 -seletivo, que atua de forma competitiva e irreversível, com dissociação lenta do receptor α_2 (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996). Na medicina veterinária, a ioimbina é utilizada em várias espécies (cães, gatos, equinos, ovelhas, roedores e algumas espécies silvestres) para reversão parcial ou total dos efeitos sedativos ou indesejáveis causados pela xilazina, romifidina, detomidina e o amitraz (ANDRADE, 2004).

Independente do antagonista empregado, a reversão não deve ser feita sem a consideração da perda de analgesia e de potenciais efeitos colaterais, incluindo excitação, tremores, sialorreia, vômitos, taquicardia e hipotensão. Esses efeitos geralmente estão relacionados a superdosagem destes fármacos (VOLMER et al., 1994; ANDRADE, 2004; RANKIN, 2015). Embora a utilização da dexmedetomidina na rotina clínica esteja se popularizando, há uma carência de estudos relacionados às doses empregadas para seus reversores.

Assim, objetivou-se avaliar os efeitos cardiovasculares, respiratórios, a capacidade de reversão, bem como o tempo para retorno à deambulação, após a administração de três diferentes doses de atipamezole ou ioimbina por via intravenosa em cães sedados com dexmedetomidina.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e encoberto. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) da UFPR-Setor Palotina sob o protocolo nº 27/2017 (ANEXO A). Os responsáveis pelos animais aceitaram participar do presente estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

Foram selecionados sete cães (quatro fêmeas e três machos), adultos, com idade entre um e cinco anos, com a média de peso corporal de $7,11 \pm 2,46$ kg, oriundos de um abrigo de animais. Para que fossem admitidos no estudo, todos os animais foram submetidos a exame físico, laboratorial (hemograma, análise de proteínas plasmáticas totais, dosagem sérica de albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina), ecocardiografia e eletrocardiografia para comprovação do estado de saúde. Durante o período de experimento, os animais foram alocados em baias individuais, recebendo ração comercial para cães e água *ad libitum*. Estes foram submetidos a jejum alimentar de oito horas antes de cada ensaio experimental.

O estudo seguiu delineamento em quadrado latino com medidas repetidas no tempo. Dessa forma, todos os animais foram submetidos a sete tratamentos, com intervalo de no mínimo sete dias entre eles.

Antes da aplicação dos fármacos (T_{BASAL}), os animais foram avaliados quanto ao escore de sedação por meio de escala composta (GURNEY; CRIPPS; MOSSING, 2009) (ANEXO C), sendo o escore definido pela somatória de pontuações para postura espontânea, reflexo palpebral, posição do globo ocular, resposta ao som, resistência ao decúbito lateral e aparência geral do animal. A pontuação variou entre zero (nenhuma sedação) e 15 (sedação máxima). Avaliou-se ainda frequência cardíaca (FC) por estetoscopia torácica, frequência respiratória (FR) por observação de movimentos toracoabdominais, saturação de oxihemoglobina (SpO_2) por meio de oxímetro de pulso posicionado na orelha externa (LifeWindow LW9xVet - DIGICARE®), pressão arterial sistólica (PAS) (média de três aferições consecutivas) por meio de doppler vascular (Parks Medical® modelo 811B) com posicionamento do transdutor sobre a região da artéria mediana, e utilização de manguitos de largura correspondente a 40% da circunferência do membro, temperatura retal (TR) por método de termometria digital, eletrocardiografia (ECG)

utilizando-se eletrocardiógrafo computadorizado (TEB® ECG-PC), débito cardíaco (DC) e volume sistólico (VS) por meio de exame ecocardiográfico (Affiniti 50 – Philips®, transdutor setorial pediátrico modelo S8-3, com frequência de 3 MHz a 8 MHz). Com base nos dados coletados, calculou-se ainda índice cardíaco (IC) e índice sistólico (IS). Para cálculo do IC, dividiu-se o valor do DC pela área de superfície corpórea (ASC) em m²; e para o IS dividiu-se o valor do VS pela ASC em m².

Em seguida, realizou-se venóclise da veia cefálica, seguida de sedação com 10 µg/kg de dexmedetomidina (Dexdomitor; Zoetis; Brasil), por via intravenosa. Os animais foram mantidos em mesa acolchoada e monitorados quanto ao escore de sedação (ES), FC, FR, T°C, PAS, ECG, SpO₂, VS e DC. Aos 20 minutos após a aplicação da dexmedetomidina (T_{DEX}), todos os parâmetros foram registrados e, em seguida, os tratamentos foram administrados. No grupo controle (GC) foi administrado solução de NaCl a 0,9% (0,1 ml/kg). Nos grupos ATI25, ATI50 e ATI100 foram administrados atipamezole (Antisedan; Zoetis; Brasil) nas doses 25, 50 e 100 µg/kg, respectivamente. Nos grupos IOI25, IOI50, e IOI100, foram administrados ioimbina (Drogavet; Brasil) nas doses 25, 50 e 100 µg/kg, respectivamente. Todos os fármacos foram diluídos em solução salina e o volume total foi padronizado em 0,1 ml/kg e administrado lentamente durante dois minutos por via intravenosa.

Após a administração dos tratamentos, os animais foram avaliados quanto ao ES, FC, FR, T°C, PAS, ECG e SpO₂ a cada 5 minutos (T5, T10, T15, T20, T25, T30) até que se completasse 30 minutos da administração do reversor. O VS e o DC foram avaliados 10 (T10) e 30 minutos (T30) após aplicação dos fármacos reversores.

Todos os parâmetros foram aferidos pelos mesmos pesquisadores, sem o conhecimento prévio do tratamento administrado. Os exames ecocardiográficos foram realizados por um mesmo operador experiente.

Ao final de cada dia, os animais eram permitidos se recuperar e tão logo estivessem ativos, recebiam água e ração. Ao final do experimento, todos os animais foram castrados e doados.

4.2.1 Análise estatística

Os dados de FC, FR, PAS e ES foram analisados com medidas repetidas no tempo em modelo misto (PROC MIXED), no qual foram considerados os efeitos fixos de tratamento, tempo e suas interações. O efeito aleatório de animal foi considerado no modelo. A estrutura de erros mais adequada para cada variável foi definida de acordo com os critérios de informação de Akaike corrigido (AICC) e Bayesiano (BICC). As médias que apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) para os efeitos fixos e para as suas interações foram comparadas pelo teste de Fischer (PROC LSMEANS). Os dados referentes ao tempo para deambulação, foram submetidos à análise de variância (PROC GLM) em relação aos tratamentos, e as médias foram comparadas pelo teste t (LSD) (PROC MEANS). Os dados referentes ao IS e IC foram submetidos à análise de variância e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey.

Os dados referentes a eletrocardiografia não apresentaram distribuição normal e foram submetidos à análise não paramétrica de Kruskal-Wallis (PROC NPAR1WAY) em relação aos tratamentos. As médias que apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tratamentos foram comparadas pelo teste de t (LSD) (PROC MEANS). Todas as análises foram realizadas no programa Statistical Analysis System, versão 9.0.

4.3 RESULTADOS

Todos os cães eram sem raça definida, com idade variando entre um e cinco anos e escore corporal entre quatro e cinco (BALDWIN et al., 2010).

Para todas as variáveis, não houve diferença significativa entre grupos antes da administração da dexmedetomidina (T_{BASAL}), exceto para frequência respiratória.

Os parâmetros cardiovasculares incluíram frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), índice sistólico (IS), índice cardíaco (IC) (TABELA 1) e arritmias cardíacas. Foi observada bradicardia aos 20 minutos após administração de dexmedetomidina (T_{DEX}) em todos os grupos, caracterizada por frequência cardíaca (FC) inferior a 60bpm. No grupo controle (GC), a bradicardia se estendeu durante todo o período de avaliação (T_{30}). Por outro lado, houve aumento gradual ao longo do tempo para todos os reversores e doses, sendo mais discreto nos

grupos ATI25 e IOI25, intermediário para ATI50, IOI50 e ATI100 e mais evidente no IOI100, o qual apresentou retorno à frequência basal (T_{BASAL}) após 10 minutos da reversão (T10). Apesar do aumento progressivo da FC, a bradicardia foi revertida ($\text{FC} > 60\text{bpm}$) apenas nos grupos ATI100, IOI50 e IOI100 aos 5 e 10 minutos da reversão.

Para todos os grupos, a pressão arterial sistólica (PAS) se manteve igual ou superior ao T_{BASAL} aos vinte minutos da sedação (T_{DEX}). No GC, houve redução gradual da PAS ao longo do tempo, que foi estatisticamente significativa a partir de T20 e persistiu até a última avaliação (T30).

Nos grupos ATI25, IOI25, ATI50, IOI50 e IOI100, houve redução significativa da PAS em T5, com retorno aos valores basais nos momentos subsequentes. Por outro lado, no grupo ATI100 não houve variação significativa da PAS ao longo do tempo (TABELA 1). Apesar da redução da PAS logo após a administração do reversor no IOI100, os valores foram estatisticamente semelhantes ao ATI100 nos demais momentos de avaliação.

TABELA 1- FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC), PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS), ÍNDICE CARDÍACO (IC) E ÍNDICE SISTÓLICO (IS) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) EM CÃES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA (10 µg/kg IV) E APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE SOLUÇÃO SALINA (GC), ATIPAMEZOLE NAS DOSES DE 25 (ATI25), 50 (ATI50) e 100 (ATI100) µg/kg OU IOIMBINA NAS DOSES DE 25 (IOI25), 50 (IOI50) E 100 (IOI100) µg/kg.

Variáveis	Grupos	T _{BASAL}	T _{DEX}	T5	T10	T15	T20	T25	T30	
FC bpm	GC	93,85 ± 16,91 ^{Aa}	39,57 ± 4,61 ^{ABb}	38,43 ± 6,05 ^{Cb}	39,29 ± 6,87 ^{Db}	39,57 ± 6,27 ^{Cb}	39,86 ± 6,52 ^{Cb}	40,29 ± 6,29 ^{Eb}	40,86 ± 7,24 ^{Db}	
		93,14 ± 14,08 ^{Aa}	37,00 ± 4,40 ^{Bd}	41,00 ± 6,06 ^{Ccd}	42,43 ± 8,38 ^{Bcd}	48,86 ± 16,97 ^{Cbc}	48,29 ± 17,37 ^{Bbc}	48,57 ± 12,43 ^{DEbc}	52,00 ± 14,40 ^{CDb}	
	ATI25	95,29 ± 12,05 ^{Aa}	39,57 ± 6,55 ^{ABc}	50,57 ± 10,03 ^{BCb}	51,29 ± 10,27 ^{CDb}	51,14 ± 15,73 ^{Cb}	56,86 ± 12,32 ^{Bb}	54,43 ± 13,83 ^{CDb}	57,71 ± 8,69 ^{BCb}	
		83,00 ± 11,12 ^{Aa}	40,29 ± 7,36 ^{ABc}	60,02 ± 34,39 ^{Bb}	66,58 ± 22,85 ^{Bb}	67,00 ± 12,17 ^{Bb}	72,00 ± 18,90 ^{Ab}	66,29 ± 13,57 ^{BCb}	67,57 ± 10,98 ^{Bb}	
	ATI100	83,71 ± 13,19 ^{Aa}	35,57 ± 4,93 ^{Bd}	42,86 ± 4,95 ^{BCcd}	42,00 ± 3,42 ^{Dcd}	43,71 ± 7,97 ^{Ccd}	45,86 ± 11,08 ^{BCc}	50,57 ± 15,55 ^{DEbc}	53,57 ± 11,60 ^{CDb}	
		93,86 ± 15,41 ^{Aa}	39,00 ± 5,35 ^{ABd}	49,71 ± 11,24 ^{BCd}	60,57 ± 16,79 ^{BCc}	71,29 ± 16,76 ^{Bb}	74,71 ± 19,20 ^{Ab}	76,29 ± 13,82 ^{ABb}	69,86 ± 10,78 ^{Bb}	
	IOI25	88,29 ± 13,11 ^{Ab}	42,71 ± 7,36 ^{Ac}	78,57 ± 41,21 ^{Ab}	83,57 ± 30,96 ^{Aa}	90,00 ± 22,17 ^{Aa}	86,00 ± 15,79 ^{Ab}	87,00 ± 19,29 ^{Ab}	87,29 ± 23,03 ^{Ab}	
		124,71 ± 12,24 ^{Aa}	125,29 ± 19,88 ^{ABa}	124,00 ± 21,59 ^{ABa}	119,71 ± 19,95 ^{BCab}	119,14 ± 22,74 ^{BCab}	107,00 ± 14,51 ^{CDb}	108,00 ± 18,25 ^{BCb}	107,00 ± 21,45 ^{Db}	
	PAS mmHg	GC	130,43 ± 15,31 ^{Aa}	128,71 ± 17,65 ^{ABa}	117,71 ± 18,92 ^{ABCb}	111,86 ± 16,32 ^{Cb}	115,57 ± 14,13 ^{Cb}	121,00 ± 16,75 ^{ABCab}	119,86 ± 20,95 ^{ABCab}	123,57 ± 20,69 ^{ABCab}
			124,71 ± 8,69 ^{Aa}	120,71 ± 15,54 ^{Ba}	100,86 ± 21,21 ^{Db}	118,29 ± 22,92 ^{BCa}	109,86 ± 21,44 ^{Cab}	115,71 ± 22,66 ^{BCDa}	112,71 ± 27,58 ^{BCab}	109,29 ± 21,01 ^{CDab}
		ATI25	123,86 ± 15,79 ^{Aa}	132,86 ± 29,03 ^{ABa}	127,43 ± 38,59 ^{Aa}	136,43 ± 36,68 ^{Aa}	134,57 ± 33,13 ^{ABa}	132,14 ± 36,46 ^{Aa}	130,43 ± 27,65 ^{Aa}	135,86 ± 27,46 ^{Aa}
			119,14 ± 15,25 ^{Ab}	122,71 ± 17,59 ^{ABa}	108,57 ± 17,48 ^{BCDb}	111,57 ± 10,88 ^{Cab}	105,71 ± 14,29 ^{Cb}	107,43 ± 24,23 ^{CDb}	109,43 ± 22,95 ^{BCb}	112,43 ± 24,47 ^{BCDab}
ATI100		114,57 ± 11,63 ^{Abc}	138,43 ± 16,33 ^{Aa}	107,57 ± 21,42 ^{CDbc}	113,43 ± 23,29 ^{BCbc}	118,00 ± 23,81 ^{Cb}	102,57 ± 33,99 ^{Dc}	105,43 ± 36,10 ^{Cbc}	115,75 ± 39,09 ^{BCDbc}	
		117,43 ± 11,46 ^{Ac}	132,00 ± 10,47 ^{ABab}	116,29 ± 20,73 ^{ABCDd}	129,29 ± 23,75 ^{ABabc}	136,71 ± 26,81 ^{Aa}	124,29 ± 28,55 ^{ABbcd}	124,29 ± 26,79 ^{ABbcd}	126,43 ± 25,40 ^{ABabcd}	
IC L/min/m ²		GC	3,27	1,04		0,96				1,12
		ATI25	3,00	0,89		1,10				1,46
	ATI50	3,01	0,90		1,43				1,78	
	ATI100	2,47	0,77		2,19				2,09	
	IOI25	2,95	0,74		1,11				1,59	
	IOI50	3,05	0,82		1,93				2,43	
IS ml/bat/m ²	GC	35,01	26,27		24,92				27,62	
	ATI25	32,48	22,57		26,05				27,89	
	ATI50	31,22	21,60		28,16				29,91	
	ATI100	30,04	19,70		29,87				30,46	
	IOI25	35,59	21,46		26,44				29,40	
	IOI50	32,59	23,00		31,87				34,38	
IOI100	31,11	21,05		28,77				30,57		

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: T_{BASAL}: Antes da sedação; T_{DEX}: 20 minutos após a sedação com dexmedetomidina; T5, T10, T15, T20, T25, T30: 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos após a reversão, respectivamente.

Letras maiúsculas diferentes na coluna evidenciam a diferença estatística entre grupos; letras minúsculas diferentes na linha evidenciam a diferença estatística entre tempos pelo teste de Fisher (p<0,05).

Houve redução significativa dos índices sistólico (IS) e cardíaco (IC) após administração de dexmedetomidina em todos os grupos. A dexmedetomidina reduziu o IS em 24,87 a 39,89%, e o IC, em 67,61 a 74,73% em relação ao basal. No GC, os IS e IC não aumentaram de forma significativa ao longo do tempo. Contudo, independente do fármaco e da dose, foi observado aumento significativo

do IS após administração dos reversores. Para o IC, foi observado aumento mais expressivo nos grupos ATI100, IOI100 e IOI50 (TABELA 2).

TABELA 2 – PORCENTAGEM (%) DE REDUÇÃO E AUMENTO DOS ÍNDICES SISTÓLICO (IS) E CARDÍACO (IC) EM CÃES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA (10 µg/kg IV) E APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE SOLUÇÃO SALINA (GC), ATIPAMEZOLE NAS DOSES DE 25 (ATI25), 50 (ATI50) e 100 (ATI100) µg/kg OU IOIMBINA NAS DOSES DE 25 (IOI25), 50 (IOI50) E 100 (IOI100) µg/kg.

VARIÁVEIS	TRATAMENTO	% REDUÇÃO (T _{BASAL} /T _{DEX})	% AUMENTO (T _{DEX} /T ₁₀)	%AUMENTO (T _{DEX} /T ₃₀)
IS	GC	24,87 ^A	-5,30 ^B	5,39 ^B
	ATI25	30,26 ^A	16,95 ^{AB}	25,04 ^{AB}
	ATI50	29,44 ^A	33,49 ^{AB}	42,03 ^{AB}
	ATI100	32,91 ^A	57,79 ^A	61,3 ^A
	IOI25	39,89 ^A	24,66 ^{AB}	41,34 ^{AB}
	IOI50	28,72 ^A	43,93 ^A	53,39 ^{AB}
	IOI100	32,60 ^A	39,01 ^{AB}	50,66 ^{AB}
IC	GC	67,61 ^A	-7,48 ^D	7,88 ^D
	ATI25	70,48 ^A	24,34 ^{CD}	62,62 ^{CD}
	ATI50	69,08 ^A	68,79 ^{BCD}	112,77 ^{BCD}
	ATI100	67,88 ^A	206,43 ^A	178,92 ^{AB}
	IOI25	74,73 ^A	53,40 ^{CD}	122,35 ^{BC}
	IOI 50	72,80 ^A	139,39 ^{ABC}	203,88 ^{AB}
	IOI100	70,64 ^A	192,47 ^{AB}	235,85 ^A

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: T_{BASAL}: Antes da sedação; T_{DEX}: 20 minutos após a sedação com dexmedetomidina; T₁₀, T₃₀: 10 e 30 minutos após a reversão, respectivamente.

Letras maiúsculas diferentes na coluna evidenciam a diferença estatística entre grupos pelo teste de Tukey (p<0,05).

Na avaliação eletrocardiográfica, foram observados parada sinusal (PS) e bloqueio atrioventricular de 2º grau Mobitz tipo II (BAV2) em todos os animais após administração de dexmedetomidina. A PS foi persistente (100%) nos grupos GC, ATI25 e IOI25, com redução mais significativa da ocorrência em ATI50 (57,14%) e ATI100 (28,57%) em comparação aos demais grupos. O BAV2 foi persistente no GC (100%), mas foi completamente revertido no ATI100 e IOI100, apesar da menor ocorrência evidenciadas também no ATI125, IOI25, ATI50 e IOI50 (TABELA 3).

TABELA 3 – PORCENTAGEM (%) DE OCORRÊNCIA DE ARRITMIAS OBSERVADAS APÓS A SEDAÇÃO DE CÃES COM DEXMEDETOMIDINA (10 µg/kg IV) E APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE SOLUÇÃO SALINA (GC), ATIPAMEZOLE NAS DOSES DE 25 (ATI25), 50 (ATI50) e 100 (ATI100) µg/kg OU IOIMBINA NAS DOSES DE 25 (IOI25), 50 (IOI50) E 100 (IOI100) µg/kg.

PS	GC	ATI25	ATI50	ATI100	IOI25	IOI50	IOI100
Pós Dex	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A
Pós Rev	100 ^A	100 ^A	57,14 ^{BC}	28,57 ^C	100 ^A	85,71 ^{AB}	71,43 ^{AB}
BAV 2							
Pós Dex	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A	100 ^A
Pós Rev	100 ^A	28,57 ^{BC}	28,57 ^{BC}	00,00 ^C	42,86 ^B	28,57 ^{BC}	00,00 ^C

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: PS: Parada sinusal, BAV2: Bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II.

Letras maiúsculas diferentes na linha evidenciam diferença estatística entre os grupos pelo teste t(LSD) ($p < 0,05$).

Quanto a FR, foi observada redução significativa no T_{DEX} em todos os grupos, que se manteve reduzida apenas no GC durante todo o período de monitoração. Após a administração dos reversores, houve aumento progressivo da FR em todos os grupos, sendo mais discreto em ATI25, IOI25 e ATI50 e mais evidente em ATI100, IOI50 e IOI100. No ATI100, o aumento da FR foi mais significativo em T10, mas ocorreu de forma progressiva e discreta ao longo do tempo. No IOI100, aumento significativo ocorreu em T5, com retorno aos valores basais em T10, sendo o único grupo a evidenciar retorno da FR aos valores basais durante o período de avaliação (TABELA 4).

Os valores para SpO_2 e temperatura corporal não apresentaram diferenças significativas entre os grupos após a administração dos fármacos apresentando as médias $97,71 \pm 0,49\%$ e $38,26 \pm 0,36^\circ C$, respectivamente.

Com relação ao escore de sedação (ES), foi observado um aumento significativo após administração de dexmedetomidina (T_{DEX}) em comparação ao T_{BASAL} . No grupo controle, o ES permaneceu alto durante todo o período experimental. Todos os fármacos reversores e doses empregadas causaram redução do ES ao longo do tempo. Nos grupos ATI 25 e IOI25, a redução foi igualmente discreta e gradativa, mas apenas o ATI25 foi capaz de causar retorno aos valores basais em T30. Os grupos ATI50, ATI100, IOI50 e IOI100 foram estatisticamente semelhantes, com redução significativa do ES em T5 para todos,

mas com retorno aos valores basais em T10 para IOI100, T15 para IOI50 e ATI100 e T20 para ATI50 (TABELA 4).

No GC, o tempo médio para retorno à deambulação foi de $37,43 \pm 08,55$ min, sendo estatisticamente semelhante a ATI25 ($33,29 \pm 08,01$) e IOI25 ($28,57 \pm 13,57$). O grupo IOI50 apresentou tempo intermediário, com retorno em $24,57 \pm 13,59$ min. Já os grupos IOI100 ($10,29 \pm 05,46$ min), ATI100 ($14,43 \pm 05,58$ min) e ATI50 ($20,29 \pm 14,16$ min) foram semelhantes entre si, sendo o menor tempo registrado para IOI100.

TABELA 4 - FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (FR), ESCORE DE SEDAÇÃO (ES) (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) EM CÃES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV) E APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE SOLUÇÃO SALINA (GC), ATIPAMEZOLE NAS DOSES DE 25 (ATI25), 50 (ATI50) e 100 (ATI100) $\mu\text{g}/\text{kg}$ OU IOIMBINA NAS DOSES DE 25 (IOI25), 50 (IOI50) E 100 (IOI100) $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Variáveis	Grupos	T _{BASAL}	T _{DEX}	T5	T10	T15	T20	T25	T30	
FR mpm	GC	27,09 \pm 6,92 ^{Ba}	12,71 \pm 5,91 ^{Ab}	10,71 \pm 3,15 ^{Bb}	10,86 \pm 2,61 ^{Eb}	11,00 \pm 3,06 ^{Db}	10,57 \pm 3,36 ^{Db}	11,14 \pm 2,85 ^{Db}	11,14 \pm 2,97 ^{Eb}	
	ATI25	27,09 \pm 4,37 ^{Ba}	9,71 \pm 2,36 ^{Ac}	10,71 \pm 4,07 ^{Bc}	11,71 \pm 3,35 ^{DEbc}	13,57 \pm 5,83 ^{CDbc}	15,43 \pm 3,82 ^{Cb}	15,43 \pm 5,26 ^{CDb}	15,29 \pm 6,10 ^{DEb}	
	ATI50	27,29 \pm 3,09 ^{Ba}	10,29 \pm 2,43 ^{Ac}	15,29 \pm 8,04 ^{Bb}	15,86 \pm 3,63 ^{CDb}	16,14 \pm 3,72 ^{Cb}	15,71 \pm 3,77 ^{BCb}	16,29 \pm 6,42 ^{Cb}	18,57 \pm 4,31 ^{CDb}	
	ATI100	26,82 \pm 3,92 ^{Ba}	11,14 \pm 3,89 ^{Ac}	18,72 \pm 7,22 ^{ABb}	21,71 \pm 4,50 ^{ABb}	21,00 \pm 5,03 ^{Bb}	18,86 \pm 3,76 ^{BCb}	18,71 \pm 4,39 ^{BCb}	20,29 \pm 4,03 ^{BCb}	
	IOI25	32,29 \pm 4,39 ^{Aa}	11,86 \pm 6,20 ^{Ac}	11,00 \pm 2,24 ^{Bc}	13,57 \pm 4,43 ^{DEbc}	15,14 \pm 3,76 ^{Cbc}	17,00 \pm 3,46 ^{BCb}	15,29 \pm 3,25 ^{CDbc}	16,43 \pm 5,32 ^{CDb}	
	IOI50	29,00 \pm 8,10 ^{Aba}	10,86 \pm 2,34 ^{Ac}	14,14 \pm 4,60 ^{Bc}	20,29 \pm 6,82 ^{BCb}	21,71 \pm 4,68 ^{Bb}	20,43 \pm 5,44 ^{Bb}	22,29 \pm 7,54 ^{Bb}	23,57 \pm 8,40 ^{ABb}	
	IOI100	25,57 \pm 5,65 ^{Ba}	12,71 \pm 6,90 ^{Ac}	21,29 \pm 6,13 ^{Ab}	25,14 \pm 6,64 ^{Aa}	28,00 \pm 9,52 ^{Aa}	26,43 \pm 6,21 ^{Aa}	29,00 \pm 6,90 ^{Aa}	25,00 \pm 5,35 ^{Aa}	
	ES	GC	0,71 \pm 0,95 ^{Ac}	13,43 \pm 1,13 ^{ABa}	13,14 \pm 0,90 ^{Aab}	13,29 \pm 0,76 ^{Aab}	12,43 \pm 1,13 ^{Aab}	11,86 \pm 1,57 ^{Aab}	11,86 \pm 2,12 ^{Aab}	11,57 \pm 2,37 ^{Ab}
	ATI25	0,29 \pm 0,76 ^{Ad}	13,43 \pm 1,13 ^{ABa}	10,86 \pm 4,10 ^{Aa}	8,57 \pm 3,74 ^{Bb}	7,14 \pm 4,18 ^{Bb}	5,14 \pm 3,53 ^{Bc}	4,14 \pm 2,73 ^{BCc}	1,43 \pm 1,90 ^{BCd}	
	ATI50	0,29 \pm 0,29 ^{Ae}	13,57 \pm 1,13 ^{Aa}	6,57 \pm 3,36 ^{Bb}	5,00 \pm 3,06 ^{Cbc}	3,71 \pm 2,21 ^{CDcd}	2,86 \pm 2,85 ^{BCcde}	2,00 \pm 1,41 ^{CDde}	1,29 \pm 1,70 ^{BCe}	
ATI100	0,29 \pm 0,76 ^{Ad}	13,71 \pm 0,49 ^{Aa}	4,00 \pm 3,32 ^{Bb}	2,71 \pm 2,87 ^{Cbc}	0,86 \pm 1,46 ^{Dcd}	1,86 \pm 2,61 ^{Cbod}	1,43 \pm 2,23 ^{Dbod}	0,43 \pm $\pm 1,13$ ^{Cod}		
IOI25	0,57 \pm 1,13 ^{Ae}	13,71 \pm 0,49 ^{Aa}	11,14 \pm 3,72 ^{Ab}	10,29 \pm 3,82 ^{ABb}	6,43 \pm 4,86 ^{BCc}	5,43 \pm 2,57 ^{Bc}	4,86 \pm 3,53 ^{Bc}	2,57 \pm 2,37 ^{Bd}		
IOI50	0,86 \pm 1,57 ^{Ac}	13,57 \pm 0,53 ^{Aa}	4,29 \pm 3,64 ^{Bb}	3,86 \pm 3,39 ^{Cb}	2,14 \pm 1,86 ^{Dbc}	1,86 \pm 2,12 ^{Cbc}	1,14 \pm 1,86 ^{Dc}	0,57 \pm 0,79 ^{Cc}		
IOI100	0,57 \pm 0,98 ^{Ac}	12,29 \pm 1,98 ^{Ba}	4,86 \pm 5,49 ^{Bb}	2,86 \pm 3,39 ^{Cc}	1,57 \pm 1,62 ^{Dcd}	0,29 \pm 0,76 ^{Cd}	0,43 \pm 1,13 ^{Dd}	0,43 \pm 1,13 ^{Cd}		

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: T_{BASAL}: Antes da sedação; T_{DEX}: 20 minutos após a sedação com dexmedetomidina; T5, T10, T15, T20, T25, T30: 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos após a reversão, respectivamente.

Letras maiúsculas diferentes na coluna evidenciam a diferença estatística entre grupos; letras minúsculas diferentes na linha evidenciam a diferença estatística entre tempos pelo teste de Fischer ($p < 0,05$).

4.4 DISCUSSÃO

O presente estudo se baseia nas hipóteses do uso de menores doses de atipamezole por via intravenosa ou do uso da ioimbina como alternativa ao atipamezole na reversão dos efeitos sedativos e cardiorrespiratórios causados pela dexmedetomidina.

A dose utilizada de 10 ug/kg de dexmedetomidina (KUUSELA et al., 2000) propiciou sedação intensa em todos os animais, caracterizada por escores entre 12,29 e 13,71 em escala de 15 (GURNEY; CRIPPS; MOSING, 2009) após 20 minutos da administração do sedativo. A via intravenosa foi utilizada a fim de diminuir as variações individuais de velocidade de absorção do fármaco, que são mais comuns na via intramuscular (AMBRISKO; HIKASA, 2003).

No presente estudo, as alterações cardiovasculares causadas pela dexmedetomidina incluíram bradicardia, parada sinusal e bloqueios atrioventriculares de 2º grau. Essas alterações cardiovasculares eram esperadas e são decorrentes da inibição do tônus simpático ocasionada pela redução pré-sináptica de noradrenalina, favorecendo assim a atividade do sistema nervoso parassimpático (KUUSELA et al., 2000; MURREL; HELLEBREKERS, 2005).

Foram observados também redução significativa do débito cardíaco (DC) e volume sistólico (VS), efeitos igualmente relatados por Bloor et al. (1992) e Pypendop e Verstegen (1998) após administração de agonistas α_2 -adrenérgicos em cães. Os mecanismos relacionados com a redução do débito cardíaco não estão totalmente esclarecidos, mas é possível que sejam decorrentes do efeito depressor direto do fármaco no miocárdio, mas também por diminuição da função em resposta ao estímulo do fármaco na pós-carga e por disfunção e hipóxia do miocárdio secundária a vasoconstrição coronariana (MURREL; HELLEBREKERS, 2005).

O DC e o VS foram avaliados por meio de ecocardiografia e o método de Simpson (LANG et al., 2005). Devido ao tempo necessário para execução do exame, as avaliações foram realizadas apenas em T_{BASAL} , T_{DEX} , T_{10} e T_{30} . A ecocardiografia, apesar de não ser o padrão-ouro de avaliação da dinâmica cardíaca, foi o método de escolha por se tratar de uma técnica não-invasiva e confiável (CAPOMOLLA et al., 2005; LANG et al., 2005; PARK; YEON; LEE, 2012). Para fins de comparações estatísticas, foram calculados os índices sistólico e cardíaco em função da área corpórea (CONCEIÇÃO et al., 2005).

A dexmedetomidina também causou redução significativa da frequência respiratória (FR). A depressão respiratória é secundária à depressão do SNC produzida pela estimulação dos α_2 -adrenoreceptores. Na dose empregada no presente estudo, não foi observada FR média inferior a 11 mpm, semelhante ao observado por Kuusela et al. (2000) com mesma dose de dexmedetomidina.

A reversão farmacológica dos α_2 -agonistas pode ser benéfica, porém não é isenta de efeitos colaterais. Desse modo, torna-se importante tomar cuidados referentes a dose, via de administração e momento da reversão (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987; ANDRADE; SAKATE, 2003). No presente estudo, a reversão foi realizada após 20 minutos da administração da dexmedetomidina devido ao pico de sedação e também para respeitar a recomendação de reversão após o período de vasoconstrição inicial (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998, KUUSELA et al., 2000), o que reduziu a ocorrência de efeitos indesejáveis (HSU; SCHAFFER; HANSON, 1987; CARO VADILLO et al., 1995). A escolha da dose do atipamezole foi definida respeitando-se a recomendação da proporção 10:1 em relação a dose do agonista (ANTISEDAN® BULA). As doses menores foram estabelecidas a fim de se analisar a eficácia dessas pela via intravenosa. As doses de ioimbina foram idênticas às do atipamezole para comparação da potência dos fármacos.

Quanto a via de administração do atipamezole, Lemke (2007) e a bula do fármaco não recomendam a administração pela via IV devido ao risco de ocorrência de excitação e efeitos colaterais cardiovasculares. No entanto, no presente estudo, a administração do atipamezole e da ioimbina foram feitas pela via IV de forma diluída e lenta (em dois minutos). Dessa forma, não foram observados os efeitos colaterais supracitados em nenhuma das doses administradas, sugerindo que essa via de administração pode ser segura, desde que sejam tomadas algumas precauções. De modo semelhante, Clark e England (1989), após administração de altas doses de atipamezole (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) por via IV, também não observaram efeitos colaterais consideráveis.

De modo geral, tanto a ioimbina quanto o atipamezole foram capazes de reverter os efeitos da dexmedetomidina, com respostas mais rápidas para as maiores doses dos fármacos.

A bradicardia foi revertida somente com doses intermediária (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e alta (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de ambos os reversores. Apesar da menor especificidade para os receptores α_2 -adrenérgicos, o IOI100 foi o mais eficaz na reversão da bradicardia,

sendo esse o único grupo a aumentar a FC para valores basais. Os grupos ATI100 e IOI50, apesar de mais efetivos que o ATI50, reverteram a bradicardia apenas parcialmente, mas de forma gradual. Resultado semelhante foi observado por Vainio e Vähä-vahe (1990b) usando atipamezole na dose de seis a 10 vezes a dose da metedetomidina por via intramuscular. Esses autores observaram reversão total da sedação, porém efeito parcial sobre a bradicardia, sem retorno da FC aos valores basais durante as quatro horas de avaliação.

No momento da reversão, aos 20 minutos da administração da dexmedetomidina, a PAS apresentava valores semelhantes aos basais para todos os grupos. Apesar de ter sido observada redução significativa da PAS nos grupos ATI50, IOI50 e IOI100, essa foi de curta duração (cinco a 10 minutos) e não se caracterizou como hipotensão (PAS < 90 mmHg). O ATI100 foi a melhor combinação fármaco/dose, pois manteve a PAS estável, sem variações comparadas aos valores basais durante todo o período de avaliação.

A avaliação eletrocardiográfica foi limitada no presente estudo pois, com a reversão do efeito sedativo da dexmedetomidina, os cães se movimentavam e causavam interferências no traçado. Desta forma, as análises do ECG foram dicotômicas, restritas a presença ou ausência de arritmias específicas. Como a PS e o BAV2 são bradiarritmias, esperava-se que a reversão estivesse relacionada diretamente ao aumento na FC, mas isso não foi observado no presente estudo. Apesar da menor resposta sobre a FC, o atipamezole (ATI50 e ATI100) foi o mais efetivo na redução da ocorrência da PS, sugerindo que esse fármaco é mais específico que a ioimbina no nodo sinoatrial. Já o BAV2 respondeu de forma dose-dependente a ambos os reversores, sendo completamente revertido com ATI100 e IOI100, mostrando ação significativa de doses altas de ambos os reversores sobre o nodo atrioventricular.

Para o IS, todas as combinações reversor/dose causaram aumento significativo em comparação a salina (GC), sugerindo que o aumento do IS após a reversão não é dose-dependente. Por outro lado, o IC aumentou significativamente no ATI100, IOI100 e IOI50, mostrando que o maior aumento do débito cardíaco após a reversão com esses fármacos e doses é uma resposta ao aumento da FC, visto que esses grupos também foram os mais efetivos na correção da bradicardia.

Quanto a FR, ambos os reversores ocasionaram um aumento discreto ao longo do tempo com a utilização das doses intermediárias e altas, porém o efeito

mais expressivo ocorreu na utilização de ioimbina na dose de 100 µg/kg que ocasionou um aumento significativo da FR cinco minutos após a reversão e assim como na FC foi o único grupo que retornou aos valores basais.

As doses intermediárias e altas de ambos os reversores (ATI50, ATI100, IOI50 e IOI100) foram capazes de reverter de forma significativa os efeitos sedativos da dexmedetomidina, com retorno ao basal entre 10 e 20 minutos. Contudo, o IOI50 mostrou maior efeito sedativo residual, que refletiu em um tempo levemente mais longo para a deambulação. Esses resultados demonstram que a dose intermediária de atipamezole e a dose alta de ioimbina também são efetivos na reversão da sedação e recuperação da capacidade de deambulação quando administrados por via intravenosa. Rassy (2010), em estudo de reversão da dexmedetomidina (12 µg/kg) e cloridrato de cetamina (10 mg/kg) em quatis, também observou menor tempo para deambulação após a reversão com altas doses de ioimbina (250 e 500 µg/kg) e atipamezole (150 e 300 µg/kg).

A ioimbina é considerada um antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos com menor potência e seletividade ($\alpha_2:\alpha_1$ 40:1) em comparação ao atipamezole ($\alpha_2:\alpha_1$ 8526:1) (TALUKDER et al., 2009). No entanto, no presente estudo, capacidade de reversão dos efeitos sedativos e cardiovasculares da dexmedetomidina foram semelhantes e até superiores ao atipamezole nas doses de 50 e 100 µg/kg. Resultado semelhante foi relatado por Ambrisko e Hikasa (2002) no estudo em cães sobre os efeitos antagônicos do atipamezole e da ioimbina. Os autores citam que os mecanismos de reversão da ioimbina e do atipamezole podem se diferenciar quanto ao início e tempo de duração, porém a ioimbina (110 µg/kg IM) teve potência semelhante a duas diferentes doses de atipamezole (120 e 320 µg/kg, IM) na reversão dos efeitos sedativos da medetomidina. O mecanismo exato ainda não está esclarecido, mas pode-se especular que essas respostas estejam relacionadas ao tipo de ligação aos receptores α -adrenérgicos, que é não-competitivo e irreversível na ioimbina e competitivo e de dissociação rápida para o atipamezole.

4.5 CONCLUSÃO

Conclui-se que o atipamezole e a ioimbina nas doses de 50 e 100 µg/kg, administrados por via intravenosa; são efetivos na reversão completa dos efeitos sedativos da dexmedetomidina e possuem efeito dose-dependente na reversão dos

efeitos cardiovasculares. Assim, a ioimbina nas doses supracitadas é uma alternativa segura na reversão dos efeitos causados pela dexmedetomidina em cães saudáveis.

REFERÊNCIAS

- ALIBHAI, H. I. K.; CLARK, K. M.; LEE, Y.H.; THOMPSON, J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. **Veterinary Record**, v. 138, n. 1, p. 11-13, 1996.
- ALVES, T.; BRAZ, J. C.; VIANNA, P. T. G. α 2-agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, p. 396-404, 2000.
- AMBRISKO, T. D.; HIKASA, Y. The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 1, p. 64-67, 2002.
- ANDRADE, S. F. **Estudo clínico e laboratorial da intoxicação experimental por amitraz em gatos e comparação entre ioimbina e atipamezole como tratamento**. 2004. 175f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina e Zootecnia Veterinária, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2004.
- ANSAH, O. B. **Use of the α -2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats**. 2004. Tese de Doutorado. Ph. D. thesis, University of Helsinki, Finland.
- ANTISEDAN: cloridrato de atipamezole. Chapecó: Zoetis, 2018. Bula de remédio.
- ARNEMO, J. M.; MOE, S. R.; SØLI, N. E. Xylazine-induced sedation in axis deer (axis axis) and its reversal by atipamezole. **Veterinary Research Communications**, v. 17, n. 2, p. 123-128, 1993.
- BALDWIN, K.; BARTGES, J.; BUFFINGTON, T.; FREEMAN, L.M.; GRABOW, M.; LEGRED, J.; OSTWALD JR.; D. AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 4, p. 285-296, 2010.
- BELL, M.T.; PUSKAS, F.; BENNETT, D. T.; HERSON, P. S.; QUILLINAN, N.; FULLERTON, D. A.; REECE, T. B. Dexmedetomidine, an α -2a adrenergic agonist, promotes ischemic tolerance in a murine model of spinal cord ischemia-reperfusion. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 147, n. 1, p. 500-507, 2014.
- BLOOR, B. C.; ABDUL-RASOOL, I.; TEMP, J.; JENKINS, S.; VALCKE, C.; WARD, D. S. The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. **Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum**, v. 85, p. 65-70, 1989.
- BLOOR, B.C.; FRANKLAND, M. A. R. I. A.; ALPER, G. L. E. N. N.; RAYBOULD, D. A. V. I. D.; WEITZ, J. A. N. I. C. E.; SHURTLIFF, M. HEMODYNAMIC AND SEDATIVE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE IN DOG. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 263, n. 2, p. 690-697, 1992.

- CAPOMOLLA, S.; CERESA, M.; PINNA, G. MAESTRI, R.; LA ROVERE, M. T.; FEBBO, O.; ROSSI, A.; PAGANINI, V.; CAPOROTONDI, A.; GUAZZOTTI, G.; GNEMMI, M.; MORTARA, A.; COBELLI, F. Echo-Doppler and clinical evaluations to define hemodynamic profile in patients with chronic heart failure: accuracy and influence on therapeutic management. **Heart Failure**, v. 7, p. 624–630, 2005.
- CARO VADILLO, A.; YNARAJA, E.; MAYORAL PALANCA, I.; RODRÍGUEZ FRANCO, F. Medetomidina/Atipamezol, su papel en la anestesia de animales de compañía en la clínica privada: primeras experiencias clínicas. **Clínica Veterinaria de Pequeños Animales**, v. 15, n. 4, p. 223-238, 1995.
- CARVALHO, E. R.; CHAMPION, T.; AMBROSINI, F.; DA SILVA, G. A.; FREITAS, G. C.; VILANI, R. G. D. C. Dexmedetomidine low dose followed by constant rate infusion and antagonism by atipamezole in isoflurane-anesthetized cats: an echocardiographic study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, n. 1, p. 43-54, 2019.
- CHIU, T. H.; CHEN, M. J.; YANG, Y. R.; YANG, J. J.; TANG, F. I. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. **European Journal of Pharmacology**, v. 285, n. 3, p. 261-268, 1995.
- CLARKE, K. W.; ENGLAND, G. C. W. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. **Journal of Small Animal Practice**, v. 30, n. 6, p. 343-348, 1989.
- CONCEIÇÃO, E. D. V. D.; NISHIMORI, C. T.; MORAES, P. C.; PAULA, D. P. D.; CARARETO, R.; FREITAS, P. M. C. D.; NUNES, N. Parâmetros eletrocardiográficos e cardiovasculares em cães anestesiados pelo isofluorano e submetidos à hipovolemia aguda. **Ciência Rural**, v. 35, n.6, p. 1351-1356, 2005.
- CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. **British Veterinary Journal**, v. 152, n. 5, p. 519-535, 1996.
- ELFENBEIN, J. R.; SANCHEZ, L. C.; ROBERTSON, S. A.; COLE, C. A.; SAMS, R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 2, p. 162-172, 2009.
- GERTLER, R.; BROWN, H. C.; MITCHELL, D. H.; SILVIUS, E. N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. In: **Baylor University Medical Center Proceedings**. Taylor & Francis, v. 14, n. 1, p. 13-21, 2001.
- GOLDBERG, M. R.; ROBERTSON, D. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha 2-adrenoreceptor. **Pharmacological Reviews**, v. 35, n. 3, p. 143-180, 1983.

GRANHOLM, M.; MCKUSICK, B. C.; WESTERHOLM, F. C.; ASPEGRÉN, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. **Veterinary Record**, v. 160, n. 26, p. 891-897, 2007.

GREENE, S. A. Pros and cons of using α -2 agonists in small animal anesthesia practice. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 10-14, 1999.

GROSS M. E.; TRANQUILLI, W. J. Use of alpha 2-adrenergic receptor antagonists. **Journal of the American Veterinary Medical Association**; n.195, p.378–381, 1989.

GURNEY, M.; CRIPPS, P. MOSING, M. Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, p. 474–477, 2009.

HATCH, R. C.; BOOTH, N.H.; CLARK, J.D.; CRAWFORD, J.L.; KITZMAN, J.V., WALLNER, R. B. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. **American journal of veterinary research**, n. 43, p. 1009–1014, 1982.

HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ, R.J. Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. In: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. G. **The pharmacological basis of therapeutics**. 9 ed. New York: Mac Millan, 1996. p. 199–248.

HSU, W. H.; LU, Z. X.; HEMBROUGH, F. B. Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, n. 2, p. 153-156, 1985.

HSU, W. H.; SCHAFFER, D. D.; HANSON, C. E. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 4, p. 423-426, 1987.

JERNIGAN, A. D.; WILSON, R. C.; BOOTH, N. H.; HATCH, R. C.; AKBARI, A. Comparative pharmacokinetics of yohimbine in steers, horses and dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 2, p. 172-176, 1988.

KALLIO-KUJALA, IRA J.; TURUNEN, H. A.; RAEKALLIO, M. R.; HONKAVAARA, J. M., SALLA, K. M.; CASONI, D.; H.J. HAUTAJÄRVIC.; VAINIO, O. M. Peripherally acting α -adrenoceptor antagonist MK-467 with intramuscular medetomidine and butorphanol in dogs: A prospective, randomised, clinical trial. **The Veterinary Journal**, v. 240, p. 22-26, 2018.

KARAS, A. Z. Sedation and chemical restraint in the dog and cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 15-26, 1999.

KAROL, M. D.; MAZE, M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. **Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology**, v. 14, n. 2, p. 261-269, 2000.

KITZMAN, J. V.; BOOTH, N. H.; HATCH, R. C.; WALLNER, B. Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 12, p. 2165-2169, 1982.

KLIDE, A. M.; CALDERWOOD, H. W.; SOMA, L. R. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 36, n. 7, p. 931-935, 1975.

KO, J. C.; AUSTIN, B. R.; BARLETTA, M.; WEIL, A. B.; KRIMINS, R. A.; PAYTON, M. E. Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with various opioids as injectable anesthetic combinations for castration in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 11, p. 1453-1462, 2011.

KOLLIAS-BAKER, C. A.; COURT, M. H.; WILLIAMS, L. L. Influence of yohimbine and tolazoline on the cardiovascular, respiratory, and sedative effects of xylazine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. 350-358, 1993.

KREEGER, T. J.; MANDSAGER, R. E.; SEAL, U. S.; CALLAHAM, M.; BECKER, M. Physiological response of gray wolves to butorphanol-xylazine immobilization and antagonism by naloxone and yohimbine. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 25, p. 89-94, 1989.

KUKKONEN, J. P.; HUIFANG, G.; JANSSON, C. C.; WURSTER, S.; COCKCROFT, V.; SAVOLA, J. M.; AKERMAN, K. E. O. Different apparent modes of inhibition of α_2 A-adrenoceptor by α_2 -adrenoceptor antagonists. **European Journal of Pharmacology**, v. 335, n. 1, p. 99-105, 1997.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; ANTTILA, M.; FALCK, I.; MÖLSÄ, S.; VAINIO, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 1, p. 15-20, 2000.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEN, M.; MYKKÄNEN, K.; ROPPONEN, H.; VAINIO, O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1073-1080, 2001.

LANG, R. M.; BIERIG, M.; DEVEREUX, R. B.; FLACHSKAMPF, F. A.; FOSTER, E.; PELLIKKA, P. A. SOLOMON, S. D. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, p. 1440-1463, 2005.

LANGER, Salomon Z. Presynaptic regulation of catecholamine release. **Biochemical Pharmacology**, v. 23, n.13, p.1793-1800, 1974.

LEMKE, K. A. Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 45, n. 6, p. 475-480, 2004.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed. Blackwell publishing, 2007. p. 203-240.

LERCHE, P.; MUIR, W. W. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 6, p. 720-724, 2004.

MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoreceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v. 74, n. 3, p. 581-605, 1991.

MAUGERI, S.; FERRÈ, I.; INTORRE, L.; SOLDANI, G. Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 2, p. 148-154, 1994.

MIZOBE, T.; MAGHSOUDI, K.; SITWALA, K.; TIANZHI, G.; OU, J.; MAZE, M. Antisense technology reveals the alpha-2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. **Journal of Clinical Investigations**, v. 98, n. 5, p. 1076–1080, 1996.

MURRELL, J.C.; HELLEBREKERS, Ludo J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

NILSFORS, L.; GARMER, L.; ADOLFSSON, A. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs--an open clinical study. **Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum**, v. 85, p. 155-159, 1989.

PADDLEFORD, R. R.; HARVEY, R. C. Alpha2 agonists and antagonists. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 737-745, 1999.

PARK, K.; YEON, S.; LEE, H. Comparative evaluation of cardiac output using echocardiography in beagle dogs. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 29, n. 5, p. 384-390, 2012.

PUUMALA, T.; RIEKKINEN S. R. P.; SIRVIÖ, J. Modulation of vigilance and behavioral activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 56, n. 4, p. 705-712, 1997.

PYPENDOP, B. H.; VERSTEGEN, J.P. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. **Veterinary Surgery**, v. 27, n. 6, p. 612-622, 1998.

RANKIN, D.C. Sedatives and tranquilizers In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5 ed. Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015. p. 86-113.

RASSY, F. B. **Contenção química com dexmedetomidina associada à cetamina em quatis (*Nasua nasua*) e a reversão dos efeitos sedativos pela iombina e o atipamezol**. Botucatu. 2010. 87p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

RIEBOLD, T. W.; KANEPS, A. J.; SCHMOTZER, W. B. Reversal of xylazine-induced sedation in llamas, using doxapram or 4-aminopyridine and yohimbine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 189, n. 9, p. 1059-1061, 1986.

SAHA, J. K.; XIA, J.; GRONDIM, J. M.; ENGLE, S. K.; JAKUBOWSKI, J. A. Acute Hyperglycemia Induced by Ketamine/Xylazine Anesthesia in Rats: Mechanisms and Implications for Preclinical Models. **Experimental Biology and Medicine**, v. 230, p. 777-784, 2005.

SALONEN, S.; VUORILEHTO, L.; VAINIO, O.; ANTTILA, M. Atipamezole increases medetomidine clearance in the dog: an agonist—antagonist interaction. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 5, p. 328-332, 1995.

SCHOLZ, J.; TONNER, P. H. α_2 -Adrenoceptor agonists in anaesthesia: A new paradigm. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 13, n. 4, p. 437–442, 2000.

SINCLAIR, M. D.; MCDONELL, W.N.; O'GRADY, M.; PETTIFER, G. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 29, n. 1, p. 1-13, 2002.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 11, p. 885, 2003.

TALUKDER, H.; HIKASA, Y.; TAKAHASHI, H.; SATO, K.; MATSUU, A. Antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine induced diuresis in healthy dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research** V. 73, p. 260–270, 2009.

TRANQUILLI, W.; MAZE, M. Clinical pharmacology and use of α_2 adrenergic agonist in veterinary anesthesia. **Anaesthetic Pharmacology Review**, v. 1, p. 297-309, 1993.

TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K. A. Introduction: Use, definitions, history, concepts, classifications, and considerations for anesthesia and analgesia In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5 ed. Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015. p. 3-10.

VÄHÄ-VAHE, A. T. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 30, n. 3, p. 267-273, 1989.

VÄHÄ-VAHE, A. T. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 13, n. 2, p. 198-205, 1990a.

VÄHÄ-VAHE, A. T. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 31, n. 4, p. 193-197, 1990b.

VAINIO, O.; VÄHÄ-VAHE, T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 13, n. 1, p. 15-22, 1990.

VAINIO O. α 2-Adrenergic agonists and antagonists. In: 6TH INTERNATIONAL CONGRESS OF VETERINARY ANESTHESIOLOGY, 1997. **Proceedings...** Thessaloniki: Greece, 1997. p. 75–77.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of North America. Equine practice**, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P. Dexmedetomidine in anesthesiology. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, M. J.; SAANO V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2 adrenoceptores by atipamezole. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 297, p. 190 – 204, 1989.

VITAL, M. A. B. F.; ACCO, A. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 77-90.

VOLMER, P. A.; TRANQUILLI, W. J.; FLEMING, J. R.; BUCK, W. B. Acute oral yohimbine toxicosis in a dog. **Canine Practice**, v. 19, p. 18–19, 1994.

WILLIAMS, F. M.; TURNER, T. J. Farmacologia adrenérgica. In: GOLAN, D. E.; JUNIOR, A. H.T.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica Da Farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p 117-130.

ZHU, Y.S.; XIONG, Y. F.; LUO, F. Q.; MIN, J. Dexmedetomidine protects rats from postoperative cognitive dysfunction via regulating the GABABR-mediated cAMP-PKA-CREB signaling pathway. **Neuropathology**, v. 39, p. 30-38, 2018.

ANEXO A - COMITE DE ÉTICA DO USO DE ANIMAIS

Ministério da Educação
 Universidade Federal do Paraná
 Setor Palotina
 Comissão de Ética no Uso de Animais



Certificado

Certificamos que o **Protocolo nº 27/2017** referente ao projeto de pesquisa **Cloridrato de antipamezol e lumbina: estudo de doses na reversão anestésica de cães sedados com dexmedetomidina**, sob responsabilidade de **Profa. Fabíola Bono Fukushima**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor Palotina da UFPR (CEUA/Palotina) em **09/08/2017**.

O Docente responsável pelo envio do formulário deve estar ciente de que deve:

- informar qualquer intercorrência, efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo;
- informar sobre a necessidade de modificações ou emendas ao protocolo que foi descrito e aprovado, identificando a parte do protocolo a ser modificada e apresentando justificativas claras

Palotina, 09 de agosto 2017.

Certificate

*Certify that the **Protocol n. 27/2017** regarding the research project **Atipamezole hydrochloride and yohimbine: dose study in the anesthetic reversal of Fabíola Bono Fukushima**, is according to the Ethical Principles of Animal Experimentation adopted by the National Council for Animal Experiments Control (CONCEA) and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animal Use of the UFPR – Setor Palotina (CEUA / Palotina) in **Aug 09, 2017**.*

Palotina, Aug 09, 2017.

Prof. Geraldo Camilo Alberton
 Coordenador/Coordinator
 CEUA/Palotina - UFPR

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO:
 ESPÉCIE: RAÇA: PELAGEM:
 SEXO: DATA DE NASCIMENTO: PESO:

Seu animal reúne as características necessárias para participar do estudo intitulado "CLORIDRATO DE ATIPAMEZOL E IOIMBINA: ESTUDO DE DOSES NA REVERSÃO ANESTÉSICA DE CAES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA". O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre o estudo no qual seu animal ESTARÁ ENVOLVIDO. Leia atentamente. Caso tenha dúvidas, teremos prazer em esclarecê-las. Se quiser desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você nem ao seu animal. Se concordar, o documento deverá ser assinado, e só então daremos início ao estudo. A PARTICIPAÇÃO DE SEU ANIMAL será de grande importância para nós.

Eu,, profissão, residente e domiciliado na, portador da Cédula de identidade, RG, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que meu animal da espécie, raça, sexo, nascido em/...../....., e que atende pelo nome, participe do projeto de pesquisa intitulado " CLORIDRATO DE ATIPAMEZOL E IOIMBINA: ESTUDO DE DOSES NA REVERSÃO ANESTÉSICA DE CAES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA" Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como os devidos esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) A pesquisa está sendo proposta para o estudo de diferentes doses de fármacos reversores da dexmedetomidina;
- II) Será feita uma coleta de cinco mililitros de sangue no momento da avaliação clínica para confirmar que seu animal possui condições mínimas para ser submetido aos procedimentos sedativos; e a alta do paciente se dará após o término do período experimental.
- III) Nenhum dos procedimentos causará qualquer tipo de dano à saúde de meu animal, e todos os procedimentos serão realizados por um médico veterinário;
- IV) A participação neste projeto tem fins terapêuticos;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, bastando comunicar a equipe de pesquisa;

Palotina, de de

ANEXO C - ESCALA DE SEDAÇÃO

Crítérios	Descrição	Escore
Postura espontânea	Em pé	0
	Decúbito External	1
	Decúbito Lateral	2
Reflexo palpebral	Forte	0
	Lento	1
	Ausente	2
Posição do globo ocular	Centralizado	0
	Rotacionado ventralmente	2
Resposta ao som (palma)	Movimenta o corpo	0
	Movimenta a cabeça	1
	Mexe a orelha	2
	Sem reação	3
Resistência ao decúbito lateral	Total (fica em pé)	0
	Contenção moderada requerida	1
	Contenção leve requerida	2
	Sem resistência	3
Aparência geral	Nenhuma sedação aparente	0
	Sedação leve	1
	Sedação moderada	2
	Bem sedado	3
Escore de sedação total possível		15

FONTE: Adaptada de GURNEY; CRIPPS E MOSING (2009).