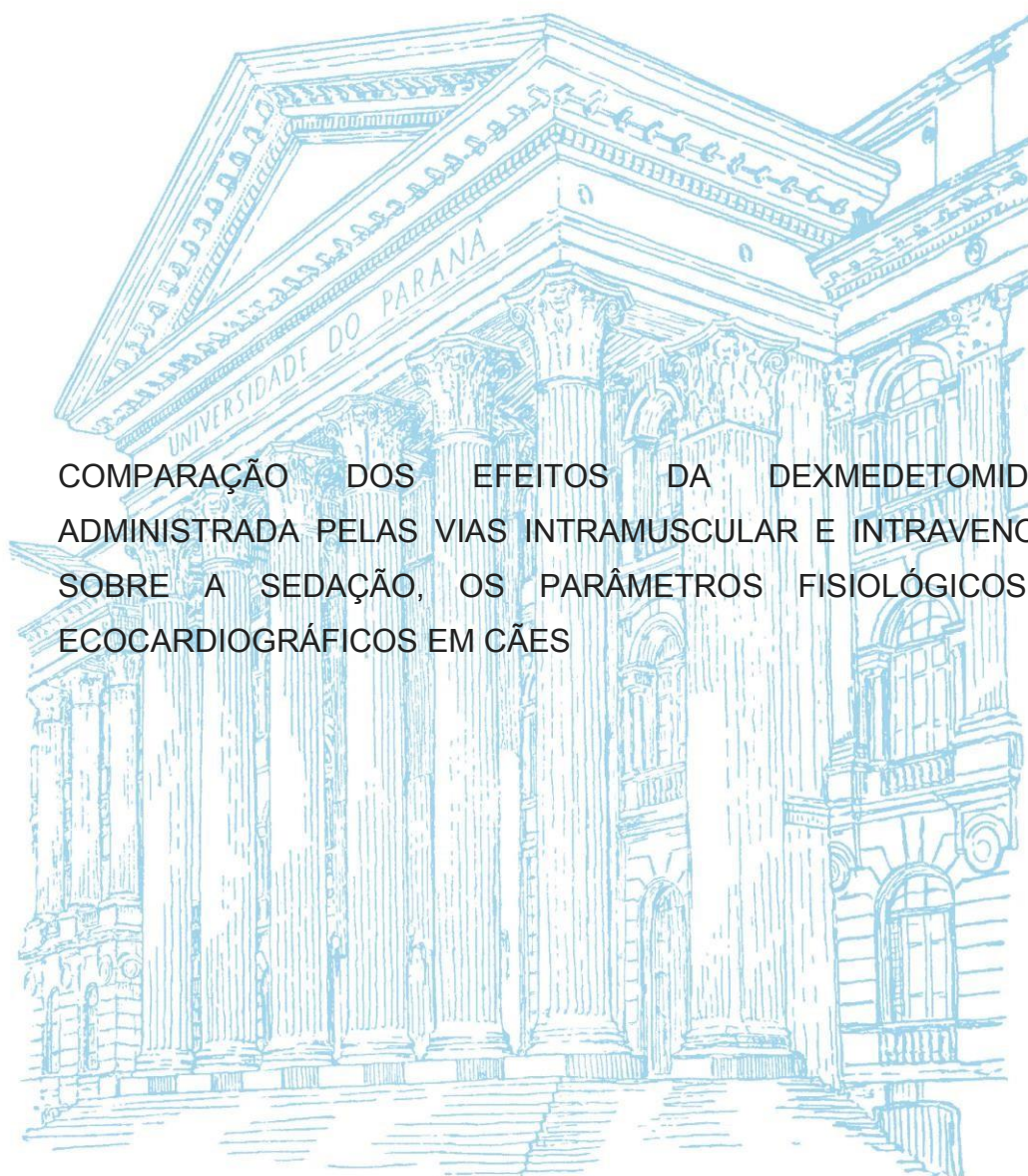


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUILHERME PANCERA ADAMS



COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA ADMINISTRADA PELAS VIAS INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA SOBRE A SEDAÇÃO, OS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS EM CÃES

PALOTINA

2020

GUILHERME PANCERA ADAMS

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA ADMINISTRADA  
PELAS VIAS INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA SOBRE A SEDAÇÃO, OS  
PARÂMETROS FISIOLÓGICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS EM CÃES

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

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Marilene Machado Silva

PALOTINA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A211 Adams, Guilherme Pancera  
Comparação dos efeitos da dexmedetomidina administrada pelas vias intramuscular e intravenosa sobre a sedação, os parâmetros fisiológicos e ecocardiográficos em cães / Guilherme Pancera Adams – Palotina, 2020.  
40f.

Orientadora: Marilene Machado Silva  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal.

1. Agonista a 2-adrenérgico. 2. Farmacocinética. 3. Farmacodinâmica. 4. Débito cardíaco. 5. Ecocardiografia. I. Silva, Marilene Machado. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDU 619



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 **GUILHERME PANCERA ADAMS** intitulada: **Comparação dos efeitos da dexmedetomidina administrada pelas vias intramuscular e intravenosa sobre a sedação, os parâmetros fisiológicos e ecocardiográficos em cães.**, sob orientação da Profa. Dra. MARILENE MACHADO SILVA, que após terem inquirido o aluno e realizada 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, 28 de Setembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

02/10/2020 09:51:53.0

MARILENE MACHADO SILVA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/10/2020 09:53:48.0

FLAVIO SHIGUERU JOJIMA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/10/2020 11:19:00.0

FABIOLA BONO FUKUSHIMA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

R. Pioneiro, 2153 - PALOTINA - Paraná - Brasil

CEP 85950-000 - Tel: (44) 3211-8529 - E-mail: ppgca.ufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 54492

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 54492

*“Diante da vastidão do tempo  
e da imensidão do universo, é um imenso  
prazer para mim dividir um planeta e uma  
época com você” (Carl Sagan).*

## RESUMO

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico com propriedades sedativas e analgésicas. O objetivo do presente estudo foi avaliar as diferenças no impacto hemodinâmico e sedativo da utilização pelas vias intramuscular e intravenosa de dexmedetomidina em cães. Para esta pesquisa, sete cães adultos, quatro fêmeas e três machos, foram submetidos a dois tratamentos. Avaliaram-se o escore de sedação realizado por meio de escala composta, através de postura espontânea, reflexo palpebral, posição do globo-ocular, resposta ao som, resistência ao decúbito lateral e aparência geral do animal, somada à avaliação de frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxihemoglobina, pressão arterial sistólica e débito cardíaco através do método de Simpson. Conclui-se que o uso da dexmedetomidina pelas vias intravenosa e intramuscular é capaz de promover impactos duradouros e com significância nas variáveis cardíacas, apresentando efeitos mais brandos na via intramuscular devido à biodisponibilidade.

Palavras-Chave: Agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico. Farmacocinética. Farmacodinâmica. Débito Cardíaco. Ecocardiografia.

## ABSTRACT

Dexmedetomidine is an agonist  $\alpha 2$  -adrenergic with sedative and analgesic properties. The objective of this study was to evaluate the differences in the hemodynamic and sedative impact of the use of dexmedetomidine by intramuscular and intravenous routes in dogs. Seven adult dogs, four females and three males were used, which were submitted to two treatments. The sedation score was evaluated by means of a composite scale, through spontaneous posture, eyelid reflex, globocular position, sound response, resistance to lateral decubitus and general appearance of the animal, added to the evaluation of heart rate, respiratory rate, oxyhemoglobin saturation, blood pressure, cardiac output through Simpson's method. It is concluded that the use of dexmedetomidine by intravenous and intramuscular routes is able to promote lasting impacts with significance on cardiac variables. Intramuscular administration promotes depression slower than intravenous, however, it is capable of returning to basal-like values early. The intravenous route ends up providing a faster depression, but results in a return to values similar to the basal later.

Keywords:  $\alpha 2$ -adrenoceptor-agonist. Pharmacokinetics. Pharmacodynamics. Echocardiography. Cardiac output.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1</b>	OBJETIVO GERAL .....	10
<b>2.2</b>	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	11
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1</b>	AGONISTAS DOS RECEPTORES $\alpha$ 2-ADRENÉRGICOS .....	12
<b>3.2</b>	ECODOPPLERCARDIOGRAFIA EM PEQUENOS ANIMAIS .....	14
<b>3.3</b>	DEXMEDETOMIDINA .....	17
<b>3.4</b>	EFEITO SEDATIVO .....	18
<b>3.5</b>	EFEITOS CARDIOVASCULARES .....	19
<b>3.6</b>	VOLUME VENTRICULAR, FRAÇÃO DE EJEÇÃO E DÉBITO CARDÍACO .....	20
3.6.1	MÉTODO DE SIMPSON MODIFICADO .....	21
<b>4</b>	<b>ESTUDO DO EFEITO SEDATIVO E HEMODINÂMICO DA DEXMEDETOMIDINA PELAS VIAS INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR EM CÃES</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1</b>	INTRODUÇÃO .....	22
<b>4.2</b>	MATERIAL E MÉTODOS .....	24
<b>4.3</b>	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	26
<b>4.4</b>	CONCLUSÕES.....	31
<b>4.5</b>	REFERÊNCIAS .....	31
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>
	<b>ANEXO A – COMITE DE ÉTICA DO USO DE ANIMAIS</b> .....	<b>38</b>
	<b>ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>39</b>
	<b>ANEXO C – ESCALA DE SEDAÇÃO</b> .....	<b>40</b>
	<b>ANEXO D - NORMAS DE PUBLICAÇÃO ACTAVET</b> .....	<b>41</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Na rotina de exames complementares em Medicina Veterinária, os exames de diagnóstico por imagem têm se tornado mais comuns, sendo os principais, a ultrassonografia, radiografia e tomografia computadorizada, exercendo um papel importante na elucidação diagnóstica. Eventualmente, o uso de sedativos pode ser necessário, frente a determinados parâmetros como comportamento animal, ansiedade e dor, pois proporciona imobilização, previne acidentes, tranquilizando o paciente, e, conseqüentemente, reduzindo possíveis chances de acidentes aliado a obtenção de melhores resultados nestes procedimentos diagnósticos (KARAS, 1999).

Dentre os diversos tipos de sedativos disponíveis no mercado, a dexmedetomidina tem ganhado destaque. Pertencente ao grupo dos agonistas de receptores adrenérgicos do tipo alfa-2, a dexmedetomidina é utilizada na medicina e na medicina veterinária para produzir sedação, analgesia e relaxamento muscular. Algumas das características farmacológicas em relação aos demais agentes do grupo são: maior seletividade, especificidade e potência do que outros fármacos agonistas alfa-2, como a xilazina e a medetomidina (SOUZA, 2006), porém a dexmedetomidina induz alterações cardiorrespiratórias, como bradicardia, hipertensão inicial com posterior redução na pressão arterial, depressão respiratória e alterações neuroendócrinas. Dentre os efeitos cardiovasculares destacam-se a vasoconstrição periférica com conseqüente aumento da pressão arterial e bradicardia reflexa observada durante os primeiros minutos após administração, mas com posterior redução no tônus simpático, levando a diminuição da pressão arterial. Observa-se também o bloqueio atrioventricular decorrente do aumento da pressão arterial (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005). Em cães, a pressão arterial aumenta temporariamente, enquanto a frequência cardíaca e o índice cardíaco diminuem consideravelmente após administração por via intravenosa (ILBACK *et. al.*, 2003).

A escolha do sedativo deve ser baseada em criteriosa avaliação pré-anestésica, para minimizar os riscos inerentes aos fármacos escolhidos (FRIES, 2007; BIRCHARD; SHERDING, 2008), fazendo parte dessa avaliação o exame

físico, aferindo os sinais vitais, como frequência cardíaca, pulso, pressão arterial e auscultação cardíaca (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Com a popularização dos exames complementares, a ecocardiografia tem se mostrado como um exame primordial para obtenção de informações precisas sobre a hemodinâmica e funcionamento mecânico do coração, sendo um método não invasivo e que não produz ondas ionizantes (BIRCHARD; SHERDING, 2008). A ecocardiografia é um método diagnóstico que utiliza o ultrassom, um aparelho que emite ondas sonoras com frequência de oscilação acima de 20 kHz, não sendo audíveis ao humano. O som, ao se propagar, encontra interfaces separando dois meios de impedâncias acústicas diferentes e, por isso, parte dessa onda sofrerá reflexão, gerando a imagem ultrassonográfica (NYLAND; MATTON, 2004). Por meio deste exame pode-se avaliar um parâmetro primordial: o quanto de sangue está saindo do ventrículo esquerdo para a grande circulação sistêmica durante a sístole, que é a fração de ejeção (FE), definida pela porcentagem da mudança do volume entre a sístole e a diástole do ventrículo esquerdo, sendo representada pela fórmula  $FE\% = (VDF - VSF) * 100 / VDF$ , sendo VDF e VSF o volume diastólico final e o volume sistólico final, respectivamente (CHETBOUL; TISSIER, 2012). Apesar da recente popularização deste método diagnóstico complementar, poucos estudos deram ênfase em avaliar o coração sob efeito de sedativos, mais especificamente, a dexmedetomidina.

Assim, o objetivo do presente estudo foi comparar o efeito hemodinâmico e sedativo da utilização da dexmedetomidina pelas vias intravenosa e intramuscular em cães.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar o efeito hemodinâmico e sedativo da utilização de dexmedetomidina pelas vias intravenosa e intramuscular em cães.

## **2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Avaliar o efeito sedativo e de depressão do índice cardíaco em relação ao tempo de aplicação da dexmedetomidina em cães saudáveis, com objetivo de estabelecer parâmetros que norteiem a utilização destas duas vias de administração na rotina do Médico Veterinário.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 AGONISTAS DOS RECEPTORES $\alpha$ 2-ADRENÉRGICOS

O termo agonista, refere-se a um agente ligante, com capacidade de se ligar ao receptor e ativá-lo da mesma maneira que as moléculas endógenas. O ligante agonista pode ser um agonista completo, o qual ativa totalmente o receptor, ou um agonista parcial, produzindo efeito menos intenso (WHITTEM; BETHS; BAUQUIER, 2015).

Receptores adrenérgicos são receptores ligados à membrana celular, localizados em tecidos nervoso e não nervosos em todo o corpo, e estabelecem diferentes respostas às catecolaminas endógenas como adrenalina, noradrenalina e seus análogos (ANSAH, 2004).

Inicialmente, os receptores adrenérgicos foram divididos em dois grupos principais: receptores  $\alpha$  e receptores  $\beta$ , de acordo com a posição anatômica e função fisiológica. Com o surgimento de antagonistas seletivos dos receptores, ocorreu a reclassificação em: alfa 1 ( $\alpha$ -1), alfa 2 ( $\alpha$ -2), beta 1 ( $\beta$ -1) e beta 2 ( $\beta$ -2) (LANGER, 1974; STARKE, 1981). Os receptores  $\alpha$  1 estão localizados no músculo liso vascular, no músculo liso do trato geniturinário, no músculo liso intestinal, no coração e no fígado. Os receptores  $\alpha$ -2 por sua vez, são encontrados em neurônios pré-sinápticos, em células pós-sinápticas e intercedem sobre a inibição da liberação de insulina nas células do pâncreas e a inibição da agregação plaquetária, nas plaquetas (WILLIAMS; TURNER, 2009). A ativação dos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, resulta em efeitos de diferentes sistemas, alguns deles indesejáveis devido a esta ampla distribuição (SCHOLZ; TONNER, 2000).

Quatros subtipos de receptores  $\alpha$ -2 são descritos atualmente,  $\alpha$ -2 A,  $\alpha$ -2 B,  $\alpha$ -2 C e  $\alpha$ -2 D. A resposta celular à ativação desses receptores é mediada por vários mecanismos diferentes que determinam a ação gerada. O agonismo dos receptores  $\alpha$ -2 A resulta em sedação e analgesia, estão localizados no córtex cerebral e no tronco encefálico. A bradicardia e hipotensão também podem

resultar da ação destes agonistas, ambas de origem central (ANSAH, 2004; MIZOBE *et al.*, 1996).

Os receptores  $\alpha_2$  B situados na medula espinal e no endotélio vascular, estão envolvidos na regulação das alterações cardiovasculares, como a vasoconstrição periférica, hipertensão e bradicardia reflexa além da analgesia espinal. Os receptores  $\alpha_2$  C, também estão localizados na medula espinal, e são capazes de modular a analgesia espinal, termorregulação e regulação da liberação de adrenalina pela adrenal, promovendo efeito ansiolítico. A inibição de liberação de norepinefrina é igualmente afetada por estes três subtipos de receptores. Já os receptores  $\alpha_2$  D acredita-se que tenham função e distribuição semelhante aos  $\alpha_2$ -A (BYLUND; U'PRICHARD, 1983; MIZOBE *et al.*, 1996).

Os agonistas dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, diferentemente de outros agentes adrenérgicos, não são classificados como agentes simpatomiméticos, no entanto, são utilizados frequentemente na medicina veterinária devido as suas propriedades sedativas e analgésicas (LERCHE, 2015). O principal mecanismo de ação da classe envolve a diminuição da concentração de catecolaminas circulantes, assim como a diminuição da concentração e a redução da excitação do sistema nervoso central (AGHAJANIAN; VANDERMAELEN, 1982; SCHOLZ; TONNER, 2000).

Os fármacos mais utilizados incluem a xilazina, a detomidina, a romifidina, a medetomidina e a dexmedetomidina. Esses fármacos são comumente utilizados como medicação pré-anestésica (MPA), coadjuvantes no tratamento da dor, sedativos, miorelaxantes e analgésicos (PUUMALA; RIEKKINEN; SIRVIÖ, 1997; RANKIN, 2015). As principais diferenças quanto a duração da ação, especificidade e efeitos colaterais, são atribuídas principalmente à seletividade de  $\alpha_2$  em proporção com  $\alpha_1$  de cada fármaco (VIRTANEN *et al.*, 1988). Quanto maior a seletividade por receptores  $\alpha_2$ , menor é a ligação em receptores  $\alpha_1$  e em receptores não adrenérgico, diminuindo efeitos neurológicos indesejáveis (KO; HEATONJONES; NICKLIN, 1997). Ademais, a possibilidade dos efeitos de reversão dos agonistas  $\alpha_2$ , de forma confiável, através da utilização de antagonistas seletivos, como ioimbina, tolazolina, idazoxan e atipamezole mostra-se como uma grande vantagem da utilização destes (TRANQUILLI, 1993; RANKIN, 2015).

### 3.2 ECODOPPLERCARDIOGRAFIA EM PEQUENOS ANIMAIS

A ecocardiografia tem sido utilizada na medicina veterinária desde o início dos anos 80 como método de avaliação não invasiva da anatomia e função cardíaca (HENIK, 2002).

O exame ecocardiográfico é uma ferramenta que permite formação de imagem do coração e estruturas adjacentes (WARE, 2015). São avaliadas estruturas como a aorta, ventrículos e átrios, apêndices auriculares e todas as valvas cardíacas. Alterações possíveis de serem observadas incluem defeitos e lesões valvares, desvios cardíacos, massas cardíacas e torácicas, lesões pleurais, derrames pleurais e pericárdicos, doenças do miocárdio e lesões estenóticas. Além disso, permite a avaliação do tamanho da câmara cardíaca, função cardíaca, fluxo sanguíneo e movimento miocárdico, fornecendo informações sobre estado hemodinâmico e progressão da doença cardíaca (BOON, 2011).

Exames ecocardiográficos diferem das técnicas abdominais, pois a posição do transdutor é limitada a janelas de acesso entre as costelas e o pulmão aerado. Essa limitação impõe a necessidade de um transdutor de menor área de cobertura. Os exames ecocardiográficos são, então, melhor executados utilizando transdutores de varredura setoriais, de preferência com a tecnologia de arranjo faseado. As diretrizes sugeridas para frequências de transdutor incluem 8 - 12MHz para cães e gatos de tamanhos semelhantes, 4 - 8MHz para cães na faixa de 5 - 40 kg e 2 - 4MHz para cães grandes acima de 40 kg (BROWN, *et al.* 2015).

Rotineiramente são utilizadas várias modalidades de exame ecocardiográfico na medicina veterinária, tais como: modo bidimensional (modo-B, 2D, tempo real), monodimensional (modo de movimento, ou modo-M), e modalidades de Doppler, que incluem o Doppler colorido, contínuo e pulsado (WARE, 2015).

O modo-B avalia o coração em duas dimensões, permitindo avaliação do coração e estruturas adjacentes, movimentação e tamanho subjetivo das câmaras cardíacas. A avaliação pelo modo-B pode ser limitada na caracterização de pequenas estruturas, estruturas que se movem rapidamente em pacientes

com frequência cardíaca elevada, o que pode dificultar a avaliação ou torná-las imprecisas (OYAMA, 2004).

O modo-M é usado para ecocardiografia em conjunto ao modo B para avaliar o coração. Os traçados no modo M geralmente registram a profundidade no eixo vertical e o tempo no eixo horizontal. Os traçados de eco produzidos com o modo-M são úteis para medições precisas das câmaras cardíacas e da espessura de parede e avaliação quantitativa do movimento das válvulas ou da parede em relação ao tempo (BONAGURA *et al.*, 2015).

Já o recurso Doppler mede a direção e velocidade das hemácias no coração e nos grandes vasos e diferencia o fluxo laminar do não laminar (HENIK, 2002). A direção e a velocidade do fluxo sanguíneo são traduzidas graficamente no Doppler pulsado e contínuo, e em escala de cores no Doppler colorido (OYAMA, 2004). As aplicações clínicas do recurso Doppler incluem a identificação de anormalidade na direção do fluxo, turbulência e aumento de velocidade, permitindo detectar insuficiências valvares, lesões obstrutivas e desvios cardíacos (WARE, 2015).

O Doppler colorido combina as modalidades do Modo-M ou Modo-B com imagens do fluxo sanguíneo. No Doppler colorido, o fluxo de sangue que corre em direção ao transdutor é vermelho e o fluxo que corre para longe do transdutor é azul. A velocidade zero é mostrada na cor preta e indica que há ausência de fluxo sanguíneo, ou que o fluxo está perpendicular ao ângulo de incidência. Na presença de regurgitação de valvas cardíacas, a turbulência do fluxo sanguíneo irá produzir múltiplas velocidades e direções do sangue naquela área, resultando em mistura de cores, adicionando sombras em tons de amarelo e verde à imagem vermelha/azul (WARE, 2015). O modo Doppler de ondas contínuas (CW) também é usado para determinação da velocidade do fluxo sanguíneo e direção, utilizando um transdutor com dois cristais onde o som é transmitido e recebido continuamente. O CW não possui discriminação de profundidade, portanto, qualquer estrutura que se mova dentro da trajetória do feixe é amostrada, podendo gerar dificuldade na interpretação do sinal.

Entretanto, o CW pode medir velocidades de fluxo muito mais altas do que o Doppler pulsado, porque a amostragem é contínua sem esperar que os ecos retornem (BONAGURA *et al.*, 2015). O Doppler pulsado (DP) transmite ondas de ultrassom a certa frequência para um determinado ponto do transdutor.

Permite o exame de uma área específica do coração ou de um grande vaso, por exemplo: artéria pulmonar, a procura de alterações na velocidade, direção ou turbulência do fluxo sanguíneo (HENIK, 2002). Com o DP, o transdutor registra as mudanças de frequência apenas durante o intervalo de tempo ditado pela profundidade do local da amostra, ignorando todos os outros ecos de retorno. Por este motivo o DP detecta velocidades de fluxo menores que o Doppler contínuo (SZATMÁRI *et al.*, 2015).

Outras modalidades incluem o Doppler Tecidual (TDI) que analisa o movimento realizado pelo miocárdio e o *Speckle-Tracking* um outro recurso que possibilita obter informações sobre a dinâmica segmentar do ventrículo esquerdo (ALMEIDA *et al.*, 2013).

Para a realização do exame ecocardiográfico o paciente é posicionado em decúbito lateral direito e esquerdo, sendo a imagem obtida pelo lado do decúbito. Para isso, é utilizada uma plataforma com recorte na borda permitindo ao técnico manipular o transdutor no decúbito dependente do paciente. Tricotomia de uma pequena área de pelo na região a ser estudada permite melhor contato da pele com o transdutor e conseqüentemente melhor qualidade de imagem (WARE, 2015).

Em algumas ocasiões, o exame completo pode consumir bastante tempo, principalmente em pacientes inquietos. Nestes casos, uma leve sedação pode ser necessária para obtenção de imagens de maior qualidade (WARE, 2015). Ao realizar contenção química do paciente, é preciso conhecer os efeitos dos fármacos para que não interfira na interpretação do exame (BOON, 2011).

A dexmedetomidina, estereoisômero da medetomidina, é o mais recente agente de desenvolvimento e comercialização da classe dos  $\alpha$ -2 agonistas, utilizada na medicina veterinária principalmente em cães e gatos. É considerada um agonista total dos receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos, altamente específica, sendo cem vezes mais seletiva que a xilazina e superior aos demais fármacos da mesma classe (MAZE; TRANQUILLI, 1991; PANZER; MOITRA; SLADEN, 2009). Em cães, a dexmedetomidina é metabolizada pelo fígado e após metilação e glicoronidação é excretada principalmente na urina (DE WOLF *et al.*, 2001).

Na rotina, a dexmedetomidina pode ser utilizada como fármaco único para sedação ou em associação com outros fármacos para protocolos anestésicos balanceados. Além de promover sedação, analgesia e relaxamento



muscular mais potentes, proporciona redução do consumo de oxigênio, durante os períodos trans e pós-operatórios e, da quantidade de anestésicos gerais e analgésicos (ZORNOW *et al.*, 1990; KHAN *et al.*, 1999; VILLELA; DO NASCIMENTO, 2003; PASCOE *et al.*, 2006). A combinação de fármacos também pode amenizar os efeitos cardiovasculares observados (LEPPÄNEN *et al.*, 2006; MONTEIRO *et al.*, 2008).

A dexmedetomedina é um fármaco comumente utilizado na contenção química de animais para realização de exames complementares, procedimentos clínicos e cirúrgicos. Apesar de seu ótimo efeito sedativo e analgésico, podem ocorrer alterações deletérias relacionadas ao sistema cardiovascular (KO, 2009).

Conforme relato de alguns autores, a DEX em cães pode resultar em alterações hemodinâmicas como bradicardia, redução do débito cardíaco e da função sistólica e outras alterações como insuficiência valvar mitral, aórtica e pulmonar, (KELLIHAN *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2016; AQUINO FILHO, 2019). O aumento da dimensão cardíaca e seus estudos indicam que a DEX também pode causar resultados falso-positivos no diagnóstico de cardiomegalia em cães submetidos à radiografia torácica e ecocardiografia (WANG *et al.*, 2016).

Dada as possíveis alterações hemodinâmicas decorrentes do uso da DEX em cães, sugere-se que seu uso seja feito com cautela, sobretudo em cães cardiopatas ou que possuem doenças sistêmicas (AQUINO FILHO, 2019).

### 3.3 DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina, estereoisômero da medetomidina, é o mais recente agente de desenvolvimento e comercialização da classe dos  $\alpha$ -2 agonistas, utilizada na medicina veterinária principalmente em cães e gatos. É considerada um agonista total dos receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos, altamente específica, sendo cem vezes mais seletiva que a xilazina e superior aos demais fármacos da mesma classe (MAZE; TRANQUILLI, 1991; PANZER; MOITRA; SLADEN, 2009). Em cães, a dexmedetomidina é metabolizada pelo fígado e após metilação e glicoronidação é excretada principalmente na urina (DE WOLF *et al.*, 2001).

Na rotina, a dexmedetomidina pode ser utilizada como fármaco único para sedação ou em associação com outros fármacos para protocolos anestésicos balanceados. Além de promover sedação, analgesia e relaxamento muscular mais potentes, proporciona redução do consumo de oxigênio, durante os períodos trans e pós-operatórios e, da quantidade de anestésicos gerais e analgésicos (ZORNOW *et al.*, 1990; KHAN *et al.*, 1999; VILLELA & DO NASCIMENTO, 2003; PASCOE *et al.*, 2006). A combinação de fármacos também pode amenizar os efeitos cardiovasculares observados (LEPPÄNEN *et al.*, 2006; MONTEIRO *et al.*, 2008).

A dexmedetomidina é um fármaco comumente utilizado na contenção química de animais para realização de exames complementares, procedimentos clínicos e cirúrgicos. Apesar de seu ótimo efeito sedativo e analgésico, podem ocorrer alterações deletérias relacionadas ao sistema cardiovascular (KO, 2009).

Conforme relato de alguns autores, a DEX em cães pode resultar em alterações hemodinâmicas como bradicardia, redução do débito cardíaco e da função sistólica e outras alterações como insuficiência valvar mitral, aórtica e pulmonar, (KELLIHAN *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2016; AQUINO FILHO, 2019). O aumento da dimensão cardíaca e seus estudos indicam que a DEX também pode causar resultados falso-positivos no diagnóstico de cardiomegalia em cães submetidos à radiografia torácica e ecocardiografia (WANG *et al.*, 2016).

Dada as possíveis alterações hemodinâmicas decorrentes do uso da DEX em cães, sugere-se que seu uso seja feito com cautela, sobretudo em cães cardiopatas ou que possuem doenças sistêmicas (AQUINO FILHO, 2019).

### **3.4 EFEITO SEDATIVO**

A sedação gerada através da utilização da dexmedetomidina ocorre devido a ativação principalmente dos receptores  $\alpha 2A$  centrais, localizados predominantemente no *locus coeruleus* (CORREA-SALES; RABIN; MAZE, 1992). A estimulação dos receptores hiperpolariza os neurônios, que são responsáveis pela transmissão de estímulos para o cérebro anterior e sistema

límbico, levando à inibição de impulsos e gerando a sedação (MACDONALD; SCHEININ; SCHEININ, 1988; CULLEN, 1996).

Os efeitos são dependentes da dose administrada, doses maiores conferem sedação mais profunda e prolongada (KUUSELA *et al.*, 2001; CORTOPASSI; FANTONI, 2002). Contudo, efeitos sedativos com doses baixas de dexmedetomidina são relatados em cães (KUUSELA *et al.*, 2001; ALVAIDES *et al.*, 2008).

A administração intravenosa nas doses de dexmedetomidina de 10 e 20 µg/kg, promoveu decúbito lateral e esternal em cães, com picos de sedação e analgesia entre 10 e 20 minutos e meia-vida terminal de 39 minutos e 46 minutos, respectivamente (KUUSELA *et al.*, 2000).

### 3.5 EFEITOS CARDIOVASCULARES

Embora os agonistas alfa2 adrenérgicos destaquem-se como os principais agentes sedativos utilizados em pequenos animais, alguns efeitos cardiovasculares adversos são relatados na espécie canina (TRANQUILLI, 2004). As principais alterações identificadas incluem a diminuição da frequência cardíaca, redução do débito cardíaco, aumento inicial da pressão arterial seguido de hipotensão (KUUSELA *et al.*, 2000).

A estimulação de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos periféricos promove diferentes alterações. A diminuição plasmática de noradrenalina e adrenalina coincide com a bradicardia e a hipotensão. Os episódios de hipertensão, por sua vez, são resultantes da estimulação pós-sináptica (CULLEN, 1996). A diminuição da frequência cardíaca em 50% e diminuição de 70% do débito cardíaco, foram relatados, com subsequente aumento da pressão arterial média e resistência vascular sistêmica imediatamente após a administração da dexmedetomidina intravenosa em cães (BLOOR *et al.*, 1992). A hipotensão arterial de origem central e a atividade antiarrítmica são mediadas por estes receptores, com o uso de fármacos  $\alpha$ -2-agonistas (KHAN *et al.*, 1999).

Os efeitos arritmogênicos como a bradicardia, bloqueio sinoatrial e atrioventricular de primeiro e segundo graus são resultado da alteração da

atividade simpática e parassimpática nas células de condução atrioventricular e da despolarização espontânea dos tecidos do átrio (TRANQUILLI, 2004).

### **3.6 VOLUME VENTRICULAR, FRAÇÃO DE EJEÇÃO E DÉBITO CARDÍACO**

A determinação do volume do coração com os parâmetros ecodopplercardiográfico é trabalhosa e requer precisão na identificação dos planos ventriculares esquerdos através de pelo menos cinco ciclos cardíacos. Existem várias técnicas que mensuram a contração do coração, quantidade de sangue quando ele se expande e se contrai.

Por este motivo este cálculo não é feito rotineiramente, sendo mais utilizado em pesquisa. São utilizadas fórmulas para determinar o volume ventricular esquerdo na diástole final e na sístole final. Uma variação percentual é, então, calculada gerando a fração de ejeção. Alguns fatores afetam a precisão dos cálculos de volume e mensurações bidimensionais do coração, como algumas cardiopatias entre outros. Levando em consideração que o ventrículo é uma estrutura elíptica, a fórmula mais comumente utilizada para determinação de volume é o método de Simpson Modificado. Esta fórmula mostra a melhor correlação com o real volume ventricular esquerdo, e em cardiopatias, parece ser pouco afetada pelas alterações ventriculares. Mesmo que o volume não seja preciso em pacientes cardiopatas, o cálculo pode ser usado para acompanhar a progressão ou regressão do volume do ventrículo esquerdo (BOON, 2011).

A fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE) são índices utilizados para avaliar a função sistólica do miocárdio através do exame ecodopplercardiográfico (BONAGURA *et al.*, 2015). A FS se refere a uma alteração percentual na dimensão da cavidade do ventrículo esquerdo que ocorre durante a sístole. Já a FE representa o percentual de volume de sangue que é ejetado do ventrículo esquerdo durante a sístole. Sendo então definidas, tanto fração de encurtamento quanto de ejeção, pela porcentagem de mudança de volume do ventrículo esquerdo nos planos diastólico final e sistólico final. O plano diastólico final é definido imediatamente antes do fechamento da válvula mitral ou do primeiro quadro no complexo QRS. O plano sistólico final é identificado

imediatamente antes da abertura da valva mitral ou no menor diâmetro da câmara ventricular esquerda (BOON, 2011).

### 3.6.1 MÉTODO DE SIMPSON MODIFICADO

O escopo deste trabalho é apresentar a técnica de Simpson modificado. O Método de Simpson modificado envolve a realização de um contorno da borda endocárdica do ventrículo esquerdo, para então através de cálculos computadorizados o ventrículo ser tratado como uma pilha de discos. Um volume para cada disco é calculado e somado ao volume total do ventrículo esquerdo. O ideal é que sejam utilizados os cortes apicais de eixo longo, apical de quatro câmaras e apical de duas câmaras, sendo que os cortes devem maximizar o comprimento e a largura do ventrículo esquerdo. O contorno deve seguir ao longo da superfície endocárdica da câmara ventricular esquerda em ambos os cortes, seguindo o anel mitral na base do coração, então o software do equipamento de ultrassom dividirá o ventrículo em discos e realizará o cálculo de volume (BOON, 2011). Esta pesquisa utilizou o método de Simpson modificado para calcular a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo.

## 4 ESTUDO DO EFEITO SEDATIVO E HEMODINÂMICO DA DEXMEDETOMIDINA PELAS VIAS INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR EM CÃES

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the sedative and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine in dogs.

**Animals:** Seven healthy adult dogs, average weight  $7.11 \pm 2.46$  kg.

**Design:** Prospective, paired, randomized and blinded study.

**Methods:** The parameters of heart rate, respiratory rate, oxyhemoglobin saturation, systolic blood pressure, cardiac output by echocardiography were evaluated according to the Simpson method, with cardiac index and cardiac ejection fraction being additionally determined.

**Results:** The heart rate decreased more slowly in the intramuscular group and the sedation score of this group differed statistically from baseline later (T20 vs T10 in group IV), as well as returned to baseline values early (T40 vs T50 in group IV). Variables of systolic blood pressure, body temperature, respiratory rate, cardiac output, systolic index and ejection fraction, changed with the use of dexmedetomidine, but without statistical difference between groups. Oxyhemoglobin saturation did not differ over time or between groups.

**Conclusion:** Dexmedetomidine intravenously and intramuscularly has a significant and prolonged impact on cardiac variables of systolic index, cardiac index and ejection fraction. The intramuscular sedation returns to values similar to baseline early in relation to the intravenous group, promoting a shorter peak. The intravenous route promotes faster heart rate depression.

The parameters of respiratory rate, body temperature, oxyhemoglobin saturation and systolic blood pressure show similar changes in both groups.

**Keywords:** alpha-2 agonists, route of administration, cardiac output, sedation.

### 4.1 INTRODUÇÃO

A agressividade, ansiedade, medo e dor são problemas corriqueiramente reportado por tutores de cães (BEAVER, 1994). Assim, a sedação torna-se importante ferramenta que permite completo exame físico e tratamento médico de pacientes de comportamento agressivo ou com medo excessivo (DENT *et al.*, 2019).

Dentre as classes farmacológicas que podem ser empregadas para a sedação em pequenos animais, os alfa-2 agonistas são fármacos com poder sedativo e ansiolítico muito eficazes, atingindo escores de sedação profunda (PAPASTEFANOU *et al.*, 2015), por inibir a liberação de catecolaminas nos receptores pós-sinápticos adrenérgicos (TRANQUILI; GRIMM, 2015). Entretanto, efeitos adversos pronunciados também são observados com a utilização destes fármacos, sendo descrito aumento da pós-carga associado à bradicardia intensa (KELLIHAN *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2016), ambos fatores negativos para o débito cardíaco, tendo como principal causa a afinidade destes fármacos pelos receptores alfa-2 adrenérgicos.

Com o advento da dexmedetomidina, um fármaco mais seletivo e específico para o receptor alfa-2, que gera conseqüentemente depressão cardiovascular menos pronunciada se comparada com outros fármacos da mesma classe, o emprego de alfa-2 agonistas tornou-se mais presente e de uso corriqueiro para sedação de pequenos animais (TRANQUILLI; GRIMM, 2015).

Especial vantagem da utilização da dexmedetomidina, se dá pela possibilidade de diferentes vias de administração em pequenos animais, como a intravenosa, intramuscular, (GRANHOLM *et al.*, 2007), intranasal (SANTANGELO *et al.*, 2019) e transmucosa oral (DENT *et al.*, 2019), as quais apresentam diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre si.

Em um estudo em humanos, foi demonstrado que a biodisponibilidade da dexmedetomidina pela via intramuscular é de cerca de 73% da via intravenosa, contando com efeitos adversos hemodinâmicos mais brandos (DYCK *et al.*, 1993). Entretanto, em cães os estudos sobre alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre as vias intramuscular e intravenosa são escassas, bem como não há trabalhos atualmente na literatura que elucidem sobre o impacto da via de administração no débito cardíaco destes animais.

Desta forma, objetivou-se avaliar o impacto hemodinâmico e sedativo da utilização de dexmedetomidina pelas vias intravenosa e intramuscular em cães.

## 4.2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais 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 (**ANEXO B**).

Foram selecionados sete cães, quatro fêmeas e três machos, não castrados, com idade entre um e cinco anos, média de peso corporal de  $7,11 \pm 2,46$  kg, oriundos de um abrigo de animais. Todos os animais foram previamente submetidos a exame físico, 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 mantidos em baias individuais, recebendo ração comercial para cães e água *ad libitum*. O estudo seguiu delineamento em ensaio pareado, onde todos os animais foram submetidos a dois tratamentos.

Após jejum alimentar de no mínimo oito horas, realizou-se venóclise da veia cefálica, seguida de sedação com 10 µg/kg de dexmedetomidina (Dexdomitor; Zoetis; Brasil), por via intravenosa (DEX IV) ou intramuscular (DEX IM). Os animais foram mantidos em mesa acolchoada e monitorados quanto ao escore de sedação (ES), FC, FR, TR, PAS, SpO<sub>2</sub>, após 10 minutos da administração, repetindo as monitorações a cada 10 minutos (T10, T20, T30, T40, T50) até completar 50 minutos. IS, FE e DC foram avaliados 15 (T15), 30 (T30) e 50 (T50) minutos após a aplicação dos tratamentos.

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.

O escore de sedação foi realizado 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 a 15, correspondendo a nenhuma sedação e sedação máxima, respectivamente. Avaliou-se ainda frequência



cardíaca (FC) por ausculta torácica por meio de estetoscópio, frequência respiratória (FR) por observação de movimentos toracoabdominais, saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) por meio de oxímetro de pulso (LifeWindow LW9xVet - DIGICARE®) posicionado na orelha externa, pressão arterial sistólica (PAS) 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, sendo considerado como valor de PAS a média de três aferições consecutivas; além de temperatura retal (TR) por método de termometria digital.

O débito cardíaco (DC) e volume sistólico (VS) foram avaliados por meio de exame ecodopplercardiográfico (Affiniti 50 –Philips®), transdutor setorial pediátrico modelo S8-3, com frequência de 3 MHz a 8 MHz. Foram estimados pelo método de Simpson modificado, o volume da câmara ventricular esquerda ao final da diástole e ao final da sístole, que subtraídos, geraram o volume sistólico, usado para calcular o débito cardíaco pela fórmula:

$$DC = (VDf - VSf) \times FC$$

Onde: DC = Débito Cardíaco

VSf = Volume Sistólico Final

VDf = Volume Diastólico Final

FC = Frequência Cardíaca

Além disto, este método fornece informações sobre a fração de ejeção (FE). Foram utilizados os índices cardíacos e índices sistólicos pois tratam do débito cardíaco corrigido pela área de superfície corporal, ou seja, informam uma medida mais precisa da função cardíaca. Logo, usa-se para permitir a comparação do débito cardíaco em diferentes indivíduos.

Para determinar o volume ventricular esquerdo utilizando o método de Simpson modificado, foi utilizada a janela paraesternal direita, entre o terceiro e o sexto espaço intercostal, com o paciente em decúbito lateral direito, eixo longitudinal quatro câmaras em diástole e em sístole. E, também, a janela paraesternal esquerda, com o paciente em decúbito lateral esquerdo, corte apical quatro câmaras em diástole e em sístole. Feitas as imagens ecocardiográficas

pelas janelas supracitadas, a área interna do VE foi calculada a partir do contorno realizado manualmente nas bordas endocárdicas, que, após o comando de conclusão, os resultados foram exibidos em tela, sendo calculados automaticamente pelo software do aparelho ultrassonográfico.

O volume diastólico final (VDf) foi selecionado pouco antes do início do complexo QRS e o volume sistólico final (VSf) selecionado no fim da onda T. Com base nos dados coletados calculou-se ainda o índice cardíaco (IC) e o índice sistólico (IS). Para cálculo do IC e IS, dividiu-se o valor do DC e VS, respectivamente, pela área de superfície corpórea em metros quadrados.

Para comparações estatísticas, os parâmetros de FC, FR, TR, PAS, SpO<sub>2</sub> e índice cardíaco, índice sistólico e fração de ejeção, normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk, foram submetidos à análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas ao longo do tempo, seguido do teste Tukey. Para comparação entre grupos utilizou-se o teste t para amostras pareadas.

Para o escore de sedação, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman, para medidas repetidas ao longo do tempo, seguido do teste Dunn. Para comparação entre grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%, sendo utilizado o programa Graphpad Prism 5.

### 4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a realização do ecocardiograma foi possível observar que valores de índice cardíaco, índice sistólico e fração de ejeção diminuíram em ambos os tratamentos, em relação ao tempo basal, entretanto não apresentando diferenças estatísticas entre DEX IV e DEX IM (Tabela 1).

Este impacto negativo da dexmedetomidina sobre o índice cardíaco já foi reportado na literatura (GRANHOLM *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2016; SANTANGELO *et al.*, 2019) e se dá em consequência de diferentes efeitos colaterais observados com a utilização deste fármaco, como diminuição da frequência cardíaca e aumento considerável da pressão arterial pela vasoconstrição periférica.

Primariamente, a redução da frequência cardíaca ocorre em consequência do aumento do tônus vagal mediado por fármacos da classe dos alfa-2 agonistas (KUUSELA *et al.*, 2000), impactando negativamente o débito cardíaco. Outro fator, é o aumento da resistência vascular periférica, que age aumentando a pós-carga cardíaca, aumentando o esforço cardíaco e o volume residual de sangue ao final da sístole (WANG *et al.*, 2016). Tal fato foi demonstrado no presente trabalho por fatores como redução significativa do índice sistólico e da fração de ejeção cardíaca (Tabela 1), demonstrando uma atividade não apenas cronotrópica negativa, mas também inotrópica negativa.

Tabela 1 - ÍNDICE CARDÍACO (IC), ÍNDICE SISTÓLICO (IS) E FRAÇÃO DE EJEÇÃO (FE) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) EM CÃES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA (10 ug/kg) POR VIA INTRAVENOSA (DEX IV) OU VIA INTRAMUSCULAR (DEX IM)

	Grupos	TBasal	T15	T30	T 50	p
<b>IC</b> (L/min/m <sup>2</sup> )	<b>DEX IV</b>	3,4 ± 0,9 <sup>Aa</sup>	1,1 ± 0,2 <sup>Ba</sup>	1,0 ± 0,3 <sup>Ba</sup>	1,1 ± 0,3 <sup>Ba</sup>	< 0,01
	<b>DEX IM</b>	3,0 ± 0,8 <sup>Aa</sup>	1,0 ± 0,3 <sup>Ba</sup>	0,9 ± 0,3 <sup>Ba</sup>	1,0 ± 0,3 <sup>Ba</sup>	< 0,01
<b>IS</b> (mL/bat/m <sup>2</sup> )	<b>DEX IV</b>	36 ± 7,8 <sup>Aa</sup>	27 ± 6,1 <sup>Ba</sup>	26 ± 7,5 <sup>Ba</sup>	29 ± 6,8 <sup>Ba</sup>	0,04
	<b>DEX IM</b>	32 ± 4,1 <sup>Aa</sup>	23 ± 5,6 <sup>Ba</sup>	21 ± 4,0 <sup>Ba</sup>	24,0 ± 3,5 <sup>Ba</sup>	0,03
<b>FE</b> (%)	<b>DEX IV</b>	66 ± 6,2 <sup>Aa</sup>	50 ± 6,2 <sup>Ba</sup>	54 ± 10 <sup>Ba</sup>	58 ± 5,1 <sup>Ba</sup>	< 0,01
	<b>DEX IM</b>	63 ± 5,0 <sup>Aa</sup>	44 ± 10,1 <sup>Ba</sup>	43 ± 6,8 <sup>Ba</sup>	49 ± 11,2 <sup>Ba</sup>	< 0,01

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

LEGENDA: TBasal: Antes da aplicação do fármaco; T15, T30 e T50: 5, 30 e 50 minutos após aplicação do fármaco, respectivamente.

p: Valor de "p" segundo ANOVA.

Letras maiúsculas diferentes na mesma linha diferem estatisticamente pelo teste Tukey à 5%.

Letras minúsculas diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente entre os grupos pelo teste t à 5%.

Importante ressaltar que nas doses utilizadas no presente trabalho, até 50 minutos após a aplicação, o índice cardíaco em nenhum dos grupos retornou aos níveis basais, demonstrando a importante e prolongada depressão deste parâmetro.

Quanto à frequência cardíaca, houve redução em ambos os grupos, e tal qual o IC, não retornou aos valores basais até 50 minutos após administração. Interessante ressaltar que no T10, o grupo DEX IM apresentava frequência cardíaca estatisticamente maior que o grupo DEX IV (Tabela 2), voltando os dois grupos a ser estatisticamente iguais no T20, demonstrando que pela via intramuscular as alterações hemodinâmicas iniciais de frequência cardíaca foram mais brandas.

Tal achado também foi observado na PAS, parâmetro utilizado no presente estudo para estimar a resistência vascular periférica. No grupo DEX IV, a PAS aumentou durante os 10 minutos iniciais, retornando aos valores basais com 20 minutos e PAS estatisticamente inferior ao basal a partir dos 40 minutos (Tabela 2).

Tabela 2- FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC), FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (FR), PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS), TEMPERATURA (Temp), SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA (SPO<sub>2</sub>) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) EM CÃES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA (10 ug/kg) POR VIA INTRAVENOSA (DEX IV) OU VIA INTRAMUSCULAR (DEX IM)

	Grupos	T Basal	T 10	T 20	T 30	T 40	T 50	p
<b>FC</b>	<b>DEX IV</b>	94 ± 17 Aa	39 ± 6 Ba	40 ± 5 Ba	39 ± 7 Ba	40 ± 6 Ba	41 ± 7 Ba	>0,01
(Bpm)	<b>DEX IM</b>	91 ± 13 Aa	46 ± 10 Bb	41 ± 10 Ba	39 ± 6 Ba	39 ± 5 Ba	37 ± 6 Ba	>0,01
<b>FR</b>	<b>DEX IV</b>	30 ± 9 Aa	13 ± 4 Ba	13 ± 6 Ba	11 ± 3 Ba	11 ± 3 Ba	11 ± 3 Ba	> 0,01
(Mpm)	<b>DEX IM</b>	25 ± 9 Aa	14 ± 3 Ba	12 ± 2 Ba	10 ± 1 Ba	10 ± 2 Ba	10 ± 2 Ba	> 0,01
<b>PAS</b>	<b>DEX IV</b>	124 ± 12 BCa	148 ± 21 Aa	125 ± 20 Ba	119 ± 20 BCa	107 ± 15 Ca	107 ± 21 Ca	> 0,01
(Mmhg)	<b>DEX IM</b>	116 ± 10 Aa	130 ± 26 Aa	122 ± 19 Aa	114 ± 10 Aa	118 ± 19 Aa	117 ± 20 Aa	0,21
<b>Temp</b>	<b>DEX IV</b>	38,3 ± 0,4 Aa	38,1 ± 0,4 Aa	37,5 ± 0,8 Ba	37,2 ± 0,7 BCa	36,9 ± 0,9 Ca	36,9 ± 0,6 Ca	> 0,01
(°C)	<b>DEX IM</b>	38,3 ± 0,3 Aa	38,2 ± 0,3 Aa	37,5 ± 0,7 Ba	37,3 ± 0,7 BCa	37,0 ± 0,8 BCa	36,9 ± 0,8 Ca	> 0,01
<b>SpO<sub>2</sub></b>	<b>DEX IV</b>	97,2 ± 1,35 Aa	96,4 ± 1,5 Aa	96,9 ± 1,9 Aa	97,1 ± 0,9 Aa	96,7 ± 1,2 Aa	97,7 ± 0,5 Aa	0,86
(%)	<b>DEX IM</b>	97,3 ± 1,0 Aa	96,7 ± 1,5 Aa	97,7 ± 1,7 Aa	96,8 ± 1,1 Aa	97,2 ± 1,0 Aa	97,4 ± 1,0 Aa	0,92

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Legenda: LEGENDA: TBasal: Antes da aplicação do fármaco; T10, T20, T30, T40 e T50: 10, 20, 30, 40, e 50 minutos após aplicação do fármaco, respectivamente.

Letras maiúsculas diferentes na mesma linha diferem estatisticamente segundo teste Tukey à 5%. Letras minúsculas diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente segundo teste t à 5%.

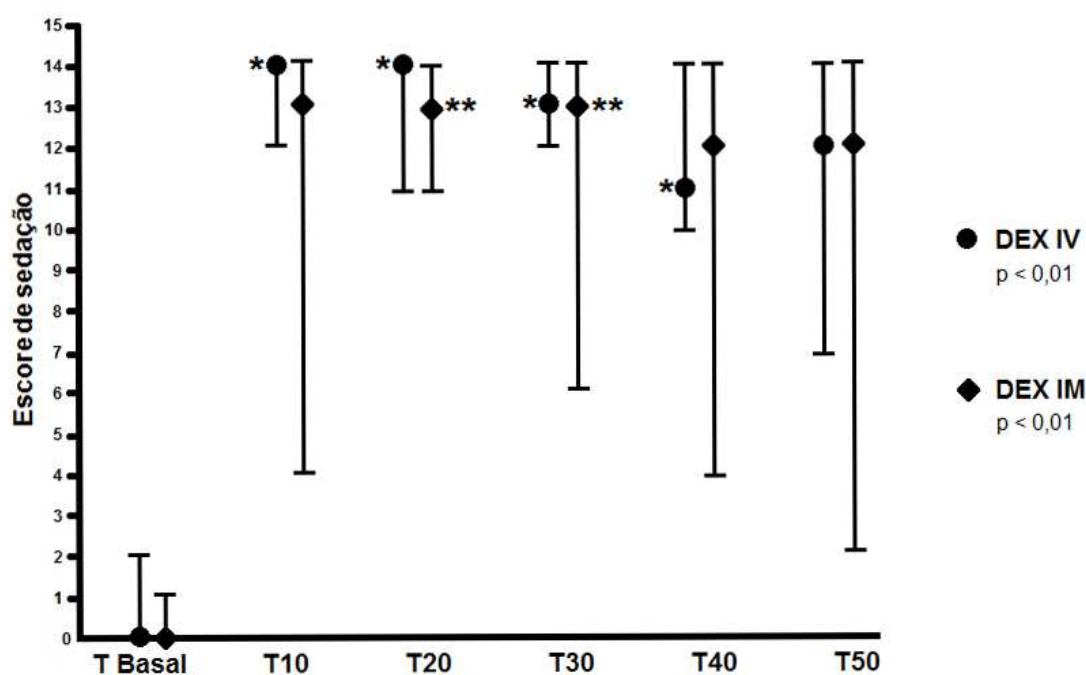
Estes dados são concordantes aos reportados na literatura, onde espera-se com o uso dos alfa-2 um comportamento bifásico da pressão arterial, sendo hipertensão seguida de hipotensão (GRASSO *et al.*, 2015; TRANQUILI & GRIMM, 2015). Embora este comportamento tenha sido observado no grupo DEX IM, não foram detectadas diferenças estatísticas entre os dois grupos DEX

IM e DEX IV e, os valores ao longo do tempo foram estatisticamente iguais no grupo DEX IM.

Provavelmente, as diferenças estatísticas do grupo DEX IV se devem ao fato de que, na aplicação intravenosa, o fármaco fica prontamente disponível para ação na circulação sistêmica nos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, ligando-se aos receptores alfa-1 e interferindo na resistência vascular de forma mais imediata. Entretanto, pela via intramuscular o fármaco é absorvido de forma mais gradual e, à medida que vai para a circulação sistêmica, também vai sendo distribuído para outros tecidos. Corroborando com nossos achados, num trabalho em humanos, a aplicação de dexmedetomidina intramuscular proporciona efeitos hemodinâmicos mais brandos na pressão arterial, quando comparada à via intravenosa (DYCK *et al.*, 1993).

Esta ação mais lenta no grupo DEX IM pode ser demonstrada no escore de sedação que é estatisticamente diferente do basal em T20 e T30, enquanto no grupo DEX IV os valores são estatisticamente diferentes do basal de T10 a T40 (Figura 1). Embora tal fato, não foram observadas diferenças estatísticas entre os dois grupos.

Figura 1 – MEDIANA E AMPLITUDE DE ESCORE DE SEDAÇÃO EM CÃES SEDADOS COM DEXMEDETOMIDINA (10 ug/kg) POR VIA INTRAVENOSA (DEX IV) OU VIA INTRAMUSCULAR (DEX IM).



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

p: Valor de “p” segundo teste de Friedman

\*Difere estatisticamente do tempo basal (grupo dex iv) segundo teste de Dunn a 5%

\*\*Difere estatisticamente do tempo basal (grupo dex im) segundo teste de Dunn a 5%

Obs.: Ambos os grupos são estatisticamente iguais segundo teste de Wilcoxon a 5%

Obs.: Não foram detectadas diferenças estatísticas entre os grupos segundo teste de Wilcoxon à 5%.

A frequência respiratória foi significativamente menor que a basal a partir do T10 (Tabela 2), mantendo-se baixa até o final da monitoração. Estes resultados corroboram com outros autores que observaram redução na frequência respiratória de cães sedados com a dexmedetomidina (DENTE *et al.*, 2019; SANTANGELO *et al.*, 2019). Os alfa-2 agonistas não são fármacos que causam pronunciada depressão respiratória, assim esta redução da frequência respiratória se deve principalmente à tranquilização e redução do metabolismo dos pacientes (BIERMANN *et al.*, 2012). Com o metabolismo mais baixo, a demanda de oxigênio e produção de gás carbônico é inferior, não necessitando de alta troca gasosa nos pulmões (TRANQUILLI; GRIMM, 2015). Tal fato corrobora com os achados do presente estudo, uma vez que a SpO<sub>2</sub> se manteve estatisticamente igual no decorrer das observações e, a temperatura corpórea de ambos os grupos reduziu significativamente (Tabela 2), provavelmente secundária à redução do metabolismo dos pacientes.

Embora tais alterações, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos parâmetros de temperatura corpórea, SpO<sub>2</sub> e frequência respiratória.

Para um estudo mais detalhado, a dosagem sérica das concentrações de dexmedetomidina auxiliariam na comparação entre os grupos, para uma mais completa comparação farmacocinética e farmacodinâmica das vias de aplicação. Embora tal parâmetro não tenha sido utilizado, demonstrou-se com este estudo o impacto clínico da utilização das duas vias de aplicação.

#### 4.4 CONCLUSÕES

A dexmedetomidina por via intravenosa e intramuscular promove impacto significativo e prolongado nas variáveis cardíacas de índice sistólico, índice cardíaco e fração de ejeção. A via intravenosa promove depressão mais rápida da frequência cardíaca em comparação à intramuscular.

Os parâmetros de frequência respiratória, temperatura corporal, saturação de oxihemoglobina e pressão arterial sistólica permanecem estatisticamente iguais entre os dois grupos ao longo de 50 minutos.

#### 4.5 REFERÊNCIAS

BEAVER, B. V. Owner complaints about canine behavior. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 204, p. 1953-1955, 1994.

DENT, B. T.; AARNES, T. K.; WAVREILLE, V. A.; LAKRITZ, J.; LERCHE, P.; KUKANICH, B.; PEREIRA, C. H. R.; BEDNARSKI, R. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 10, p. 969-975, 2019.

DYCK, J. B.; MAZE, M.; HAACK, R. N.; VUORILEHTO, L.; SHAFER, L. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. **Anesthesiology**, v. 78, p. 813-820, 1993.

GRANHOLM, M.; MCKUSICK, B.C.; WASTERHOLM, 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, p. 891-897, 2007.

GRASSO, S.C.; KO, J.C.; WEIL, A.B.; PARANJAPE, V.; CONSTABLE, P.D. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 7, p. 754-764, 2015.

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.

KARAS, A.Z. Sedation and chemical restraint in the dog and cat. **Clin. Tech Small Anim Pract.**, fev., p. 15-26, 1999.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L.; HASSEN, K. M.; SMITH, L. J. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 282-292, 2015.

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.

PAPASTEFANOU, A. K.; GALATOS, A. D.; PAPPA, E.; LYMPERIS, A. G.; KOSTOULAST, P. The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 608-613, 2015.

SALMAN, M. D.; HUTCHISON, J.; RUCH-GALLIE, R.; KOGAN, L.; NEW, J. C.; KASS, P. H.; SCARLETT, J. M. Behavioral reasons for relinquishment of dogs and cats to 12 shelters, **Jornal of Applied Animal Welfare Science**, v. 3, p. 93-106, 2000.

SANTANGELO, B.; HAREL, M.; FOUREL, I.; MICIELI, F.; CATALDI, M.; SEGARD-WEISSE, E.; PORTIER, K. Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. **The Veterinary Journal**, v. 251, p.1-7, 2019.

TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K. A. Introducion: 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.

WANG, H.; HUNG, C.; LEE, W.; CHANG, K.; CHEN, K. Effects of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 57, n. 1, p. 8-15, 2016.



## REFERÊNCIAS

AGHAJANIAN, G. K.; VANDERMAELEN, C. P.  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: Intracellular studies in vivo. **Science**, v. 215, n. 4538, p. 1394–1396, 1982.

ALMEIDA, A. L. C. *et al.* Speckle pela Tracking Ecocardiografia Bidimensional – Aplicações Clínicas. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, v. 26, n. 1, p. 38-49, 2013.

ALVAIDES, R. K. *et al.* Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. **Veterinary Record**, v. 162, n. 26, p. 852–856, 28 jun. 2008.

ANSAH, O. B. **Use of the  $\alpha$ -2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats**. 2004. Dissertation (Veterinary Medicine) – University of Helsinki, Helsinki, 2004.

AQUINO FILHO, R. C. **Efeitos Eletrocardiográficos e Ecocardiográficos da Sedação Isolada com Dexmedetomidina em Cães Saudáveis**. 2019. 29 f. Tese (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

BIERMANN, K.; HUNGERBÜHLER, S.; MISCHKE, R.; KÄSTNER, S. B. R. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four diferente drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 137-150, 2012.

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São. Paulo: Editora Roca, 2008.

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.

BONAGURA, J. D. *et al.* Echocardiography. In: MATTOON, John S.; NYLAND, Thomas G.. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. Cap. 8. p. 217-331.

BOON, J. A. The Two-Dimensional Echocardiographic Exam. In: BOON, June A. **Veterinary echocardiography**. 2. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2011. Cap. 2. p. 54-138.

BOON, J. A. Two-Dimensional Measurement of Systolic Function. In: BOON, June A. **Veterinary echocardiography**. 2. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2011. Cap. 4. p. 273-275.

BROWN, D. *et al.* Heart. In: PENNINCK, Dominique; D'ANJOU., Marcandré. **Atlas of Small Animal Ultrasonography**. 2. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2015. Cap. 5. p. 111-181.

BYLUND, D. B.; U'PRICHARD, D. C. Characterization of alpha 1- and alpha 2 adrenergic receptors. **Int. Revista Neurobiol.**, v. 24, p. 343–431, 1983.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **J. Vet. Cardiol.** Mar. 2012.

CORREA-SALES, C.; RABIN, B. C.; MAZE, M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$  agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. **Anesthesiology**, 1992.

CORTOPASSI SRG; FANTONI DT. Medicação pré-anestésica. In: Fantoni DT & Cortopassi SRG (Eds.) **Anestesia em cães e gatos**. 1ª ed. São Paulo, Roca., 2002.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. **British Veterinary Journal Bailliere Tindall Ltd**, 1996.

DE WOLF, A. M. *et al.* The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. **Anesthesia and Analgesia**, v. 93, n. 5, p. 1205–1209, 2001.

Fries, C. L. 2007. Avaliação e preparação do paciente cirúrgico. In: Slatter, D. (ed.) **Manual de cirurgia de pequenos animais**. Manole, São Paulo - Brasil.

HENIK, R. A. Diagnósticos das Cardiopatias: ecocardiografia e ultrassom doppler. : Ecocardiografia e Ultrassom Doppler. In: TILLEY, Larry Patrick; GOODWIN, John-karl. **Manual de Cardiologia para Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 67.

ILBACK, N.G.; *et al.* Cardiovascular effects of xilazina recorder with telemetry in the dog. **Journal of Veterinary Medicine**. Berlim, v. 50, p.279-483, 2003.

KELLIHAN, H. B. *et al.* Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 282–292, 1 dez. 2015.

KHAN, Z. P. *et al.* Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. **British Journal of Anaesthesia**, v.83, n.3,p. 372 380, 1999.

KO, J. C. H.; HEATON-JONES, T. G.; NICKLIN, C. F. Evaluation of the Sedative and Cardiorespiratory Effects of Medetomidine, Medetomidine-Butorphanol, MedetomidineKetamine, and Medetomidine-Butorphanol-Ketamine in Ferrets. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, n. 5, p. 438–448, 1997.

KO, J. C.; KNEST, O.; WELL, A. B; RAFFE, M. R.; INOUE, T. FAQs: Analgesia, Sedation and Anesthesia: Making the Switch from Medetomidine to Dexmedetomidine. **Supplement to Compendium**: v. 31, n. 1, p. 1-16, 2009.

KUUSELA, E. *et al.* 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. *et al.* 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.

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

LEPPÄNEN, M. K. *et al.* Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. **Journal of Small Animal Practice**, v. 47, n. 11, p. 663–669, 2006.

LERCHE, P. Anticholinergics In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5 ed. Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015.

MACDONALD, E.; SCHEININ, H.; SCHEININ, M. Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative. **European Journal of Pharmacology**, v 158, p. 119-127, 1988.

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

MIZOBE, T. *et al.* 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 Investigation**, v. 98, n. 5, p. 1076–1080, 1996.

MONTEIRO, E. R. *et al.* Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 6, p. 519–527, 2008.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L.J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Vet. Anaesth Analg.**, may. 2005.

NYLAND, T.G.; MATTON, J.S. Ultrassom diagnóstico em pequenos animais. São Paulo: Editora Roca, 2004.

OYAMA, M. A. Advances in echocardiography. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1083, 2004.

PANZER, O.; MOITRA, V.; SLADEN, R. N. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. **Critical Care Clinics**, v.25, p. 451–469, 2009.

PASCOE, P. J. *et al.* Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 97–103, 2006.

PUUMALA, T.; RIEKKINEN, 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.

RANKIN, D. C. **Sedatives and tranquilizers Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5 ed. ed. [s.l.] Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015.

SABBE, M.B.; PENNING, J.P.; OZAKI, G.T. *et al.* L. Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. **Anesthesiology**, v.80, p.1057-1072, 1994.

SCHOLZ, J.; TONNER, P. H.  $\alpha$ 2-Adrenoceptor agonists in anaesthesia: A new paradigm. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 13, n. 4, p. 437–442, 2000.

SOUZA, S.S. **Efeitos da dexmedetomidina, por via epidural ou infusão contínua intravenosa, em gatas anestesiadas com propofol e isoflurano e submetidas a ovariossalpingohisterectomia**. 2006. 141f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

STARKE K. Alpha-adrenoceptor subclassification. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 88, p. 199–236, 1981.

SZATMÁRI, V. *et al.* Normal duplex doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 42, n. 2, p. 93-107, 2015.

TRANQUILLI, W. ; M. M. Clinical pharmacology and use of  $\alpha$ -2 adrenergic agonist in veterinary anesthesia. **Anaesthetic Pharmacology Review**, v. 1, p. 297–309, 1993.

TRANQUILLI, W.J.  $\alpha$  -2 Agonistas. In: GREENE, S.A. (Ed). **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. 1.ed. São Paulo: Artmed, 2004. p.107, 2004.

VILLELA, N. R.; DO NASCIMENTO, P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Elsevier Editora Ltda. v.53, n.1, p. 97 – 113, 2003.

VIRTANEN, R. *et al.* Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist. **European Journal of Pharmacology**, v. 150, n. 1–2, p. 9–14, 1988.

WANG, H. C. *et al.* Effects of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 57, n. 1, p. 8–15, 1 jan. 2016.

WARE, W. A. Distúrbios do Sistema Cardiovascular: Testes Diagnósticos para o Sistema Vascular. In: NELSON, Richard W; COUTO, C. Guilherme. **Medicina Interna de Pequenos Animais**: 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Cap. 2. p. 35-50.

WHITTEM T.; BETHS T.; BAUQUIER S. H. General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5 ed. Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015. p. 147-177.

ZORNOW, M. H. *et al.* Dexmedetomidine, an  $\alpha$ 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. **Anesthesia and Analgesia**, v. 70, n. 6, p. 624–630, 1990.

## 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 iombina: estudo de doses na reversão anestésica de cães sedados com dexmedetomidina**, sob responsabilidade de **Profa. Fabiola 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 Fabiola 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

<b>Critérios</b>	<b>Descrição</b>	<b>Escore</b>
Postura espontânea	Em pé	0
	Decúbito Estral	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
	Contenção leve requerida	3
	Sem resistência	
Aparência geral	Nenhuma sedação aparente	0
	Sedação leve	1
	Sedação moderada	2
	Bem sedado	3
Escore de sedação total possível		15

Adaptado de GURNEY; CRIPPS; MOSING (2009).



## **ANEXO D - NORMAS DE PUBLICAÇÃO ACTAVET**

<http://www.ufrgs.br/actavet/CHECK%20LIST%20FORMAT%20ASV%20.pdf>