

Tábata Torres Megda

**O USO DA DEXMEDETOMIDINA OU XILAZINA ASSOCIADOS AO
BUTORFANOL NA SEDAÇÃO DE GATOS PEDIÁTRICOS – ESTUDO DOS
PARÂMETROS CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre na área de concentração de Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Orientadora: Suzane Lilian Beier

Belo Horizonte
Escola de Veterinária – UFMG
2017

M496u Megda, Tábata Torres, 1988-
O uso da dexmedetomidina ou xilazina associados ao butorfanol na sedação de gatos pediátricos – estudo dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos / Tábata Torres Megda. – 2017.

36 p. : il.

Orientadora: Suzane Lillian Beier
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária
Inclui bibliografia

1. Gato – Cirurgia – Teses. 2. Anestesia veterinária – Teses. 3. Fármacos – Teses.
4. Diagnóstico por imagem – Teses. I. Beier, Suzane Lillian. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. IV. Título.

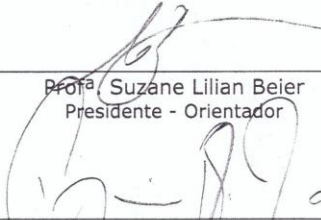
CDD – 636.808 796

FOLHA DE APROVAÇÃO

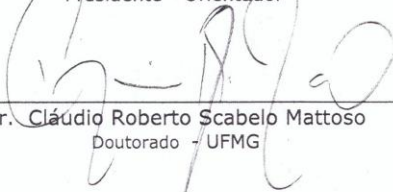
TÁBATA TORRES MEGDA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovada em 20 de Fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:



Profª. Suzane Lillian Beier
Presidente - Orientador



Dr. Cláudio Roberto Scabelo Mattoso
Doutorado - UFMG



Profª. Patrícia Maria Coletto Freitas
Escola de Veterinária - UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todos os milagres em minha vida e por me ajudar a vencer as batalhas diárias.

À minha família pelo apoio e amor incondicional.

À Zoetis que confiou em mim e permitiu a realização desta pesquisa juntamente com minha orientadora.

À professora Suzane por toda paciência, dedicação, ajudando ao longo da minha jornada pelos caminhos da Anestesiologia Veterinária.

Ao professor Cláudio pela colaboração e pelos sábios conselhos.

À todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta etapa e realização de mais um sonho, fica aqui registrada minha eterna gratidão.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

	RESUMO	9
1.	INTRODUÇÃO	11
2.	OBJETIVOS	11
3.	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1.	AGONISTAS α_2 ADRENÉRGICOS E A DEXMEDETOMIDINA.....	12
3.2.	ASSOCIAÇÃO COM OPIÓIDES.....	13
3.3.	A ECODOPPLERCARDIOGRAFIA	14
3.5.	ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL OU 2-D.....	14
3.6.	ECOCARDIOGRAFIA EM MODO M.....	15
3.7.	MODO DOPPLER.....	15
4.	MATERIAL E MÉTODOS	15
4.1.	LOCAL.....	16
4.2.	SELEÇÃO DOS ANIMAIS E AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS- EXPERIMENTO I.....	16
4.3.	ECODOPPLERCARDIOGRAFIA-EXPERIMENTO II.....	17
4.4.	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	17
5.	RESULTADOS	17
5.1.	PARÂMETROS CLÍNICOS-EXPERIMENTO I.....	17
5.2.	ECODOPPLERCARDIOGRAFIA-EXPERIMENTO II.....	25
6.	DISCUSSÃO	30
7.	CONCLUSÕES	32
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Médias e desvios padrões dos parâmetros clínicos avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular	18
Tabela 2 -	Médias e desvios padrões dos parâmetros clínicos avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 20 μ g/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	18
Tabela 3 -	Medianas e valores máximos e mínimos dos escores de sedação avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 μ g/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	22
Tabela 4 -	Medianas e valores máximos e mínimos dos escores de relaxamento muscular avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 μ g/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	23
Tabela 5 -	Medianas e valores máximos e mínimos dos escores de postura avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 μ g/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	23

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Médias das FC (bat/min) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	19
Gráfico 2	Médias das PAS (mmHg) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	19
Gráfico 3	Médias das SpO ₂ (%) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	20
Gráfico 4	Médias das ETCO ₂ (mmHg) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	20
Gráfico 5	Médias das <i>f</i> (mov/min) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	21
Gráfico 6	Médias das T (°C) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	21
Gráfico 7	Médias das glicemias (mg/dL) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	22
Gráfico 8	Análise descritiva simples de sedação avaliada em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	24
Gráfico 9	Análise descritiva simples de relaxamento muscular avaliada em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	24
Gráfico 10	Análise descritiva simples de postura avaliada em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	25
Gráfico 11	Frequência cardíaca (bat/min) avaliada pelo ecocardiograma em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	25
Gráfico 12	Fração de Ejeção no método Simpson (%) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	26
Gráfico 13	Fração de encurtamento do modo M do ventrículo esquerdo (%) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	26
Gráfico 14	Função diastólica do ventrículo esquerdo por meio do Doppler tecidual (m/s) em felinos	27

de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

Gráfico 15	Relação entre doppler tecidual da onda E e Doppler tecidual da onda A (ambos em m/s) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	27
Gráfico 16	Débito cardíaco em volume (mL) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	28
Gráfico 17	Índice cardíaco em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	28
Gráfico 18	Volume de ejeção (mL) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	29
Gráfico 19	Volume sistólico final (mL) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.	29

LISTA DE ABREVIATURAS

SpO ₂	Saturação parcial de oxigênio pela hemoglobina
ETCO ₂	Concentração de CO ₂ ao final da expiração
AE	Átrio esquerdo
Ao	Diâmetro da raiz aórtica
VSF/VSf	Volume Sistólico final
FE/FEnc.	Fração de encurtamento
DC	Débito Cardíaco
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
EV-UFMG	Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais
CEPA	Centro de Experimentação de Pequenos Animais
FC	Frequência cardíaca
ONG's	Organizações não governamentais
CO ₂	Dióxido de carbono
T	Temperatura
PAS	Pressão arterial sistólica
XB	Xilazina e butorfanol
DB	Dexmedetomidina e butorfanol
Fej(Simp)	Fração de ejeção pelo método Simpson
IC	Índice cardíaco
ANOVA	Análise de variância
<i>f</i>	Frequência respiratória
VEd	Função diastólica do ventrículo esquerdo por meio do Doppler tecidual
DT-E	Doppler tecidual da onda E
DT-A	Doppler tecidual da onda A
DT-E/A	Relação entre as ondas E e A
Vol. Ej.	Volume de ejeção
RVP	Resistência vascular periférica

RESUMO

O emprego de agonistas adrenérgicos dos receptores α_2 traz benefícios na Anestesiologia clínica, em especial a dexmedetomidina, por seu aspecto farmacológico e alta especificidade. Contudo, suas vantagens e desvantagens devem ser melhor elucidadas por meio de estudos clínicos tanto na Medicina Humana quanto na Veterinária. São também do grupo dos agonistas de receptores α_2 adrenérgicos fármacos como xilazina, detomidina, medetomidina, clonidina e romifidina, sendo os dois primeiros os mais utilizados na rotina da Medicina Veterinária no Brasil. Desta forma, o presente estudo teve por objetivos avaliar clinicamente os felinos por meio da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, SpO₂, ETCO₂, temperatura retal, glicemia, qualidade da sedação por meio de escalas descritivas simples de escores de sedação, relaxamento muscular e postura e avaliar por meio de ecocardiograma os efeitos cardiovasculares dos agentes α_2 associados ao butorfanol. Foram selecionados 18 felinos, com pesos em torno de 1,5 +/- 0,14 kg, sem distinção de raça e sexo, e com idade aproximada de 4 semanas a 6 meses. Os parâmetros foram avaliados por ausculta torácica; capnografia; oxímetro de pulso; Doppler vascular; termômetro clínico; amostra em soro congelado e ecocardiograma. No presente estudo, os fármacos α_2 agonistas em felinos neonatos, não afetaram os parâmetros clínicos avaliados, excetuando-se a glicemia, que apresentou aumento em até 60 minutos após a administração intramuscular. Ecocardiograficamente, a xilazina demonstrou-se mais deletéria em relação à dexmedetomidina na maioria dos parâmetros avaliados, levando a redução importante do débito cardíaco.

Palavras-chave: felino, jovens, xilazina, dexmedetomidina, ecocardiograma.

ABSTRACT

The use of the α_2 adrenergic agonists has benefits in clinical anesthesiology, especially dexmedetomidine, because of its pharmacological aspect and high specificity. However, its advantages and disadvantages should be better elucidated through clinical studies in both Human and Veterinary Medicine. It is also of the group of α_2 adrenergic agonists drugs such as xylazine, detomidine, medetomidine, clonidine and romifidine, the first two being the most used in veterinary medicine routine in Brazil. The aim of the present study was to evaluate the cat's heart rate, respiratory rate, systolic blood pressure, SpO₂, ETCO₂, rectal temperature, glycemia, sedation quality by means of simple descriptive scales of sedation scores, relaxation muscle and posture and to evaluate by echocardiogram the cardiovascular effects of α_2 agents associated with butorphanol. Eighteen cats were selected, with weights around 1.5 +/- 0.14 kg, without distinction of brand and sex, and approximately 4 weeks to 6 months of age. The parameters were evaluated by thoracic auscultation; capnography; pulse oximeter; vascular Doppler; thermometer; frozen serum and echocardiogram. In the present study, α_2 agonist drugs in neonatal cats did not affect the clinical parameters evaluated, except for glycemia, which increased up to 60 minutes after intramuscular administration. Echocardiography showed that xylazine was more deleterious to dexmedetomidine in most of the parameters evaluated, leading to a significant reduction in cardiac output.

Key words: cat, young, xylazine, dexmedetomidine, echocardiogram.

1.INTRODUÇÃO

Dentro da Medicina Veterinária, a realização de alguns procedimentos como exames de imagem ou pequenas intervenções, principalmente em felinos, pode requerer sedação intensa ou mesmo anestesia geral. Dependendo do protocolo anestésico utilizado pode-se observar tempo de recuperação prolongado do paciente, fato que exige maior monitoramento e envolve maior incidência de efeitos colaterais.

O desenvolvimento de protocolos de sedação que permitam a realização destes exames sem a necessidade de anestesia geral, mostra-se viável e possível de ser executado, como já se faz presente na Medicina em pacientes pediátricos. A administração de fármacos sedativos e anestésicos em pacientes neonatos ou pediátricos veterinários é evitada sempre que possível, portanto o desenvolvimento de protocolos seguros, de rápida duração e que apresentem antídotos se faz necessário dentro dessa faixa etária, especialmente em felinos cujo manejo envolve maior estresse e contenção.

O emprego de agonistas adrenérgicos dos receptores α_2 traz benefícios na Anestesiologia clínica, em especial a dexmedetomidina, por seu aspecto farmacológico e alta especificidade. Contudo, suas vantagens e desvantagens devem ser melhor elucidadas por meio de estudos clínicos tanto na Medicina Humana quanto na Veterinária (Baldo e Nunes, 2003).

São também do grupo dos agonistas de receptores α_2 adrenérgicos fármacos como xilazina, detomidina, medetomidina, clonidina e romifidina, sendo os dois primeiros os mais utilizados na rotina da Medicina Veterinária no Brasil. No entanto, a busca por novos fármacos mais seletivos, mais seguros e com melhor relação custo-benefício é constante (Braga, 2012), e o lançamento da dexmedetomidina no mercado brasileiro traz uma nova possibilidade aos anesthesiologistas veterinários.

A presença de antagonistas farmacológicos como a ioimbina, atipamezole e telazolina proporciona um diferencial dos agonistas α_2 adrenérgicos em relação aos outros fármacos analgésicos e sedativos. A possibilidade de reversão das alterações que possam levar a complicações anestésicas é essencial, proporcionando ao grupo uma vantagem sobre outros sedativos e tranquilizantes (Braga, 2012).

Com a introdução da dexmedetomidina ao mercado brasileiro, o aumento da casuística de gatos no atendimento médico veterinário e a ausência de estudos clínicos dos efeitos hemodinâmicos deste agonista adrenérgico dos receptores α_2 na espécie em questão, o presente estudo traz relevância ao assunto dentro da prática da Anestesiologia clínica.

2.OBJETIVOS

O presente estudo teve por objetivos:

- ✓ Avaliar clinicamente os felinos por meio da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, SpO₂, ETCO₂, temperatura retal, glicemia, presença ou ausência de arritmia através do eletrocardiograma.
- ✓ Avaliar a qualidade da sedação por meio de escalas descritivas simples de escores de sedação, relaxamento muscular e postura.
- ✓ Avaliar por meio de ecocardiograma os efeitos cardiovasculares dos agentes α_2 associados ao butorfanol.

3.REVISÃO DE LITERATURA

3.1. AGONISTAS α_2 ADRENÉRGICOS E A DEXMEDETOMIDINA

Sedação e analgesia são efeitos importantes decorrentes da ativação de α_2 adrenoreceptores centrais. Estes receptores, pré e pós sinápticos, são classificados em 4 subtipos: α_2 A, B, C e D. O subtipo A é responsável pela analgesia, anestesia e sedação, o subtipo B está envolvido com as alterações cardiovasculares e o subtipo C promove os efeitos ansiolíticos. O receptor α_2 D não apresenta efeitos específicos (Scheinin et al., 1998; Scholz e Tonner, 2000). Estes efeitos são usados para o desenvolvimento de fármacos efetivos quanto à sedação e analgesia em gatos, como a xilazina, medetomidina e romifidina. A medetomidina é um potente e específico agonista α_2 adrenorreceptor, constituída de uma mistura racêmica de dois enantiômeros opticamente ativos, sendo apenas o isômero D, a dexmedetomidina, farmacologicamente ativo (Virtanen et al., 1988; Savola e Virtanen, 1991; Aantaa et al., 1993; Cullen, 1996).

O mecanismo básico de ação dos agonistas adrenérgicos dos receptores α_2 constitui-se em diminuir a liberação de noradrenalina central e periféricamente, reduzindo a concentração de catecolaminas circulantes em até 90% e atenuando a excitação do sistema nervoso central (Chiu et al., 1995). A dexmedetomidina apresenta ação predominante pós sináptica, ao contrário da xilazina que apresenta ação pré sináptica, hiperpolarizando a célula nervosa através dos canais de potássio, possui grande afinidade pelas proteínas plasmáticas, sofre intenso metabolismo hepático e é eliminada pelos rins como um conjugado do ácido glicurônico. Sua meia vida de eliminação em homens sadios é de cerca de 2,3 horas (Aantaa et al., 1990).

As maiores preocupações associadas ao uso dos α_2 agonistas referem-se aos seus efeitos adversos no sistema cardiovascular. A frequência cardíaca, o débito cardíaco e a oferta de oxigênio diminuem, enquanto a resistência vascular sistêmica, a pressão venosa central e a pressão de oclusão da artéria pulmonar se elevam. Uma resposta bifásica na pressão arterial é esperada, com aumento inicial seguido de queda gradual retornando aos valores basais. Em cães é relatado que os efeitos na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial são dose-dependentes, mas os efeitos na frequência cardíaca e no débito cardíaco são pouco influenciados por doses dentro dos valores terapêuticos já estabelecidos (Bloor et al., 1992; Lemke et al., 1993; Pypendop e Versteegen, 2001; Sinclair et al., 2002). Segundo Sinclair (2003), outros efeitos dos agonistas α_2 incluem hipoventilação, vômito, hipotermia, arritmias (bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau), hiperglicemia e cianose. Granholm e colaboradores (2006), afirmam que a baixa afinidade da dexmedetomidina aos adrenoreceptores α_1 reduz a ocorrência de arritmias mediadas por catecolaminas.

As doses propostas de dexmedetomidina isolada ou associada a outros fármacos para pequenos animais foram de 2, 10 e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por via intravenosa ou intramuscular (Kuusela et al., 2001a; Kuusela et al., 2001b; Kitahara et al., 2002; Mendes et al., 2003).

A dexmedetomidina é utilizada em felinos em pequenos procedimentos que requerem sedação e analgesia. É muito utilizada como medicação pré-anestésica, já que reduz o requerimento de anestésicos injetáveis e inalatórios (Mendes et al., 2003). Gatos neonatos e pediátricos desenvolvem facilmente hipoglicemia (Laredo, 2009), a frequência cardíaca é superior a 200 batimentos por minuto (Peixoto e Bezerra Junior, 2010) e sua manipulação para realização de exames pode ser dificultada, levando a estresse respiratório (Johston et al., 2001). Por outro lado, estes animais têm reduzida capacidade para manter a temperatura, a urina é diluída o que reduz a taxa de excreção renal e os sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo de drogas estão imaturos (Johston et al., 2001; Laredo, 2009; Peixoto e Bezerra Junior, 2010). Tendo em vista estas observações, o uso de fármacos que apresentam antídotos, efeito hiperglicemiante, mesmo que transitório, e que apresentam menores efeitos colaterais ao

se associarem com os opióides, como é o caso dos α_2 agonistas adrenérgicos, se faz interessante nestas faixas etárias.

3.2. ASSOCIAÇÃO COM OPIÓIDES

Quando combinado com opióides, os α_2 agonistas têm demonstrado exercer efeitos aditivos e/ou sinérgicos quanto aos efeitos analgésicos e sedativos (Drasner e Campos, 1988; Ossipov et al., 1989). Em consequência, uma baixa dose de dexmedetomidina combinada a um opióide resulta em redução na dose de anestésicos e em efeitos analgésicos superiores aos obtidos com um opióide isoladamente (Lamont, 2008). O Butorfanol é um opióide agonista de receptores kappa e antagonista μ . Em felinos, é utilizado em associação à dexmedetomidina para se obter sedação e analgesia mais profundas se comparado ao uso isolado do fármaco α_2 agonista. A associação com butorfanol também reduz a ocorrência de vômitos que podem ser induzidos pela dexmedetomidina, já que esse efeito antiemético do butorfanol decorre de um mecanismo mediado pelos receptores kappa no centro do vômito (Papastefanou et al., 2015).

Papastefanou e colaboradores (2015) afirmaram que a combinação dexmedetomidina/butorfanol fornece conforto e bem-estar para felinos que precisam ser sedados para a realização de pequenos procedimentos.

Figueiredo e colaboradores (2002), em estudo comparativo sobre os efeitos cardiovasculares da xilazina (0,5 mg/kg) e dexmedetomidina em gatos anestesiados com tiletamina-zolazepam (7 mg/kg), demonstraram que a dexmedetomidina, na dose de 10 μ g/kg, possuía efeitos anestésicos semelhantes à xilazina, causando bradicardia e bradipnéia. Apesar destes efeitos, segundo os mesmos autores, as associações tiletamina - zolazepam- xilazina e tiletamina-zolazepam – dexmedetomidina mostraram-se seguras com a aplicação na prática clínica. Em estudo realizado em 2002, Mendes e colaboradores compararam os efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de dexmedetomidina (10 μ g/kg) e de dexmedetomidina (10 μ g/kg) associada ao butorfanol (0,2 mg/kg) ou quetamina (10 mg/kg) em felinos, e concluíram que a associação à quetamina ou butorfanol resulta em melhor sedação sem aumento dos efeitos colaterais cardiovasculares.

Um benefício adicional ao uso dos α_2 agonistas na prática clínica é a reversibilidade dos seus efeitos com fármacos α_2 antagonistas. Existem pelo menos 4 antagonistas disponíveis na prática veterinária: ioimbina, tolazolina, atipamezol e idazoxano. Estes antagonistas exibem seletividade individual e afinidade para os receptores α_2 e α_1 , sendo a ordem de reversão/afinidade α_2/α_1 : atipamezol > idazoxano > ioimbina > tolazolina. Este antagonismo competitivo é especialmente importante para reverter efeitos adversos potencialmente importantes. O atipamezol, com seletividade maior aos receptores α_2 , é o antagonista de escolha para a dexmedetomidina e pode também ser usado para antagonizar outros α_2 agonistas, tais como a xilazina ou detomidina. A uma dose de 4 a 6 vezes a dose de dexmedetomidina, por via intramuscular, o atipamezol reverterá de forma eficiente os efeitos sedativos e comportamentais da dexmedetomidina dentro de 3 a 7 minutos (Sinclair, 2003).

Os procedimentos dentro da área de diagnóstico por imagem vêm ampliando o campo de ação do Anestesiologista nos últimos anos e a dexmedetomidina, dentro da medicina em humanos, é citada como uma nova alternativa para sedação em exames de imagem em crianças (Robbertze et al., 2006; Koroglu et al., 2006). Lami (2008) relatou que vinte crianças atingiram níveis de sedação adequados com a dexmedetomidina para a realização de tomografia computadorizada após 10 a 45 minutos da administração do fármaco (média de 28 minutos). Filho et al. (2015) relataram que a sedação de crianças com dexmedetomidina para exames

imagiológicos permitiu melhor qualidade das imagens e maior sucesso na sedação, sem a necessidade de doses complementares do fármaco.

3.3. A ECODOPPLERCARDIOGRAFIA

A ecodopplercardiografia, ou apenas ecocardiografia, é uma técnica de utilização de ultrassom transtorácico, não invasiva, que permite o diagnóstico de diversas patologias cardíacas bem como seu prognóstico (Muzzi e Nogueira, 2007).

O exame é constituído por três modalidades: modo-M, bidimensional e Doppler. Com o modo-M e o bidimensional podem-se visibilizar os átrios, ventrículos, aurículas, valvas cardíacas e os grandes vasos, obtendo-se imagens dinâmicas que permitem avaliar a espessura das paredes em sístole e diástole, o movimento muscular, valvular e os índices de contratilidade do coração. O modo Doppler possibilita o estudo da direção e velocidade do fluxo sanguíneo, além de detectar a presença de fluxos turbulentos no coração e nos grandes vasos. Essas informações, interpretadas em conjunto com outros achados ecocardiográficos, podem ser usadas para identificar padrões anormais de fluxo, avaliar as funções sistólica e diastólica do coração e quantificar a gravidade das lesões miocárdicas ou valvares (Bonagura et al., 1998; Muzzi, 2002).

Na clínica cardiológica de felinos, esse exame é um importante método auxiliar que contribui para o diagnóstico de doenças cardíacas, muitas vezes prejudicado pela alta frequência cardíaca, pelo ronronar e pelas variações anatômicas de posicionamento cardíaco inerentes à espécie. Embora, para a realização do exame, a sedação não seja ideal, pode-se utilizá-la para promover relaxamento no paciente e evitar o estresse (Pipers e Hamlin, 1980; Muzzi e Nogueira, 2007). Outra vantagem da sedação reside na redução da frequência cardíaca, que pode estar elevada fisiopatologicamente ou por estresse, o que altera as dimensões das câmaras cardíacas por modificar o enchimento ventricular, bem como pode reduzir uma fração regurgitante no modo Doppler em cores. Alguns autores já mencionaram a sedação de felinos para o exame ecocardiográfico com medetomidina, quetamina e acepromazina, acepromazina e buprenorfina, quetamina e midazolam (Lamont et al., 2002; Carvalho et al., 2006; Muzzi e Nogueira, 2007; Tocheto et al., 2015). Lamont e colaboradores (2002) mencionaram que a medetomidina elimina temporariamente a obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo, sendo um agente sedativo e analgésico aquedado para a subpopulação de felinos que apresentam esta patologia.

Há poucos relatos ecocardiográficos descritos em felinos após a administração de agonistas α_2 adrenérgicos (Lamont et al., 2002), principalmente em felinos muito jovens em que o exame ecocardiográfico permite o diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas, e devido à diferenças anatômicas e fisiológicas, a avaliação ecocardiográfica em gatos torna-se mais confiável do que a auscultação, eletrocardiografia e radiografia torácica (Pipers e Hamlin, 1980).

3.4. ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL OU 2-D

Esta modalidade demonstra um corte ou plano tecidual em profundidade e largura, não sendo possível visibilizar o fluxo sanguíneo. Alterações anatômicas ou congênitas são visíveis pela técnica e as imagens são obtidas através de cortes longitudinais, paralelos e perpendiculares ao eixo longo do coração. Este modo permite uma avaliação completa da espessura, tamanho e orientação das câmaras cardíacas. Todas as valvas e grandes vasos também podem ser examinados. Em felinos o átrio esquerdo (AE) é < 16 mm. A dimensão do AE pode ser

comparada com o diâmetro da raiz aórtica (Ao), considerando-se uma relação normal entre 1,7 a 1,9 (Nelson e Couto, 2010).

O modo bidimensional também é recomendado para a mensuração do volume sistólico final (VSF), sendo uma medida de avaliação da contratilidade miocárdica. Esta medida compara o tamanho do ventrículo após a ejeção com o tamanho do corpo. Estudos em humanos sugerem que um VSF $< 30 \text{ ml/m}^2$ seja normal e valores acima indicam disfunção do VE (Muzzi e Nogueira, 2007; Nelson e Couto, 2010).

O movimento das valvas também é avaliado pelo método bidimensional e corresponde aos chamados pontos E e A. Em frequências cardíacas altas esses pontos podem se sobrepor (Nelson e Couto, 2010).

3.5. ECOCARDIOGRAFIA EM MODO M

Esta modalidade fornece um corte unidimensional, em profundidade, do coração. O modo M revela sinais de diferentes ecogenicidades ao longo do tempo, formando um gráfico, que representa a profundidade dos tecidos, sua capacidade e padrão de movimento e suas características anatômicas. É possível avaliar medidas quantitativas das paredes cardíacas, índices funcionais, dimensão das câmaras e grandes vasos, movimentos valvulares e arritmias, já que as mensurações ao longo do ciclo cardíaco são realizadas simultaneamente ao eletrocardiograma (Muzzi e Nogueira, 2007; Nelson e Couto, 2010).

As imagens unidimensionais não são as melhores para se avaliar o volume da cavidade cardíaca e a fração de ejeção. Deve-se partir dos quadros bidimensionais, como o método de Simpson modificado, que calcula o volume de ejeção pela diferença entre o volume diastólico final e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VE). A fração de encurtamento (FE) é utilizada para estimar a função do VE. Ela representa a alteração na dimensão do VE da diástole para a sístole em termos percentuais. Na maioria dos felinos a FE é de 35 a 65%. (Axler et al, 2003; Nelson e Couto, 2010).

Bonagura (1983) e Lombard (1984), utilizando-se do modo M, correlacionaram o diâmetro do átrio esquerdo (AE) ao peso corporal e à superfície de área corporal e derivaram uma medida de AE independente do peso corporal, a chamada relação AE:Ao. Essa relação oferece uma mensuração mais acurada de AE já que o diâmetro da aorta no animal adulto varia menos com o passar do tempo em relação ao peso corporal (Lombard, 1984; Boon, 1998).

3.6. MODO DOPPLER

A ecocardiografia em Doppler avalia os ecos refletidos pelas hemácias, que trazem informações relevantes quanto à velocidade e direção das hemácias, e ao tipo de fluxo, se laminar ou turbulento. Por meio desse método avaliam-se pressões intracardíacas, fluxos sanguíneos anormais decorrentes de regurgitação, comunicações interatriais e ventriculares e parâmetros hemodinâmicos (débito cardíaco, DC). Diversos tipos de ecocardiografia Doppler são utilizados clinicamente, como o pulsado, o contínuo e o Doppler tecidual. Este último avalia o movimento do tecido cardíaco, ao invés das células sanguíneas, fornecendo informações sobre a função e a sincronia miocárdica (Muzzi e Nogueira, 2007; Nelson e Couto, 2010).

4. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi realizado após aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o protocolo de submissão n° 82/2014, do

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária e Colegiado de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da UFMG (EV-UFMG).

4.1. LOCAL

Este experimento foi realizado no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da UFMG. As amostras de sangue foram processadas no Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da EV-UFMG.

4.2. SELEÇÃO DOS ANIMAIS E AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS – EXPERIMENTO I

Nesta fase foram selecionados 18 gatos, com pesos em torno de 1,5 +/- 0,14 kg, sendo 7 machos e 11 fêmeas, sem distinção de raça e com idade aproximada de 4 a 8 semanas. Os animais foram provenientes de sociedades protetoras e organizações não governamentais (ONG'S) e mantidos no Centro de Experimentação de Pequenos Animais (CEPA) da Escola de Veterinária da UFMG.

Os parâmetros clínicos avaliados foram frequência cardíaca (FC, em bat/min), através da ausculta torácica; frequência respiratória (f, em resp/min) através da capnografia do monitor multiparamétrico (Dixtal 2021®); concentração de CO₂ no final da expiração (ETCO₂, em mmHg) através do monitor multiparamétrico, com a linha de amostragem do capnógrafo *sidestream* posicionado próximo à narina do animal; saturação parcial de oxigênio pela hemoglobina (SpO₂, em %), obtida com o sensor posicionado no dígito através do monitor multiparamétrico; pressão arterial sistólica (PAS, em mmHg), através do doppler vascular (Parks®, modelo 811-B); temperatura corpórea (T, em °C) através do termômetro clínico, glicemia (em mg/dL, no Cobas Mira Plus®, com amostra em soro congelado). Estes felinos também foram avaliados quanto à análise descritiva simples de sedação, relaxamento muscular e postura. Foram empregados quatro escores quanto a cada característica em estudo: Escore de sedação = 0: sem sedação, 1: leve sedação (decúbito esternal, com resposta a estímulo), 2: moderada sedação (animal em decúbito lateral com pouca resposta a estímulo), 3: profunda sedação (animal em decúbito lateral, olhos semicerrados, sem resposta a estímulos); Escore de relaxamento muscular = 0: normal (tônus de mandíbula e membros normais), 1: leve (leve relaxamento do tônus de mandíbula e membros), 2: moderado (relaxamento do tônus de mandíbula e membros mais intenso), 3: profundo; Escore de postura = 0: posição quadrupedal, 1: ataxia ou sentado, 2: decúbito esternal, 3: decúbito lateral. Esta avaliação foi realizada por um mesmo anestesiologista, experiente e cego quanto aos fármacos administrados.

Nesta fase os felinos foram alocados aleatoriamente em 2 grupos (n=9), e avaliados quanto aos parâmetros clínicos descritos anteriormente. Os grupos corresponderam ao XB: felinos entre 4 a 8 semanas de idade submetidos à sedação com 0,5 mg/Kg de xilazina (Anasedan®) e 0,5 mg/kg de butorfanol (Torbugesic®), ambos pela via intramuscular; DB: felinos entre 4 e 8 semanas de idade submetidos à sedação com 20 µg/Kg de dexmedetomidina (Dexdomitor®) e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular. Antes da realização da sedação, os animais não foram submetidos ao jejum devido à idade dos mesmos e foram encaminhados a um ambiente calmo e silencioso para adaptação. Após adaptação, realizou-se tricotomia com lâmina do membro anterior direito para acesso à veia cefálica com um cateter venoso número 24G (Insyte BD®). Este acesso foi realizado para as coletas de sangue para análise laboratorial da glicemia.

Em ambos os grupos, os parâmetros clínicos foram mensurados em 4 momentos: Basal (antes da aplicação dos fármacos), M1 (15 minutos após a aplicação dos fármacos), M2 (30 minutos após a aplicação dos fármacos e neste momento apenas a glicemia não foi mensurada) e M3 (60 minutos após a aplicação dos fármacos), em triplicata. Após este período de avaliação,

todos os animais receberam 0,1 mg/kg de iombina por via endoflérica para total recuperação dos efeitos dos α_2 agonistas adrenérgicos.

4.3. ECODOPPLERCARDIOGRAFIA – EXPERIMENTO II

Nesta fase estão os gatos de 5 a 6 meses de idade, com pesos em torno de 3,65 +/- 0,7 kg, sendo 9 machos e 9 fêmeas, alocados aleatoriamente em 3 grupos (n=6), e avaliados quanto aos seguintes parâmetros: função sistólica por meio da mensuração da Fração de Ejeção (FEj) no método Simpson (%), fração de encurtamento do modo M do ventrículo esquerdo (%) e a função diastólica por meio do Doppler tecidual (m/s), Doppler tecidual da onda E e Doppler tecidual da onda A (ambos em m/s); débito cardíaco (DC) em volume (mL); índice cardíaco (IC) por meio da relação entre o débito cardíaco (ml) e a superfície corpórea (m²); volume de ejeção e volume sistólico final, avaliados em volume (mL). O exame foi executado por médico veterinário cardiologista experiente, cego quanto aos fármacos administrados, no aparelho Modelo My Lab 30 Esaote®. Os animais foram submetidos a jejum alimentar sólido de 12 horas e os grupos corresponderam ao XB2: felinos entre 5 e 6 meses de idade submetidos à sedação com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ambos pela via intramuscular; DB2: felinos entre 5 e 6 meses de idade submetidos à sedação com 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol ambos pela via intramuscular; grupo C: grupo controle, com felinos entre 5 e 6 meses de idade, não sedados.

Para a avaliação ecocardiográfica realizou-se tricotomia entre o 3° e 6° espaços intercostais direito e esquerdo. Todos os dados foram coletados em triplicata. Após a realização do exame, todos os animais, excetuando-se o grupo controle, receberam 0,1 mg/kg de iombina por via endoflérica para total recuperação dos efeitos dos α_2 agonistas adrenérgicos.

4.4. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas através do software GraphPad Prism. Quanto aos dados dos parâmetros clínicos (frequência cardíaca (FC, em bat/min); frequência respiratória (f, em resp/min); concentração de CO₂ no final da expiração (ETCO₂, em mmHg); saturação parcial de oxigênio pela hemoglobina (SpO₂, em %); pressão arterial sistólica (PAS, em mmHg); temperatura corpórea (T, em °C), escalas de análise descritiva simples de sedação, relaxamento muscular e postura), definiu-se um nível de significância de p<0,05, utilizando-se o teste t para variáveis paramétricas e os testes de Mann-Whitney e Friedman para as variáveis não paramétricas. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para se estudar as variáveis ecocardiográficas e o teste de Comparação Múltipla de Newman – Keuls para se comparar os tratamentos. A normalidade das variáveis foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov - Smirnov

5. RESULTADOS

5.1. PARÂMETROS CLÍNICOS – EXPERIMENTO I

Os resultados de médias e desvios padrão quanto aos parâmetros clínicos FC, PAS, SpO₂, ETCO₂, f, T e glicose estão representados nas tabelas 1 e 2, ao longo do período avaliado (M0 a M3). Nos gráficos 1 a 7 estão representadas as médias destes parâmetros clínicos de M0 a M3.

Tabela 1. Médias e desvios padrões dos parâmetros clínicos avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

XILAZINA				
PARÂMETROS	M0	M1	M2	M3
FC (bat/min)	184 ± 22 a	154 ± 31 a	138 ± 17 a	146 ± 24 a
PAS (mmHg)	110 ± 15 a	123 ± 35 a	103 ± 18 a	110 ± 21 a
SpO ₂ (%)	98 ± 2 a	96 ± 3 a	96 ± 4 a	97 ± 3 a
ETCO ₂ (mmHg)	28 ± 6 a	33 ± 5 a	33 ± 5 a	34 ± 5 a
<i>f</i> (mov/min)	60 ± 25 a	38 ± 6 a	38 ± 11 a	38 ± 16 a
T (°C)	38,4 ± 0,7 a	38 ± 0,5 a	37,6 ± 0,9 a	37,8 ± 0,7 a
Glicose (mg/dL)	79 ± 9 a	129 ± 66 ab	-	157 ± 89 b

^{a,b} Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa (p<0,05)

Tabela 2. Médias e desvios padrões dos parâmetros clínicos avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

DEXMEDETOMIDINA				
PARÂMETROS	M0	M1	M2	M3
FC (bat/min)	213 ± 25 a	128 ± 22 b	138 ± 31 b	180 ± 47 a
PAS (mmHg)	102 ± 12 ab	121 ± 18 a	98 ± 16 b	98 ± 24 b
SpO ₂ (%)	98 ± 2 a	96 ± 3 a	96 ± 4 a	97 ± 3 a
ETCO ₂ (mmHg)	20 ± 4 a	30 ± 5 b	30 ± 6 b	27 ± 4 b
<i>f</i> (mov/min)	70 ± 26 a	49 ± 16 ab	37 ± 10 b	52 ± 17 b
T (°C)	38,6 ± 0,5 a	37,7 ± 0,4 ab	36,9 ± 0,5 b	36,8 ± 1,1 b
Glicose (mg/dL)	83 ± 5 a	139 ± 35 ab	-	164 ± 74 b

^{a,b} Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa (p<0,05) comparar com o basal só descrever o método estatístico

Gráfico 1. Médias das FC (bat/min) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

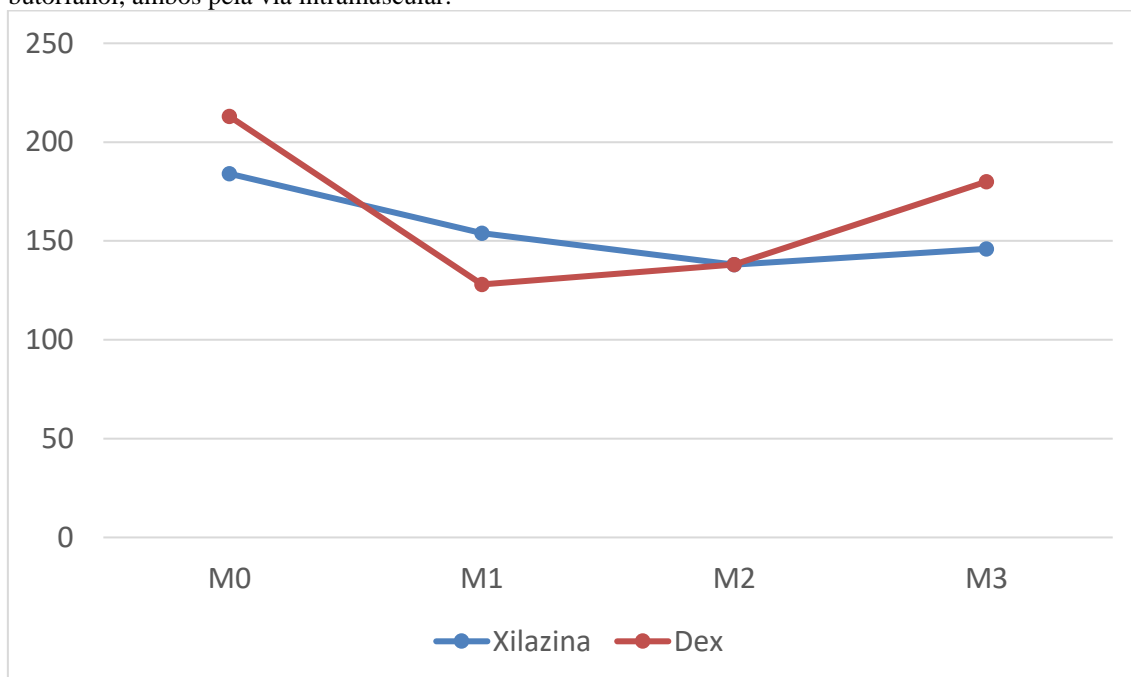
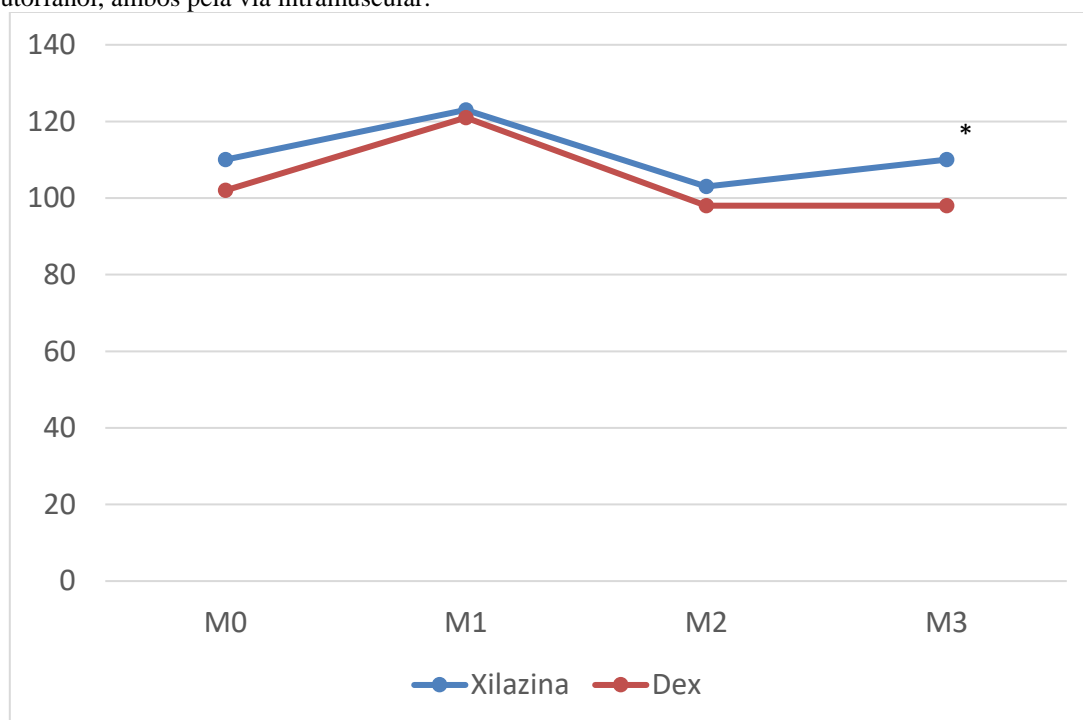


Gráfico 2. Médias das PAS (mmHg) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



*Significância estatística

Gráfico 3. Médias das SpO₂ (%) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

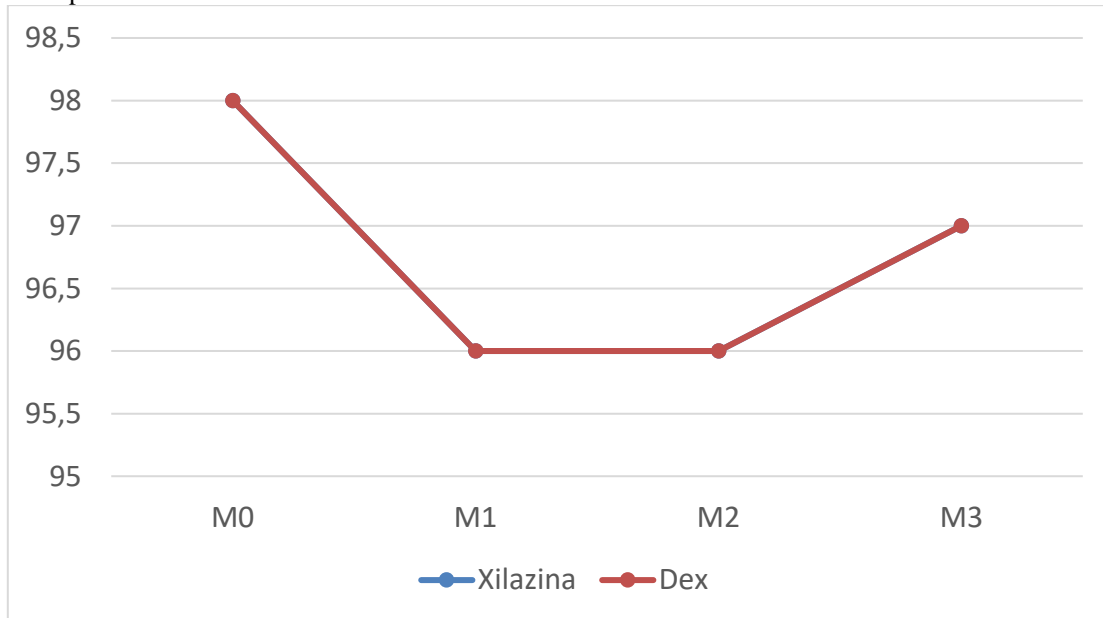


Gráfico 4. Médias das ETCO₂ (mmHg) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

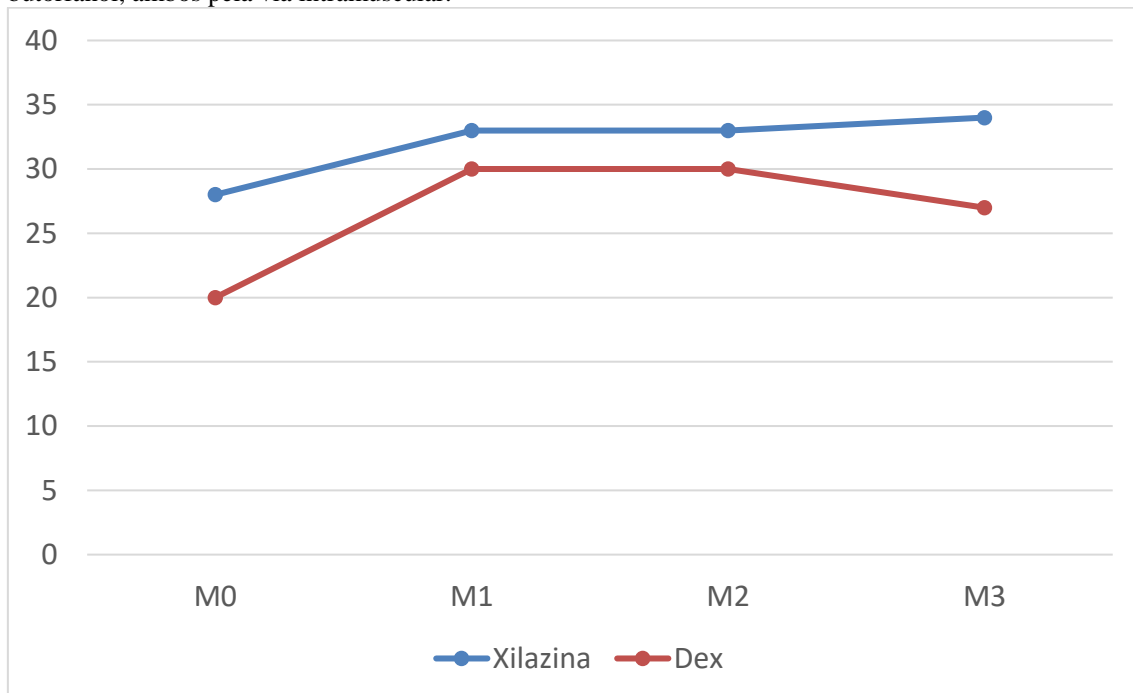


Gráfico 5. Médias das f (mov/min) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 μ g/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

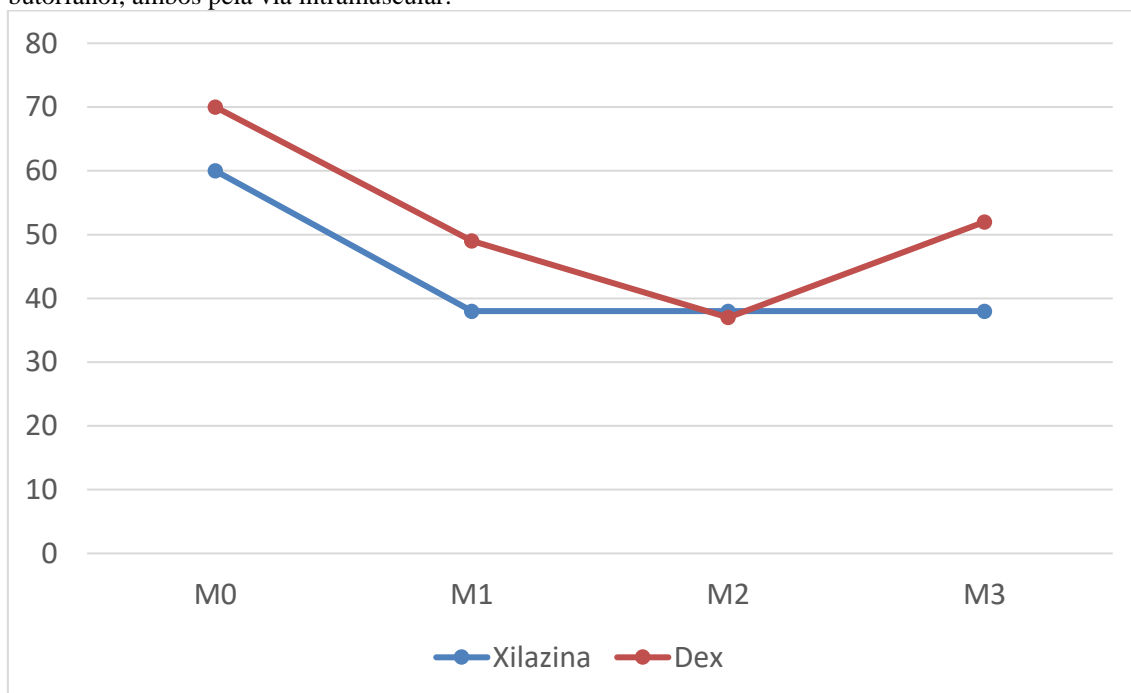


Gráfico 6. Médias das T ($^{\circ}$ C) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 μ g/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

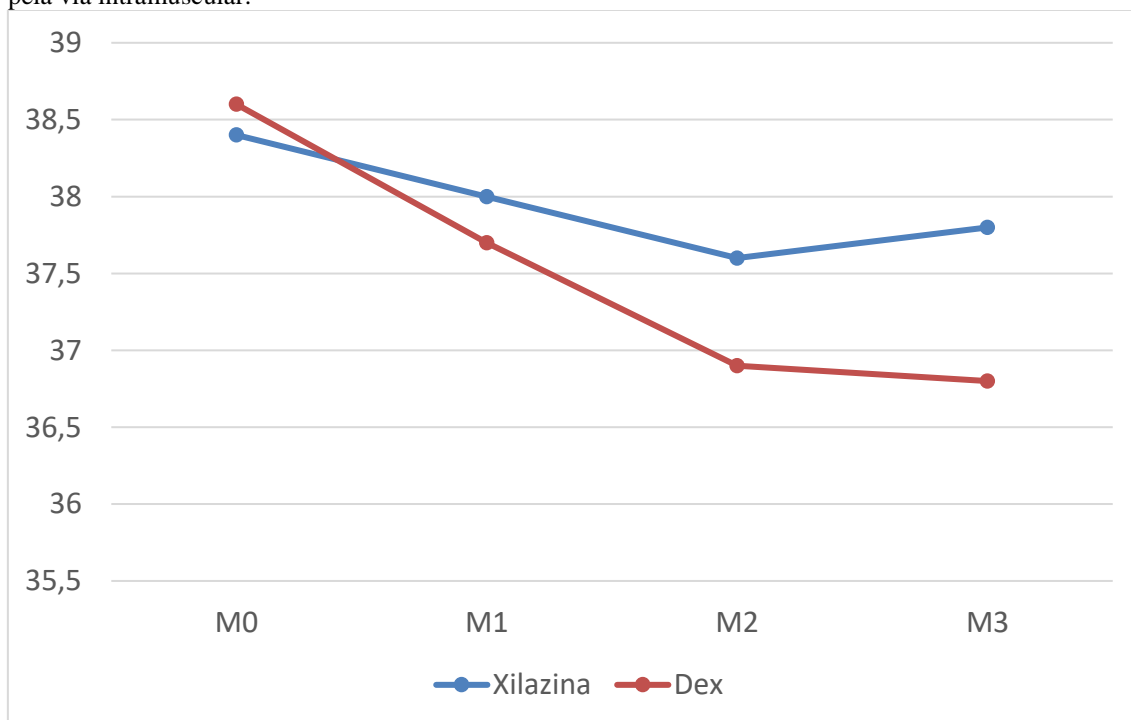
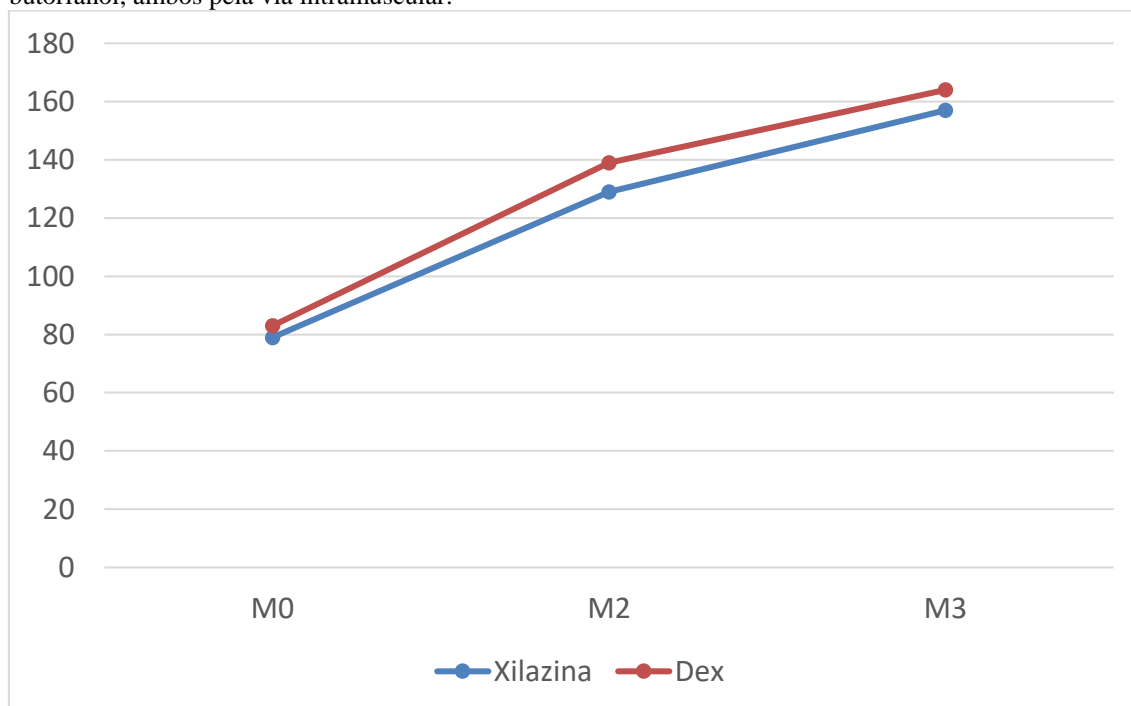


Gráfico 7. Médias das glicemias (mg/dL) avaliadas em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



As análises descritivas simples de sedação, relaxamento muscular e postura estão representadas por meio de suas medianas nas tabelas 3 a 5 e nos gráficos 8 a 10.

Tabela 3. Medianas e valores máximos e mínimos dos escores de sedação avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

XILAZINA				
Escores de sedação	M0	M1	M2	M3
Medianas	0	1	1	1
Valor Máximo	0	3	3	2
Valor Mínimo	0	1	1	1

DEXMEDETOMIDINA				
Escores de sedação	M0	M1	M2	M3
Medianas	0	3	2	1
Valor Máximo	0	3	3	3
Valor Mínimo	0	1	0	0

Tabela 4. Medianas e valores máximos e mínimos dos escores de relaxamento muscular avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

XILAZINA				
Escores de relaxamento muscular	M0	M1	M2	M3
Medianas	0	1	1	1
Valor Máximo	0	3	3	2
Valor Mínimo	0	0	1	1

DEXMEDETOMIDINA				
Escores de relaxamento muscular	M0	M1	M2	M3
Medianas	0	3	2	1
Valor Máximo	0	3	3	3
Valor Mínimo	0	1	0	0

Tabela 5. Medianas e valores máximos e mínimos dos escores de postura avaliados em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

XILAZINA				
Escores de postura	M0	M1	M2	M3
Medianas	0	2	2	1
Valor Máximo	0	3	3	2
Valor Mínimo	0	0	1	1

DEXMEDETOMIDINA				
Escores de postura	M0	M1	M2	M3
Medianas	0	3	2	1
Valor Máximo	0	3	3	3
Valor Mínimo	0	2	0	0

Gráfico 8. Análise descritiva simples de sedação avaliada em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

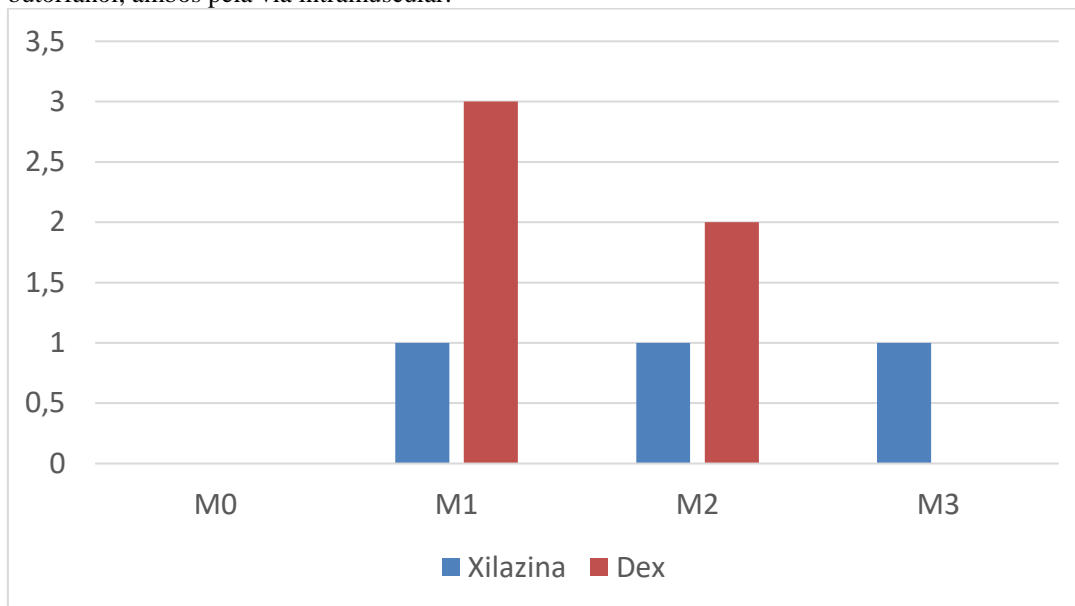


Gráfico 9. Análise descritiva simples de relaxamento muscular avaliada em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

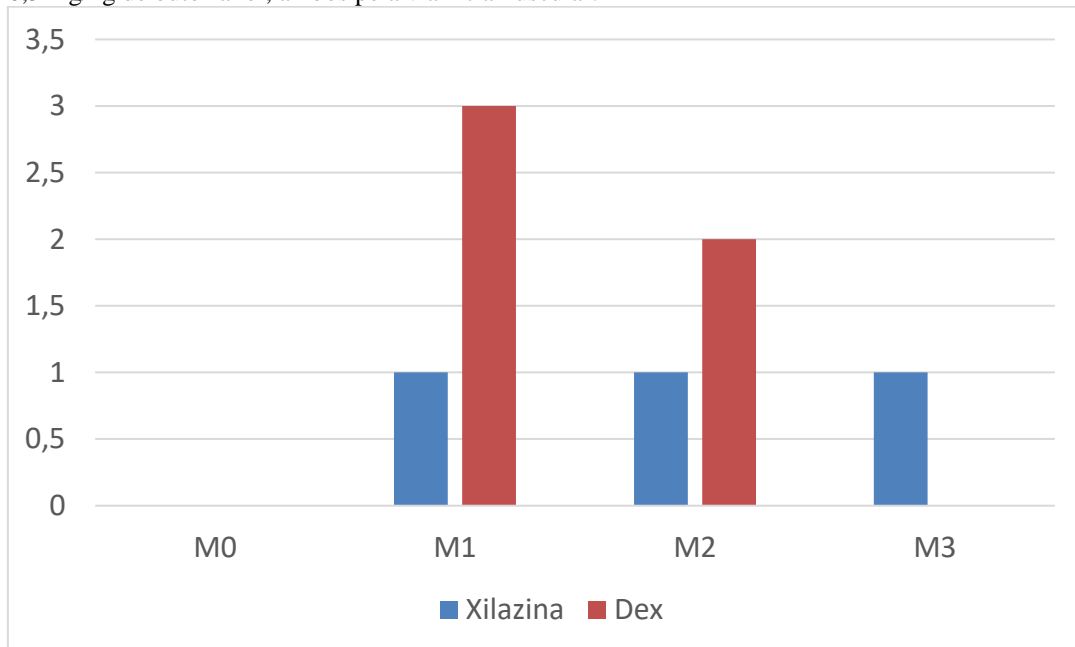
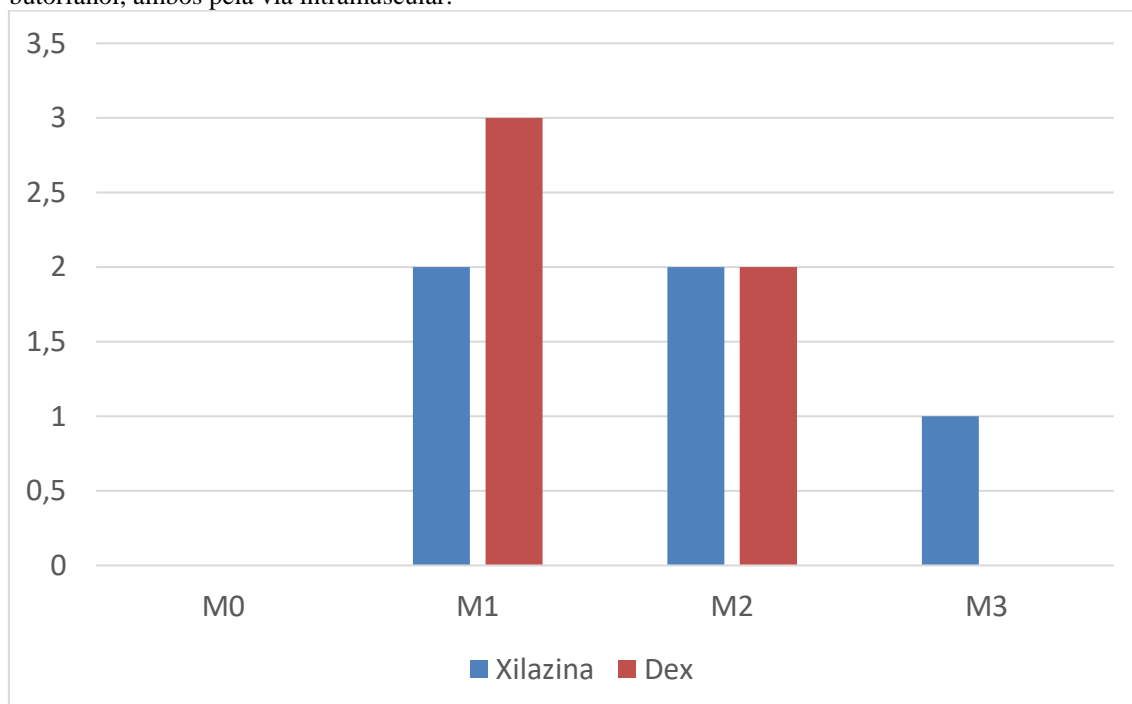


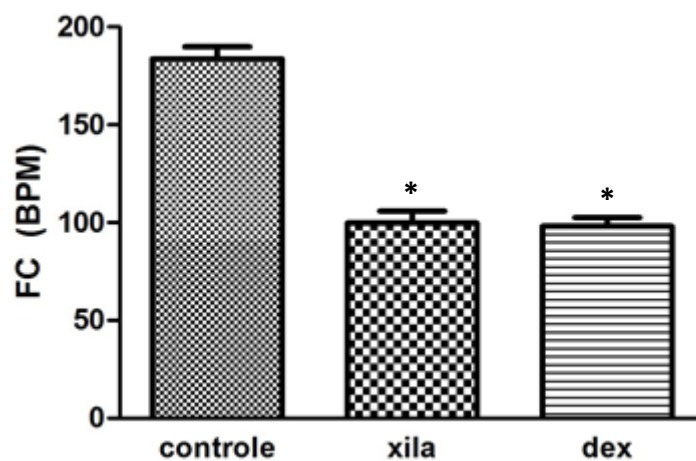
Gráfico 10. Análise descritiva simples de postura avaliada em felinos de 4 a 8 semanas de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



5.2. ECODOPPLERCARDIOGRAFIA – EXPERIMENTO II

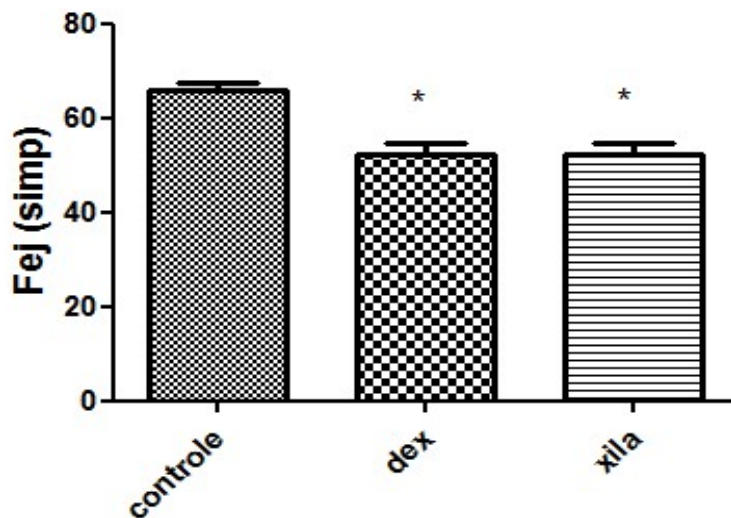
As variáveis avaliadas ecocardiograficamente estão descritas nos gráficos 11 a 19.

Gráfico 11. Frequência cardíaca (bat/min) avaliada pelo ecocardiograma em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



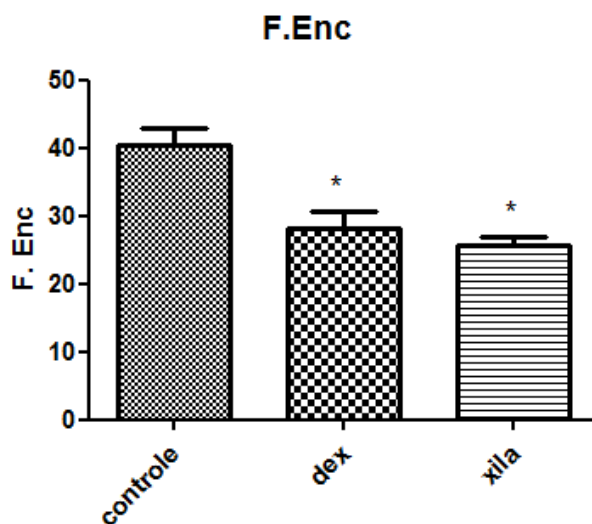
* Significância estatística ($p=0,0026$). A queda na FC dos animais sedados foi significativamente superior em relação aos valores basais.

Gráfico 12. Fração de Ejeção no método Simpson (%) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



* Significância estatística ($p=0,0003$). A fração de ejeção dos animais sedados reduziu em relação ao grupo controle, com significância estatística.

Gráfico 13. Fração de encurtamento do modo M do ventrículo esquerdo (%) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



* Significância estatística ($p<0,0001$). A fração de encurtamento dos animais sedados reduziu em relação ao grupo controle, com significância estatística.

Gráfico 14. Função diastólica do ventrículo esquerdo por meio do Doppler tecidual (m/s) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

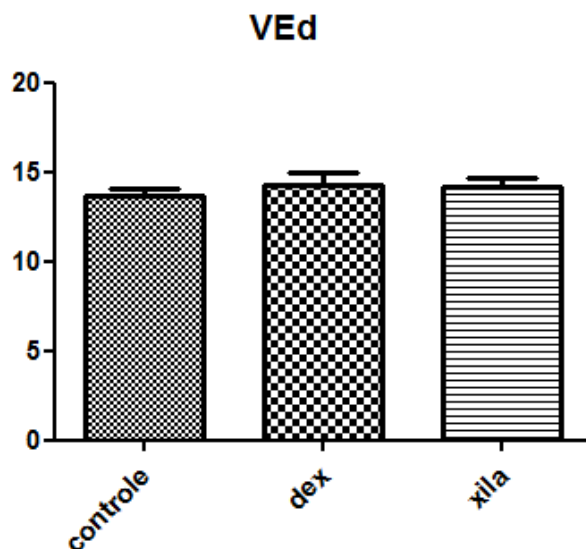
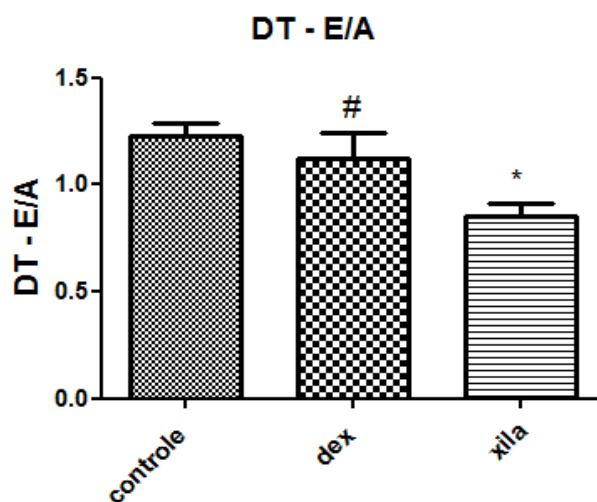
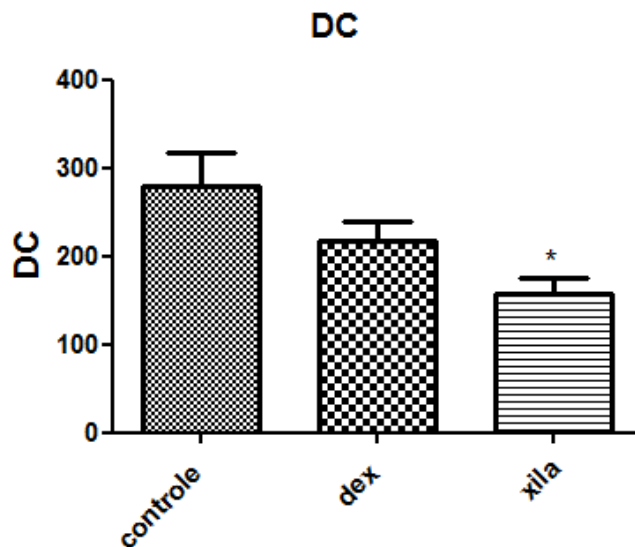


Gráfico 15. Relação entre doppler tecidual da onda E e Doppler tecidual da onda A (ambos em m/s) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



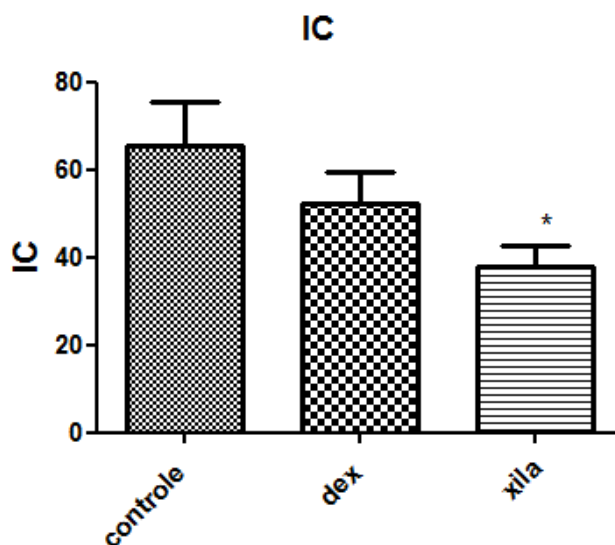
* , #Significância estatística. Em DT-E $p=0,0037$; em DT-A $p=0,0017$; em DT-E/A $p=0,0055$. A queda na relação DT-E/A dos animais sedados foi significativamente superior em relação aos valores basais, bem como diferiu significativamente entre os grupos xilazina e dexmedetomidina. No presente estudo ambos os fármacos levaram a uma redução na frequência cardíaca, levando a um aumento da onda A.

Gráfico 16. Débito cardíaco em volume (mL) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



* Significância estatística ($p=0,0089$). A queda no DC dos animais sedados com xilazina foi significativamente superior em relação aos valores basais.

Gráfico 17. Índice cardíaco em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



* Significância estatística ($p=0,033$). A queda no IC dos animais sedados com xilazina foi significativamente superior em relação aos valores basais.

Gráfico 18. Volume de ejeção (mL) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.

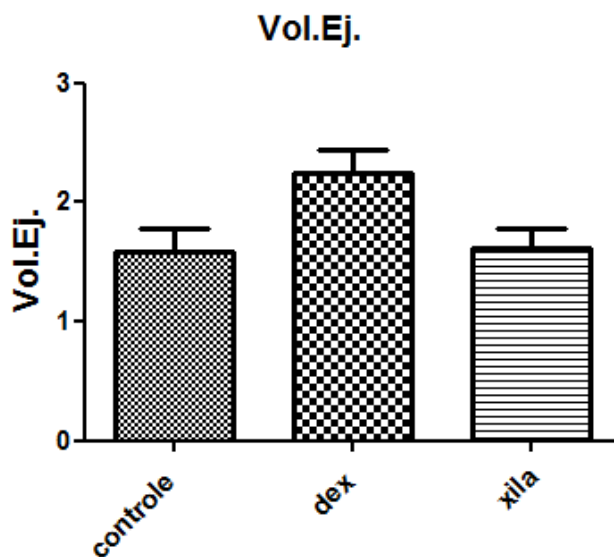
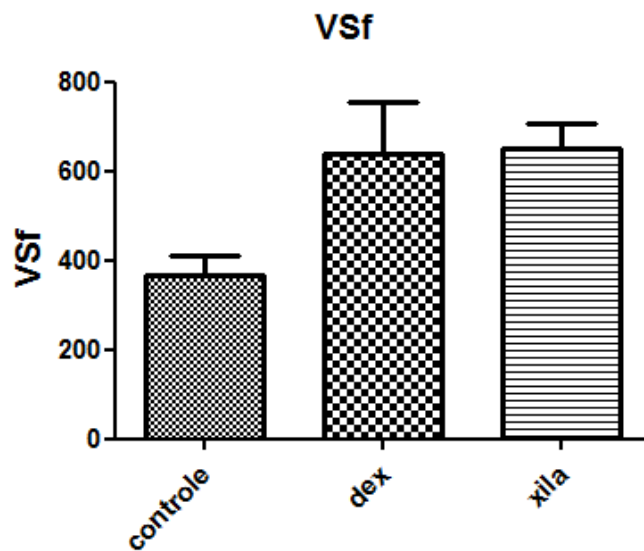


Gráfico 19. Volume sistólico final (VSf) em felinos de 5 a 6 meses de idade sedados com 0,5 mg/Kg de xilazina e 0,5 mg/kg de butorfanol ou 20 µg/Kg de dexmedetomidina e 0,5 mg/kg de butorfanol, ambos pela via intramuscular.



6. DISCUSSÃO

O uso de fármacos que apresentam antídotos, efeito hiperglicemiante, mesmo que transitório e que apresentam menores efeitos colaterais ao se associarem com os opióides, como é o caso dos α_2 agonistas adrenérgicos, se faz interessante em gatos jovens, como das faixas etárias consideradas no presente estudo. As doses utilizadas nesta pesquisa foram escolhidas a partir da literatura, dos fabricantes dos fármacos bem como para contenção química dos felinos para a realização das mensurações clínicas e ecocardiográficas. Neto (2009) sugere a dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina associada a 0,2 mg/kg de butorfanol, pela via intramuscular, para a contenção química em gatos saudáveis na realização de pequenos procedimentos. No presente estudo, a dose de butorfanol foi maior pois, em estudo piloto, a dose sugerida pelo autor não foi suficiente para a realização dos procedimentos descritos nesta pesquisa.

A xilazina associada ao butorfanol, em felinos de 4 a 8 semanas de idade, não afetou os parâmetros clínicos avaliados (FC, PAS, SpO_2 , ETCO_2 , f , T) (Tabela 1), excetuando-se a glicemia, que apresentou aumento em até 60 minutos após a administração intramuscular. A dexmedetomidina levou ao mesmo efeito hiperglicemiante no mesmo intervalo. Cullen (1996) afirmou que a glicemia aumenta após o uso dessa classe de fármacos, por estes agirem nos receptores α_2 pós-sinápticos das células β do pâncreas, o que leva a diminuição do nível de insulina circulante.

A dexmedetomidina associada ao butorfanol apresentou efeitos cardiovasculares e respiratórios mais evidentes no período considerado, levando à queda na frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e consequente aumento da ETCO_2 bem como redução na temperatura. Mas mesmo com estes efeitos, o protocolo revelou-se seguro e a maioria das variáveis mantiveram-se dentro dos valores de referência para a espécie, dada as condições experimentais. Figueiredo e colaboradores (2002), em estudo comparativo sobre os efeitos cardiovasculares da xilazina (0,5 mg/kg) e dexmedetomidina em gatos anestesiados com tiletamina-zolazepam (7 mg/kg), demonstraram que a dexmedetomidina, na dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, possuía efeitos anestésicos semelhantes à xilazina, causando bradicardia e bradipnéia. Apesar destes efeitos, segundo os mesmos autores, as associações tiletamina - zolazepam- xilazina e tiletamina-zolazepam – dexmedetomidina mostraram-se seguras com a aplicação na prática clínica. Em estudo realizado em 2002, Mendes e colaboradores compararam os efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de dexmedetomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e de dexmedetomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) associada ao butorfanol (0,2 mg/kg) ou quetamina (10 mg/kg) em felinos, e concluíram que a associação à quetamina ou butorfanol resulta em melhor sedação sem aumento dos efeitos colaterais cardiovasculares.

Kuusela e colaboradores (2001) estudaram a resposta bifásica da dexmedetomidina, traduzida por aumento inicial da pressão arterial, cerca de 10 minutos após sua administração, seguida de um decréscimo de aproximadamente 10-20% em relação aos valores basais. Neste mesmo trabalho observou-se que a frequência cardíaca diminui por barorreflexo e se estabiliza, porém abaixo dos valores basais. Os mesmos achados ocorreram no presente estudo com felinos de 4 a 8 semanas de idade, porém a queda da pressão arterial com a xilazina aos 60 minutos após sua administração foi menos acentuada, com relevância estatística. Apesar das doses mais elevadas utilizadas na presente pesquisa, não foram observados efeitos colaterais importantes, o que demonstra a relevância dos protocolos escolhidos para a faixa etária em questão. Segundo Cortopassi e Fantoni (2002) os efeitos tanto desejáveis quanto adversos da dexmedetomidina são dependentes da dose, o que demonstra que as doses utilizadas dos α_2 agonistas no presente estudo podem não ser equipotentes.

Uma descoberta interessante realizada por Leppänen et al. (2006) é a de que doses mais elevadas de dexmedetomidina, bem como de outros α_2 agonistas causam uma coloração

vermelho escura na língua. Desta forma, o posicionamento do oxímetro de pulso na língua em animais sedados com estes fármacos resultará em valores limítrofes ou de grave hipoxemia (<90%). A vasoconstrição periférica induzida por estes fármacos explica este fenômeno. Tendo em vista o afirmado, no presente estudo a saturação parcial de oxigênio pela hemoglobina foi obtida com o sensor posicionado no dígito, o que levou à observação de valores de SpO₂ dentro dos valores de referência para a espécie.

Dada as condições experimentais e considerando-se o temperamento dos animais, bem como influências externas como estresse e origem destes gatos, todos estes fatores provavelmente influenciaram os valores de desvio padrão de modo mais importante, mas não houve, na presente pesquisa, efeitos adversos importantes associados ao uso dos α_2 agonistas adrenérgicos sobre os parâmetros clínicos avaliados, como, por exemplo, hipotensão ou bradicardia grave.

Em medicina veterinária um método de avaliação da sedação reconhecido é a escala descritiva numérica. Esta escala consiste na atribuição de um número de 0 a 3 de acordo com o estado de sedação: 0 significa sem sedação; 1, sedação leve (menos alerta, mas ainda ativo); 2, moderada (sonolento, mas pode caminhar); e 3, profunda (muito sonolento, incapaz de caminhar) (Rabelo, R., 2012). No presente estudo, em muitos momentos a dexmedetomidina mostrou-se superior à xilazina nas escalas de sedação, relaxamento muscular e postura, com um período de latência de cerca de 10 a 15 minutos, confirmando os estudos de Angelini et al. (2000). Selmi et al. (2002) afirmaram que, comparada à xilazina e romifidina, a administração de dexmedetomidina apresentou maiores vantagens em gatos. Estes autores estudaram a dexmedetomidina, romifidina ou a xilazina associadas à quetamina, mostrando que com a dexmedetomidina houve um aumento no período hábil anestésico com uma redução no período de recuperação. Na presente pesquisa os gatos sedados com xilazina responderam mais tardiamente à estímulos ou apresentaram maiores dificuldades em deambular.

Há poucos relatos ecocardiográficos descritos em felinos após a administração de agonistas α_2 adrenérgicos (Lamont et al., 2002) e devido à diferenças anatômicas e fisiológicas, a avaliação ecocardiográfica em gatos parece ser mais confiável do que a auscultação, eletrocardiografia e radiografia torácica (Pipers e Hamlin, 1980).

Dentro da avaliação ecocardiográfica em gatos de 5 a 6 meses de idade, a queda na FC dos animais sedados foi significativamente superior em relação aos valores basais. No grupo xilazina essa queda representou 47%, o mesmo encontrado nos estudos de Escobar et al., 2011. No grupo dexmedetomidina essa queda foi de 50%. Kitahara et al. (2002) mencionaram que a administração de dexmedetomidina na dose de 10 μ g/kg já promove bradicardia. A intensidade da queda da FC pode estar relacionada a esta faixa etária, apesar de ser comprovado apenas em cães que os batimentos cardíacos variam de acordo com o tempo de vida (Domingos et al., 2008).

As frações de ejeção e encurtamento são índices que avaliam quantitativamente a função sistólica ventricular esquerda, sendo estas facilmente alteradas devido às mudanças de pré e pós carga cardíacas (Kienle e Thomaz, 2004). Na maioria dos gatos a fração de encurtamento é de 35 a 65%, embora haja variabilidade. Uma redução da pós carga para estes índices, como por exemplo, uma vasodilatação periférica, facilita a ejeção de sangue levando a uma fração de encurtamento maior (Nelson e Couto, 2010). A fração de ejeção representa o volume ejetado como uma porcentagem do volume diastólico final do ventrículo esquerdo. A fração de encurtamento é uma alteração percentual na dimensão da cavidade do ventrículo esquerdo que ocorre na sístole. Nesta pesquisa tanto a fração de ejeção quanto a de encurtamento reduziram em relação ao grupo controle, com significância estatística. Isso pode ser explicado pela bradicardia causada pelos fármacos, que levam a um prejuízo na função diastólica, e pelo aumento da resistência vascular sistêmica, que constitui o comportamento

bifásico dos fármacos agonistas α_2 adrenérgicos. A fração de ejeção pelo método Simpson caiu 22% para a dexmedetomidina e 17% para a xilazina em relação ao grupo controle. A fração de encurtamento reduziu 31% e 37%, respectivamente.

A função diastólica do VE compreende a capacidade da câmara em acomodar volume de sangue adequado para manter o débito cardíaco e atender a demanda metabólica. O Doppler tecidual é um método ecocardiográfico associado a avaliação da função diastólica que permite demonstrar as alterações de velocidade de movimentação do músculo cardíaco (Lester et al., 2008; Lo e Thomas, 2010). A onda E, ou pico de velocidade, corresponde a fase rápida de enchimento ventricular e é influenciada pelo gradiente pressórico atrioventricular. Este gradiente é influenciado por uma diversidade de fatores incluindo a pressão do AE, relaxamento e complacência do VE e pré-carga. O enchimento ventricular durante a contração atrial é representado pela onda A e é influenciado pela complacência do VE e contratilidade do AE (Lester et al., 2008; Nagueh et al., 2009; Boon, 2011). A razão entre os valores E e A deve sempre ser maior que 1 em animais normais. Portanto é possível observar que a taquicardia e a bradicardia influenciam nesta razão. Na bradicardia há um aumento da onda A e na taquicardia há uma diminuição na onda E (Boon, 2011). No presente estudo ambos os fármacos levaram a uma redução na frequência cardíaca, levando a um aumento da onda A, o que reduz a relação e demonstra prejuízo à função diastólica. A xilazina revelou os piores resultados, levando a relação a um valor de 0,83, enquanto na dexmedetomidina essa relação foi de 1,076.

O índice cardíaco correlaciona a massa corpórea ao débito cardíaco e é uma medida mais precisa para se avaliar a função dos ventrículos. Kitahara e colaboradores (2002) relataram redução no DC e IC relacionados à bradicardia e aumento da RVP atribuídos aos efeitos de vasoconstrição direta dos α_2 agonistas adrenérgicos. Concordando com estes resultados, a atual pesquisa revela redução destas variáveis, sendo a xilazina mais deletéria à função ventricular em comparação ao grupo controle. A xilazina reduziu o DC em 50% enquanto a dexmedetomidina em 22%.

O volume sistólico final é determinado pela contratilidade cardíaca e pelo volume sanguíneo que permanece no VE e o volume de ejeção corresponde a quantidade de sangue que sai do coração, constituindo uma forma mais precisa de avaliar a contratilidade miocárdica na presença de regurgitação mitral (Nelson e Couto, 2010). Os α_2 agonistas promovem um efeito simpatolítico, com depressão do centro vasomotor, aumento do tono vagal e da atividade dos barorreceptores (Spinosa e Górnaiak, 1999), desta forma observa-se redução da contratilidade miocárdica, que no presente estudo decorreu apenas da redução do volume sistólico final, sendo mais pronunciado pela administração da dexmedetomidina.

7. CONCLUSÕES

Em gatos de 4 a 8 semanas de idade, os protocolos de sedação utilizados neste estudo não afetaram significativamente os parâmetros clínicos avaliados (FC, PAS, SpO₂, ETCO₂, f, T, excetuando-se a glicemia), o que sugere que as doses utilizadas, apesar de não equipotentes, fornecem sedação adequada sem efeitos colaterais cardiovasculares graves. Nesta faixa etária, a dexmedetomidina apresentou recuperação mais rápida, o que pode minimizar riscos ou a necessidade de reversão farmacológica, sendo superior à xilazina.

Em gatos de 5 a 6 meses de idade, a xilazina demonstrou-se mais deletéria em relação à dexmedetomidina na maioria dos parâmetros ecocardiográficos avaliados, levando a redução importante do débito cardíaco.

Mais estudos são necessários para elucidar estes efeitos, principalmente pesquisas que envolvam avaliação microcirculatória, já que no estudo em questão a análise foi realizada sob uma perspectiva clínica.

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AANTAA, R. E.; KANTO, J. H.; SCHEININ, M.; KALLIO, A. M. I.; SHEININ, H. Dexmedetomidine, an alpha 2 adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor Gynecologic Surgery. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.73, n.2, p.230-235, 1990.

AANTAA, R.; KALLIO, A.; VIRTANEN, R. Dexmedetomidine, a novel a2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamics characteristics. *Drugs of the Future*, n. 18, p.49–56, 1993.

ANGELINI, G., KETZLER, J. T., COURSIN, D. B. The effects of alpha2 -adrenoceptor agonists on circulation and respiration. *Baillière's Clinical Anesthesiology*. v.14, n.2, p. 449 – 458, 2000.

AXLER, O. et al. Comparison of cardiac output measured with echocardiographic volumes and aortic Doppler methods during mechanical ventilation. *Intensive Care Medical*, v.29, n.2, p.208-217, 2003.

BALDO, C.F.; NUNES, N. Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v.24, n.1, p. 155-162, 2003.

BLOOR, B.C.; FRANKLAND, M.; ALPER, G.; RAYBOULD, D.; WEITZ, J., SHURTLIFF, M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, n. 263, p.690-697, 1992.

BONAGURA, J.D., MILLER, M.W., DARKE, P.G.G. Doppler echocardiography I - pulsed wave and continuous wave examinations. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.28, p.1325-1359, 1998.

BOON, J.A. The echocardiographic examination: spectral Doppler. In: ____ *Manual of veterinary echocardiography*. Baltimore: Williams & Wilkins, cap.2, p.112-128, 1998.

BOON, J. A. *Veterinary echocardiography*. 2 ed. West Sussex: Wiley Blackwell, 632p, 2011.

BRAGA, S.M. Uso de fármacos agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos em medicina veterinária. 2012. 30f. Seminário (Mestrado em Patologia, Clínica e Cirurgia Animal) – Universidade Federal de Goiás – Goiânia.

CARVALHO, R.O.; ARAÚJO, R.B.; SILVA, E.F. Ecocardiografia Doppler pulsado em gatos clinicamente sadios. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.58, n.3, p-333-340, 2006.

CHIU, T. H.; CHEN, M. J.; YANG, J. J.; TANG, F. I. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurons: intracellular recording in vitro. *European Journal of Pharmacology*, Amsterdam, v.285, n.3, p.261-268, 1995

CULLEN, L.K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*, n. 152, p.519–535, 1996.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação Pré-anestésica. In: _____. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p.151-158, 2002.

DRASNER, K. e CAMPOS, H. L. Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in rats. *Pain*, n.32, p. 309-312, 1988.

DOMINGOS, T.C. S.; ROCHA, A.A.; CUNHA, I. C. N. Cuidados básicos com a gestante e o neonato canino e felino: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Ciência Animal*, v. 1, n.2, p. 94- 120, 2008.

FIGUEIREDO, J. P., SELMI, A. L., BARBUDO-SELMÍ, G. R., LINS, B. T., MENDES, G. M. Estudo comparativo dos efeitos cardiovasculares da xilazina e dexmedetomidina em gatos anestesiados com tiletamina-zolazepam. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v.9, n.1, p. 307-309, 2002.

FILHO, E.M.; ROBINSON, F.; CARVALHO, W.B, GILIO, A.E.; MASON, K.P. Intranasal Dexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging. *The Journal of Pediatrics*, n.166, p.1313-1315, 2015.

GRANHOLM, M.; MCKUSICK, B.C.; WESTERHOLM, F.C. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, n. 33, p.214–223, 2006.

GRUNDY, S.A. Clinically relevant physiology of the neonate. *Veterinary Clinics of Small Animal Practice*, v. 36, n. 3, p. 443-459, 2006.

KIENLE, R. D.; THOMAS, W. P. *Ecocardiografia*. In: NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. Ultrassom diagnóstico em pequenos animais. 2.ed. São Paulo: Roca, p.365-438, 2004.

JOHSTON, S.D.; KUSTRITZ, M.V.R.; OLSON, P.N.S. The neonate from birth to weaning. In: JOHSTON, S.D.; KUSTRITZ, M.V.R.; OLSON, P.N.S. *Canine and feline theriogenology*. Pennsylvania-USA: WB Saunders, p. 146-147, 2001.

KITAHARA, F. R.; CORTOPASSI, S. R. G.; OTSUKI, D.A.; INTELIZANO, T. R.; FANTONI, D. T.; AULER JR, J.O. C. Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães. Estudo experimental. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias*, Niterói, v.9, n.1, p.128-130, 2002.

KOROGLU, A.; TEKSAN, H.; SAGIR, O. et al. A comparison of the sedative, hemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesthesia and Analgesia*, n.103, p.63–67, 2006.

KUUSELA E.; VAINIO O.; KAISTINEN A.; KOBYLIN S.; RAEKALLIO M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, n. 4, p. 616–621, 2001a.

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M., ANTTILA, M. et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, n. 23, p. 15–20, 2001b.

- LAMI, R.O. e PEREIRA, A.C.P. Transmucosal dexmedetomidine for computed tomography sedation. *Pediatric Anesthesia*, n.18, p.332-361, 2008.
- LAMONT, L.A.; BULMER, B.J.; GRIMM, K.A.; TRANQUILLI, W.J.; SISSON, D.D. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *American Journal of Veterinary Research*, n.62, p.1745-1749, 2002.
- LAMONT, L.A. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, n. 38, p. 1187–1203, 2008.
- LAREDO, F. Anaesthesia in neonatal and pediatric patients. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*; Congresso Nacional Avepa, Barcelona, Spain, 2009.
- LEMKE, K.A.; TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; OLSON, W.A. Hemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in isoflurane-xylazine-anesthetized dogs. *Veterinary Surgery*, n. 22, p.163-169, 1993.
- 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*, n.11, p. 663-669, 2006.
- LESTER, S. J.; NISHIMURA, R. A.; KHANDHEIRA, B. K. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *Journal of the American College of Cardiology*, Washington, v. 51, n. 7, p. 679- 689, 2008.
- LO, Q.; THOMAS, L. Echocardiographic evaluation of diastolic heart failure. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, v. 13, n. 1, p. 14-26, 2010.
- LOMBARD, W.C.; SPENCER, C.P. Correlation of radiographic, echocardiographic, and electrocardiographic signs of left heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Veterinary Radiology*, vol. 26, n. 3, p. 89-97, 1984.
- NETO, F.J.T. Dexmedetomidine: a new alpha-2 agonist for small animal practice. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress*, WSAVA, 2009.
- MENDES, G.M.; SELMI, A.L.; BARBUDO-SELMI, G.R.; LINS, B.T.; FIGUEIREDO, J.P. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, n. 5, p.265–270, 2003.
- MUZZI, R.A.L. Estudo ecodopplercardiográfico da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral em cães. 2002. 78f. Tese (Doutorado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- MUZZI, R.A.L.; NOGUEIRA, R.B. Cardiologia: Métodos de diagnóstico das afecções cardiovasculares em pequenos animais. *Curso de pós graduação Lato Sensu (especialização) a distância- Textos Acadêmicos*, Universidade Federal de Lavras, 2007.

NAGUEH, S. F.; APPLETON, C. P.; GILLEBERT, T. C.; MARINO, P. N.; OH, J. K.; SMISETH, O. A.; PELLIKKA, P. A.; EVANGELISTA, A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 22, n. 2, p. 107-133, 2009.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.33-48, 2010.

OSSIPOV, M. H; SUAREZ, L. J; SPAULDING, T. C. Antinociceptive interactions between α_2 -adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesthesiology and Analgesia*, n. 68, p. 194-200, 1989.

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

PEIXOTO, G.C.X.; BEZERRA JUNIOR, R.Q. Cuidados básicos com o neonato canino: uma revisão. *Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia*. v. 4, n. 2, art. 721, 2010.

PIPERS, F.S.; HAMLIN, R.L. Clinical use of echocardiography in the domestic cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.176, p.57-61, 1980.

PRATS, A. Período Neonatal. In: Prats, A., Dumon, C., García, F., Martí, S., Coll, V. *Neonatologia e Pediatria Canina e Felina*. Editora Interbook, São Caetano do Sul – SP, 2005.

PYPENDOP, B.H.; VERSTEGEN, J.P. Cardiovascular effects of romifidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, n.62, p.490-5, 2001.

RABELO, R. *Emergências de Pequenos Animais – Condutas Clínicas e Cirúrgicas no Paciente Grave*. Editora Elsevier, 2012.

ROBBERTZE, R.; POSNER, K.L.; DOMINO, K.B. Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. *Current Opinion in Anaesthesiology*, n.19, p.436-442, 2006.

SAVOLA, J.M. e VIRTANEN, R. Central alpha₂-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *European Journal of Pharmacology*, n.2, p.193-199, 1991.

SCHEININ, M. e SCHWINN, D.A. The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of α_2 -adrenoceptor agonists? *Anesthesiology*, n.76, p.873-875, 1998.

SCHOLZ, J., TONNER, P.H. Alpha-2 adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Current Opinion in Anaesthesiology*, n.13, p. 437-442, 2000.

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; LINS, B.T. et al. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine- ketamine in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, n. 222, p.37- 41, 2002.

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*, n.29, 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. *Canadian Veterinary Journal*, v.44, p.885-897, 2003.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*, 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 646 p., 1999.

TOCHETO, R.; BITENCOURT, E.H.; CARDOSO, H.M.; OLESKOVICZ, N.; ANDRADE, J.N.B.; VOLPATO, J.; PADILHA, V.S. Avaliação dos valores de troponina I, eletrocardiograma e ecocardiograma em felinos sedados com cetamina e midazolam, suplementados ou não com oxigênio. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.6, n.67, p. 1572-1580, 2015.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, J.M.; SAANO, V.; NYMAN, L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, n.1-2, p. 9-14, 1988.