

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

Escola de Veterinária

Bruna Maia Cerqueira Câmara

**EFEITOS CLÍNICOS, HEMOGASOMÉTRICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS DA
ASSOCIAÇÃO DA DEXMEDETOMIDINA E METADONA COM OU SEM
MIDAZOLAM EM FELINOS**

**Belo Horizonte
Escola de Veterinária – UFMG
2020**

Bruna Maia Cerqueira Câmara

**EFEITOS CLÍNICOS, HEMOGASOMÉTRICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS DA
ASSOCIAÇÃO DA DEXMEDETOMIDINA E METADONA COM OU SEM
MIDAZOLAM EM FELINOS**

Versão Final

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

Co-orientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

**Belo Horizonte
Escola de Veterinária – UFMG
2020**

C416e Câmara, Bruna Maia Cerqueira. 1995 –
Efeitos clínicos, Hemogasométricos e Ecocardiográficos da Associação da Dexmedetomidina e Metadona com ou sem Midazolam em felinos/ Bruna Maia Cerqueira Câmara. 2020.
80f.il.

Orientadora: Suzane Lilian Beier

Coorientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

Dissertação (Mestrado) - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais

Área de concentração: Medicina e Cirurgia Veterinárias.

1. Felinos - Teses - 2. Sedativos - Teses - 3. Ecocardiografia - Teses - I - Beier, Suzane Lilian
II. Pimenta, Eutálio Luiz Mariani - III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Veterinária - IV. Título.

CDD - 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes - CRB2569



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO - BRUNA MAIA CERQUEIRA CAMARA

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 Veterinária. Aprovado(a) em 17 de agosto de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Dr.(a). Suzane Lilian Beier (Presidente - Orientador(a))

Prof(a). Dr.(a). Silvia Renata Gaido Cortopassi

Prof(a). Dr.(a). Matheus Matioli Mantovani



Documento assinado eletronicamente por **Silvia Renata Gaido Cortopassi**, Usuário Externo, em 24/08/2020, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suzane Lilian Beier**, Coordenador(a) de curso, em 25/08/2020, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Matheus Matioli Mantovani**, Membro de comissão, em 26/08/2020, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0214792 e o código CRC AFAF3595.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e tudo que ela me proporciona, obrigada por me ajudar a enfrentar mais uma etapa da minha vida.

À minha família pelo incentivo constante e por todo amor e apoio incondicional.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Suzane Lilian Beier por contribuir com meu conhecimento e evolução. Ao Prof. Dr. Eutálio Pimenta pela contribuição, apoio e dedicação para o desenvolvimento deste estudo. Obrigada aos dois pela paciência e dedicação, ajudando em todas as dificuldades que surgiram.

Ao Prof. Dr. Raphael Wenceslau por toda ajuda com análise estatística.

A Marina Lopes, por toda ajuda e disponibilidade durante todo o desenvolvimento do trabalho. E de maneira geral a todos os pós-graduandos, pelo companheirismo, amizade, ajuda e incentivo.

À Zoetis que confiou na realização desta pesquisa e contribuiu fornecendo o fármaco dexmedetomidina.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. E por fim aos animais que fizeram parte do estudo, possibilitando a sua realização e contribuindo para aquisição de conhecimento.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Análise descritiva simples de sedação, relaxamento muscular e analgesia empregada em felinos.	36
Tabela 2 -	Valores do tempo de latência, tempo de sedação e tempo de recuperação total em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.	40
Tabela 3 -	Valores de frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica, diastólica média (PAS, PAD e PAM, respectivamente), saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO ₂), frequência respiratória (f) e temperatura retal (TR) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina(7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.	41
Tabela 4 -	Valores de frequência cardíaca (FC), diâmetro aórtico (Ao), septo interventricular na diástole (SIVd), diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole (DIVEd), parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (PPVEd), septo interventricular na sistóle (SIVs), diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sistóle (DIVEs), parede posterior do ventrículo esquerdo na sistóle (PPVEs), fração de encurtamento (F. Enc), fração de ejeção pelo método Simpson (F. Ej. Simp), volume sistólico final (VSF), volume diastólico final (VDF), volume de ejeção (Vol. Ej.), débito cardíaco (DC), fluxo da artéria pulmonar (P.flx), onda E (Mit E) e onda A (Mit A) na mitral, relação E/A (Mit E/A), onda E (Tric E), onda A (Tric A) na tricúspide, relação E/A (Tric E/A), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), doppler tecidual esquerdo (DT- e) e doppler tecidual direito (DT-d), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.	44
Tabela 5 -	Valores de pH, tensões arteriais de dióxido de carbono e oxigênio (PaCO ₂ e PaO ₂ , respectivamente), saturação arterial de oxigênio (SaO ₂), concentração de bicarbonato arterial (HCO ₃ ⁻), déficit de base arterial (BE _{ecf}), concentração de hemoglobina arterial (Hb), concentração de sódio, potássio e cloro plasmático arteriais (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , respectivamente), ânion gap (AnGAP) e concentração plasmática de lactato arterial (Lactato) em 18 felinos felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.	53
Tabela 6 -	Escores de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular observados em 18 felinos felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9)	57

ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Linha do tempo do protocolo experimental	39
Figura 2 -	Valores de frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica, diastólica média (PAS, PAD e PAM, respectivamente) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p<0,05$)	42
Figura 3 -	Valores de frequência respiratória (<i>f</i>), saturação da hemoglobina de oxigênio (SpO ₂) e temperatura retal (TR) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p<0,05$).	43
Figura 4 -	Valores do septo interventricular em diástole (SIVd) e sístole (SIVs), parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (PPVEd), e sístole (PPVEs) e diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole (DIVED) e sístole (DIVEs), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p<0,05$).	47
Figura 5 -	Valores de fração de encurtamento (F. enc), fração de ejeção pelo simpson (F. Ej Simp), frequência cardíaca (FC), volume sistólico final (VSF), volume de ejeção (Vol. Ej.) e débito cardíaco (DC), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p<0,05$).	48
Figura 6 -	Valores da onda E (Mit E) e da onda A (Mit A) na válvula mitral, relação da onda E/A na mitral (Mit E/A), onda E (Tric E) e onda A (Tric A) na válvula tricúspide, relação da onda E/A na tricúspide (Tric E/A), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p<0,05$).	49
Figura 7 -	Valores da velocidade da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), fluxo da artéria pulmonar (P. flx), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), doppler tecidual esquerdo (DT- e) e doppler tecidual direito (DT-d), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM,	50

n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p < 0,05$).

- Figura 8 - Valores de volume de ejeção (Volume Ejetado) e débito cardíaco (DC), obtidos pelos métodos de Simpson e Teichholz, em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. 51
- Figura 9 - A - Correlação de Spearman entre o volume ejetao obtido pelos métodos Teichholz e Simpson. A correlação obtida teve $r = 0,27$ de 18 medidas. B - Correlação de Spearman entre o débito cardíaco (DC) obtido pelos métodos de Teichholz e Simpson. A correlação obtida teve $r = 0,82$ de 18 medidas. 52
- Figura 10 - Valores de pH, tensões arteriais de dióxido de carbono e oxigênio (PaCO_2 e PaO_2 , respectivamente), saturação arterial de oxigênio (SaO_2), excesso/déficit de bases (BE) e bicarbonato (HCO_3^-), em 18 felinos felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p < 0,05$) 55
- Figura 11 - Valores da concentração de hemoglobina arterial (Hb), concentração de sódio, potássio e cloro plasmático arteriais (Na^+ , K^+ , Cl^- , respectivamente), ânion gap (AnGAP) e concentração plasmática de lactato em 18 felinos felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey ($p < 0,05$) 56
- Figura 12 - Escores de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular observados em 18 felinos sedados com a com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como “boxplots”, sendo que 50% dos dados estão contidos na caixa. A linha horizontal em negrito representa a mediana e as barras representam a variação do escore.. a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste de Wilcoxon ($p < 0,05$). 58
-

LISTA DE ABREVIATURAS

AnGAP – Aniôn GAP

Ao – Diâmetro aórtico

ASC – Área de superfície corporal

BE – Excesso de base

Cl⁻ - Cloreto

DC- Débito cardíaco

DIVED- Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole

DIVEs – Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole

DMT – Dexmedetomidina e metadona

DMTM – Dexmedetomidina, metadona e midazolam

DT-d – Doppler tecidual direito

DT-e – Doppler tecidual esquerdo

ETCO₂ – Concentração de gás carbônico no final da expiração

f – Frequência respiratória

F. Ej. – Fração de ejeção

F. Ej. (Simp) – Fração de ejeção do modo simpson

F. Enc – Fração de encurtamento

FC – Frequência cardíaca

FC – Frequência cardíaca

Hb – Hemoglobina

HCO₃⁻ - Bicarbonato

K⁺ - Potássio

Mit A – Onda A na válvula mitral

Mit E – Onda E na válvula mitral

Mit E/A – Relação E/A na válvula mitral

Na⁺ - Sódio

P. flx – Fluxo da artéria pulmonar

PaCO₂ – Pressão arterial de gás carbônico

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

PaO₂ – Pressão arterial de oxigênio

PAS – Pressão Arterial Sistólica

pH – Potencial hidrogênico

PPVEd – Parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole

PPVEs – Parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole

SaO₂ – Saturação arterial de oxigênio

SIVd – Septo interventricular em diástole

SIVs – Septo interventricular em sístole

SpO₂ – Saturação parcial de oxigênio pela hemoglobina

TR – Temperatura Corporal

Tric A – Onda A na válvula tricúspide

Tric E – Onda E na válvula tricúspide

Tric E/A – Relação E/A na válvula tricúspide

TRIV – Tempo de relaxamento isovolumétrico

VEd – Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole

VEs – Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole

Vol. Ej – Volume de ejeção

VSF – Volume sistólico final

VSVE – Via de saída do ventrículo esquerdo/ Velocidade do fluxo na aorta

RESUMO

A população de gatos nos domicílios está em franca expansão, podendo, em alguns anos, ultrapassar a população de cães. Por possuir como particularidade uma menor tolerância a manipulação e maior estresse sob contenção, torna-se necessário trabalhos que avaliem os efeitos de diferentes protocolos de sedação/contenção química. Os efeitos sedativos, cardiorrespiratórios, ecocardiográficos e hemogasométricos da dexmedetomidina e metadona associada ou não ao midazolam foram comparados. Dezoito gatos saudáveis, jovens ($4,06 \pm 0,48$ kg) foram sedados, de forma aleatória, com dois protocolos, pela via intramuscular: dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg) (DMTM, n=9) ou dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg) (DMT, n=9). Foram avaliados os seguintes parâmetros cardiorrespiratórios: frequências cardíaca e respiratória, pressões arteriais sistólica, média e diastólica, oximetria, temperatura retal, nos tempos basal, 5 e 10 minutos após a latência farmacológica. Os escore de sedação, analgesia e relaxamento muscular foram avaliados antes e 5 minutos após a latência farmacológica, enquanto a hemogasometria arterial e a ecodopplercardiografia foram avaliadas antes e após 10 ou 15 minutos, respectivamente. Para análise dos dados foi utilizado delineamento em parcelas subdivididas com teste ajustado para Tukey ou teste Wilcoxon ($p < 0.05$). Não houve diferença entre os protocolos em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos, ecocardiográficos avaliados. Os escores de sedação, analgesia e relaxamento muscular também não diferiram entre os protocolos, sendo o grau de sedação, analgesia e miorelaxamento considerado satisfatório em ambos. Após a administração dos protocolos de sedação, observou-se uma diminuição significativa da FC, chegando a uma redução máxima, no momento T10, em 46% e 53% nos grupos DMT e DMTM, respectivamente. A redução da frequência cardíaca impactou nos parâmetros ecocardiográficos como o DC, que reduziu 53% e 56% nos grupos DMT e DMTM, respectivamente. Houve redução significativa na PaO_2 , SaO_2 , F. Ej e F. enc em ambos os protocolos. A SpO_2 reduziu significativamente após 5 minutos da sedação no grupo DMT, porém apresentando SpO_2 média mínima de 92% em T5. A f diminuiu significativamente aos 5 e 10 minutos no grupo DMTM, enquanto a $PaCO_2$ aumentou em ambos os grupos, indicando depressão respiratória provocada pelos fármacos. O presente estudo concluiu que ambos os protocolos, nas doses empregadas, resultaram em depressão cardiorrespiratória nos gatos após sedação e que ambos os protocolos podem ser recomendados para sedação clínica de felinos jovens e saudáveis, porém deve-se avaliar as particularidades dos animais frente à redução do débito cardíaco em mais de 50%.

Palavras-chave: Gatos. Alfa2 agonistas. Sedação. Ecocardiograma.

ABSTRACT

The population of cats in households is booming, and may, in some years, exceed the population of dogs. Because it's lower tolerance to manipulation and greater stress under containment, it is necessary to research and evaluate the effects of different sedation / chemical restraint protocols. The sedative, cardiorespiratory, echocardiographic and hemogasometric effects of dexmedetomidine and methadone associated or not with midazolam were compared. Eighteen healthy young cats (4.06 ± 0.48 kg) were randomly sedated with two protocols, through the intramuscular route: dexmedetomidine (5ug/kg), methadone (0,3 mg/kg) and midazolam (0,3 mg/kg) (DMTM, n=9) or dexmedetomidine (7,5ug/kg) and methadone (0,3mg/ kg) (DMT, n=9). The following cardiorespiratory parameters were evaluated: heart and respiratory rates, systolic, mean and diastolic invasive arterial blood pressures, pulse oximetry, rectal temperature, measured at baseline, 5 and 10 minutes after pharmacological latency. The sedation, analgesia and muscle relaxation scores were assessed before and 5 minutes after pharmacological latency, while arterial blood gas analysis and echocardiography were assessed before and after 10 or 15 minutes, respectively. For data analysis, a split-plot design was used with the Tukey-adjusted test or the Wilcoxon test ($p < 0.05$). There was no difference between the protocols regarding the cardiorespiratory, hemogasometric, and echocardiographic parameters used. The scores for sedation, analgesia and muscle relaxation also did not differ between the protocols, with the degree of sedation, analgesia and myorelaxation considered satisfactory in both groups. A significant decrease in HR was observed after administration of the sedative protocols, reaching a maximum reduction at T10 (46% and 53% reduction in the DMT and DMTM groups, respectively). The reduction in heart rate had an impact on echocardiographic parameters such as CO, which decreased 53% and 56% in the DMT and DMTM groups, respectively. There was a significant reduction in PaO₂, SaO₂, F. Ej and F. enc in both protocols. SpO₂ decreased significantly after 5 minutes of sedation in the DMT group, but with a minimum mean SpO₂ of 92% in T5. The respiratory rate decreased significantly at 5 and 10 minutes in the DMTM group, while PaCO₂ increased in both groups, indicating respiratory depression caused by the drugs. We conclude both sedative protocols can be recommended for clinical sedation of young and healthy cats in the doses used. However, both protocols resulted in cardiorespiratory depression in cats and also the particularities of the animals should be evaluated regarding reducing cardiac output by more 50%.

Keywords: Feline. Alpha 2 agonist. Sedation. Echocardiogram.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS GERAIS	16
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. SEDAÇÃO EM FELINOS	17
3.2. AGONISTAS $\alpha 2$ ADRENÉRGICOS E A DEXMEDETOMIDINA	18
3.3. METADONA	21
3.4. MIDAZOLAM	23
3.5. PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO EM FELINOS	25
3.6. ECODOPPLERCARDIOGRAFIA	26
3.6.1. ECOCARDIOGRAFIA EM MODO M OU MOVIMENTO	27
3.6.2. ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL OU 2-D	28
3.6.3. MODO DOPPLER	29
4. MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1. ANIMAIS	30
4.2. PREPARAÇÃO DOS ANIMAIS	31
4.3. PARÂMETROS AVALIADOS	32
4.4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	36
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5. RESULTADOS	37
6. DISCUSSÃO	55
7. CONCLUSÕES	64
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

1. INTRODUÇÃO

A população felina mundial vem crescendo mais do que a canina. Países como Estados Unidos, França e Alemanha já possuem um maior número de felinos comparado a espécie canina (Loiola, 2016). Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a atualização realizada pelo Instituto Pet Brasil em 2018, a população estimada de gatos nos domicílios brasileiros é de 23,9 milhões de animais, se multiplicando em maior proporção que a população de cães, e possivelmente, em 10 anos será maioria. Esses dados apontam para uma necessidade de se adequar e especializar as consultas clínicas e os procedimentos diagnósticos para a espécie.

A realização de alguns exames de imagem ou pequenos procedimentos, principalmente na espécie felina, pode requerer sedação ou mesmo anestesia geral. O ato anestésico em felinos se difere do realizado em cães principalmente por particularidades dessa espécie, caracterizando estes animais como menos tolerantes a manipulação e contenção (Julião e Abimussi, 2019). O aumento da liberação de catecolaminas em gatos com medo ou estressados levam a taquicardia, hipertensão arterial sistêmica e/ou taquipneia, ou seja, alterações clínicas que podem aumentar os riscos associados à anestesia, assim como, podem provocar alterações significativas em exames diagnósticos que precisem ser realizados nestes animais (Bednarski et al., 2011; Côté, 2005).

Os gatos são facilmente susceptíveis a hipotermia devido a sua alta área de superfície corporal em relação a sua massa corporal (Clark-price, 2015). Essa condição clínica é comumente vista em animais anestesiados, devido à interferência de alguns fármacos na termorregulação, além do menor tamanho e maior área de superfície corpórea proporcional. Uma das consequências da hipotermia é a diminuição da taxa do metabolismo celular e consequentemente uma maior dificuldade de metabolização e eliminação de fármacos (Brodeur; Wright; Cortes, 2017). Outro aspecto a ser considerado é o fato de os felinos possuírem metabolização hepática limitada, que ocorre devido à deficiência enzimática do citocromo P450 que é responsável pela cascata metabólica de muitos fármacos. Esses fatores podem prolongar o tempo de recuperação do paciente e aumentar a probabilidade de efeitos adversos por diferentes fármacos (Robertson et al., 2009).

Devido as suas particularidades fisiológicas e menores tamanhos, quando submetidos a procedimentos anestésicos possuem maior risco de complicação e mortalidade, comparados a outras espécies domésticas. Brodbelt et al., (2008) relatam maior mortalidade para felinos sedados ou submetidos à anestesia geral, quando comparados com cães (0,12% e 0,17% X

0,18% e 0,26 %, respectivamente para felinos sedados e anestesiados, comparados a cães sedados e anestesiados).

Associações de fármacos com propriedades sedativa e analgésica (sedativos/tranquilizantes com opioides) são frequentemente utilizadas na medicina veterinária, sendo esse tipo de associação denominado neuroleptoanalgesia. A principal vantagem do emprego dessas associações é a obtenção de maior grau de sedação e analgesia (Monteiro et al., 2008) além de redução da dose dos sedativos/tranquilizantes e consequente redução dos efeitos adversos. Um protocolo de sedação ideal deve promover uma rápida e suave diminuição da responsividade do animal enquanto mantém a função cardiovascular, com recuperação tranquila (Cremer e Riccó, 2018).

Embora a literatura seja rica em informações acerca de protocolos sedativos empregados na contenção de felinos, a maioria refere-se a associações com fármacos dissociativos, como cetamina ou tiletamina. Estas associações promovem sedação profunda, e até mesmo plano anestésico/cirúrgico, sendo dose-dependente (Muir e Hubbel, 2001). Este intenso grau sedativo não é necessário em diversos casos, além de resultar em recuperação anestésica mais prolongada e de baixa qualidade. Os efeitos simpatomiméticos, como taquicardia e hipertensão arterial, desta classe também podem ocasionar alterações significativas no sistema cardiovascular (Silva et al., 2011). Além dessas alterações, a cetamina é eliminada, em sua maior parte, inalterada pela via renal em felinos, de forma que, gatos que apresentem comprometimento da função renal podem ter a eliminação deste fármaco prejudicada (Wagener e Brentjens, 2010).

O emprego de agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos traz benefícios na anestesiologia clínica, em especial a dexmedetomidina, por suas características farmacológicas e alta especificidade. Quanto mais seletivo para os receptores α_2 -adrenérgicos, menor a probabilidade de provocar algum efeito de excitação paradoxal (Rankin, 2017). Os efeitos cardiovasculares dos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos provavelmente são os que causam maior preocupação quando esses fármacos são usados em animais. Ao ativar os receptores α -adrenérgicos, esses fármacos provocam vasoconstrição profunda, aumentando a resistência vascular sistêmica e induzindo bradicardia reflexa (Sinatra et al., 2011). Estes fármacos possuem efeitos sedativos, miorrelaxantes e analgésicos significantes, além de possuir fármacos reversores, o que contribui positivamente, pois permite a possibilidade de reversão das alterações que possam levar a complicações anestésicas (Julião e Abimussi, 2019).

O midazolam, pertencente a classe dos benzodiazepínicos, atua potencializando a atividade do neurotransmissor GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso

central (SNC). Este fármaco produz sedação e relaxamento muscular com mínima interferência no sistema cardiovascular, quando administrado em cães e gatos (Lagos-Carvajal et al., 2019). Os benzodiazepínicos quando administrados isoladamente em gatos jovens e saudáveis podem provocar um estado de excitação e disforia (Biermann et al., 2012), entretanto, quando estes fármacos são associados a outros sedativos, como os alfa-2-agonistas e a opioides, dificilmente ocorre esse efeito indesejável. O midazolam é frequentemente incorporado como adjuvante pré-operatório, visando intensificar o relaxamento muscular, além da ação de potencializar os efeitos sedativos em protocolos multimodais, com a vantagem de provocar mínimos efeitos cardiorrespiratórios (Robinson e Borer-Weir, 2015). Lemos et al., (2017) e Otero et al., (2016), observaram que a associação da dexmedetomidina com o midazolam não provocou traçados arrítmicos, excluindo-se bloqueios atrioventriculares tipicamente associados ao uso isolado dos fármacos alfa-2-agonista, concluindo que a associação proporcionou estabilidade do ritmo cardíaco dos animais sedados.

Os opioides, como a metadona, são muito utilizados na medicação pré-anestésica de pequenos animais, devido principalmente ao seu alto potencial analgésico (Robertson et al., 2018). Quando utilizados em doses terapêuticas, os opioides interferem minimamente no sistema cardiorrespiratório, embora pode-se notar uma diminuição da frequência cardíaca em alguns animais devido ao seu efeito parassimpatomimético (Grimm et al., 2005). Segundo The American Association of Feline Practitioners (AAFP) em 2018, os opióides quando utilizados como medicação pré-anestésica são favoráveis em gatos, porque eles fornecem analgesia e alguns potencializam sedação, diminuindo consequentemente o estresse do manuseio.

O estudo e desenvolvimento de protocolos seguros, de rápida duração e que apresentem reversores, se faz necessário dentro dessa espécie, cujo manejo envolve maior estresse e necessidade de contenção. Além disso, o emprego desses protocolos de sedação pode contribuir positivamente na realização de exames de diagnóstico por imagem como ultrassonografia, raio-x, ecodopplercardiograma, entre outros.

2. OBJETIVOS GERAIS

Comparar os efeitos sedativo, cardiorrespiratórios, hemogasométricos e ecocardiográficos das associações de midazolam (0,3mg/kg), dexmedetomidina (5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg) em relação a associação dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg) aplicados pela via intramuscular em felinos jovens e sadios.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as alterações cardiorrespiratórias, como a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressões arteriais sistólica, média e diastólica, oximetria e temperatura retal, nos gatos sedados com a associação de dexmedetomidina e metadona com ou sem midazolam por via intramuscular.

Avaliar a qualidade da sedação dos dois protocolos propostos por meio de escalas descritivas simples (adaptado Anshah et al, 1998) de escores de sedação, relaxamento muscular e analgesia.

Avaliar, por meio de ecodopplercardiografia, os efeitos cardiovasculares nos gatos sedados com a associação de dexmedetomidina e metadona com ou sem midazolam por via intramuscular.

Avaliar as alterações eletrolíticas, do equilíbrio ácido-base, oxigenação e ventilação nos gatos sedados com a associação de dexmedetomidina e metadona com ou sem midazolam por via intramuscular.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. SEDAÇÃO EM FELINOS

A espécie felina possui particularidades que a diferencia da espécie canina, sendo essencial o conhecimento e a adequação do anestesiológico veterinário em relação às diferenças morfológicas e fisiológicas da espécie felina em relação a espécie canina. Os gatos são menores que os cães em geral e, portanto, são mais propensos a hipotermia, predispondo a recuperações anestésicas prolongadas e conseqüentemente o aumento da morbidade e mortalidade (Brodbelt et al., 2008). Já está bem documentado que existem importantes diferenças metabólicas entre gatos e cães, portanto, a extrapolação de doses da espécie canina para a espécie felina deve ser realizada com muita cautela (Van Beusekom et al., 2014; Court e Greenblatt, 1997). A capacidade reduzida de metabolização pode contribuir para o aumento do risco. A metabolização de fármacos passa por diversas fases, desde a inserção de grupos polares às frações de medicamentos, até a conjugação com diversos compostos, entre eles o ácido glicurônico (AG). Os felinos apresentam conjugação com o AG deficiente devido à baixa concentração da enzima glicuroniltransferase, tornando a metabolização de alguns fármacos até 100 vezes mais lenta, desencadeando efeitos potencialmente tóxicos e/ou contribuindo para maior duração dos efeitos farmacológicos e das recuperações anestésicas (Silva et al., 2019).

Alguns estudos mostram que os felinos que são submetidos a procedimentos anestésicos continuam a ter uma taxa de mortalidade aumentada em comparação com cães

(DYSON et al., 1998; BRODBELT et al., 2007, 2008). Segundo, o estudo realizado por Brodbelt e colaboradores (2008), The Confidential Enquiry Into Perioperative Small Animal Fatalities (CEPSAF), o risco de mortalidade foi significativamente maior em gatos (0,11%) em comparação com cães (0,05%), particularmente em pacientes (ASA 1–2), sugerindo que a avaliação pré-operatória desses animais não está sendo realizada de forma adequada. Consequentemente, um número maior de gatos está sendo classificado erroneamente como saudável. Ainda que, esses portem doenças significativas, ou possuam um risco maior de morte relacionada aos fármacos anestésicos.

Na maioria das vezes, as equipes veterinárias se deparam com felinos medrosos, ansiosos e indóceis, tornando complicado o manuseio desses pacientes. O estresse provocado pelo ambiente desconhecido e a manipulação excessiva provoca alterações nos parâmetros fisiológicos dos gatos, incluindo elevações da frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória. Essas alterações podem comprometer a interpretação de exames diagnósticos (ROBERTSON et al., 2018). Portanto, diversos protocolos de sedação têm sido estudados com intuito de reduzir o estresse em gatos e aumentar a aceitação desses animais para a execução de exames veterinários (Shafford, 2015).

O sedativo ideal teria como características: efeito ansiolítico, relaxamento muscular, analgesia, reversibilidade e mínimos efeitos adversos. Contudo, nenhum dos fármacos atualmente disponíveis apresenta todas estas características simultaneamente. Portanto, a escolha de fármacos que possuem sinergismo, possui como vantagem potencializar os efeitos desejáveis e minimizar os efeitos indesejáveis. Além disso, a escolha desses fármacos sedativos/analgésicos deve ser baseada pela individualidade (paciente x condição física), bem como prover suporte e monitoração apropriados (Clark, 2008; Rankin, 2017). Diversos agentes e associações têm sido descritos como sendo efetivos, em particular, o uso de agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, isoladamente ou associados a opioides parece produzir sedação consistente e dose-dependente em gatos (Biermann et al., 2012; Dyson et al., 1992).

3.2. AGONISTAS α_2 ADRENÉRGICOS E A DEXMEDETOMIDINA

A classe farmacológica dos agonistas α_2 adrenérgicos, que inclui alguns fármacos como a xilazina, medetomidina, romifidina, detomidina e, mais recentemente, a dexmedetomidina, proporciona importante efeito sedativo, miorelaxante e analgésico (Rankin, 2017). Esses receptores alfa-2 transmembrana de proteína G são distribuídos pelo corpo em locais de atividades pré, pós e extra-sinápticas, mas muitos dos efeitos da dexmedetomidina são causados

por interações com os receptores alfa-2 localizados no cérebro e na medula espinhal (Nguyen et al., 2017). A estimulação de receptores alfa-2 tem como consequência a inibição da enzima adenilciclase, que, ao ser ativada pelas proteínas G, irá diminuir a formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (transdutor de sinal). Com as proteínas G ativadas, os canais iônicos de potássio serão abertos, ocorrendo a saída de potássio da célula, diminuindo a condução e hiperpolarizando a célula nervosa, o que favorece a diminuição da excitabilidade dos neurônios no sistema nervoso central, resultando na sedação e analgesia (Scholz e Tonner, 2000).

Os adrenoreceptores α_2 centrais são classificados em 4 subtipos: α_{2a} , b, c e d. O subtipo a está localizado no córtex e tronco cerebral, sendo responsável pela sedação e analgesia supraespinhal, além de bradicardia e hipotensão mediados centralmente. O subtipo b está localizado na medula espinhal e endotélio vascular, e promove analgesia espinhal, vasoconstrição periférica e bradicardia periférica. O subtipo c também está localizado na medula espinhal e modula o processamento da cognição sensorial, estado mental, atividade motora e possivelmente termorregulação. O receptor α_2 d parece ter localização e função similar a α_{2a} (Afonso e Reis, 2012; Rankin, 2017).

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). Os efeitos sedativos desse fármaco são mediados centralmente no lócus coeruleus, local com grande quantidade de receptores do tipo α_2 adrenérgicos. Dessa forma, os nervos presentes nessa região, responsáveis pela transmissão de estímulos ao córtex cerebral e sistema límbico, tornam-se hiperpolarizados inibindo o impulso e, conseqüentemente produzindo sedação (Cullen, 1996). Os receptores do tipo α_2 adrenérgicos periféricos têm localização pré e pós-sináptica, sendo que a estimulação pré-sináptica inibe a liberação da noradrenalina, promovendo bradicardia e hipotensão. Por outro lado, a estimulação de receptores pós-sinápticos localizados na musculatura lisa de vasos periféricos provoca vasoconstrição transitória com conseqüente hipertensão arterial (Cullen, 1996). A elevação da pressão arterial está associada ao aumento da atividade dos baroreceptores (pressoceptores) carotídeos e aórticos, resultando em aumento do tônus vagal e bradicardia reflexa (Rankin, 2017). Além desses efeitos, devido ao aumento da pós-carga e redução da frequência cardíaca, há redução expressiva do débito cardíaco (Kitahara et al., 2002). Estudos anteriores em cães (Lemke et al., 1993; BLOOR et al., 1992) envolvendo o uso de uma variedade de doses de agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos mostraram redução de 50% a 60% no débito cardíaco.

Um estudo em felinos que utilizou a dexmedetomidina (0,04 mg/kg) associada a buprenorfina (0,01 mg/kg) relataram quedas de 31% na fração de encurtamento e 53% no pico de fluxo após a sedação em gatos (Johard et al., 2018).

Os efeitos miorelaxantes dos agonistas α -2 aparentemente não são mediados na junção neuromuscular, mas centralmente, de maneira semelhante aos benzodiazepínicos (Scholz e Tonner, 2000). Segundo Sinclair, (2003), outros efeitos dos agonistas α 2 incluem hipoventilação, cianose, vômito, hipotermia, arritmias (bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau), hiperglicemia e aumento do débito urinário. A hiperglicemia observada após o uso dessa classe de fármacos ocorre pela ação nos receptores α -2 pós-sinápticos das células β pancreáticas, levando a hipoinsulinemia (Klide, 1996; Cullen, 1996). Os mesmos autores também relataram a diminuição da reabsorção de água nos néfrons, da liberação da vasopressina e do hormônio antidiurético (ADH) pela pituitária, aumentando o débito urinário.

Os agonistas atuais dos receptores α 2-adrenérgicos de uso clínico também possuem algum efeito sobre os receptores α 1-adrenérgicos. Normalmente, a ação agonista nesses receptores resulta em efeitos adversos indesejáveis, como excitação e aumento da atividade motora dos animais. Quanto menos seletivo for um fármaco para os receptores α 2-adrenérgicos, maior a probabilidade de esses efeitos indesejáveis serem observados (Rankin, 2017). A dexmedetomidina apresenta relação de seletividade alta entre os receptores α 2: α 1, sendo 10 vezes maior que a xilazina (1600:1 e 160:1, respectivamente) (Karol e Maze, 2000).

A dexmedetomidina é amplamente utilizada em felinos, para pequenos procedimentos que requerem sedação e analgesia, já que reduz o requerimento de anestésicos injetáveis e inalatórios (Mendes et al., 2003). A dexmedetomidina é uma molécula lipofílica com alta ligação às proteínas plasmáticas, possui um grande volume de distribuição e é rapidamente redistribuída para os tecidos periféricos. A dexmedetomidina, quando administrada pela via intramuscular em gatos, possui o tempo para concentração plasmática máxima cerca de 18 minutos e uma biodisponibilidade de 52% (Pypendop et al., 2017).

Granholm e colaboradores (2006), afirmam que a baixa afinidade da dexmedetomidina aos adrenoreceptores α 1 reduz a ocorrência de arritmias mediadas por catecolaminas. Quando combinado com opioides, os α 2 agonistas têm demonstrado exercer efeitos aditivos e/ou sinérgicos quanto aos efeitos analgésicos e sedativos (Drasner e Fields, 1988; Ossipov et al., 1989). Em consequência, uma baixa dose de dexmedetomidina combinada a um opioide resulta em redução na dose de anestésicos e também em efeitos analgésicos superiores aos obtidos com um opioide isoladamente (Lamont, 2008).

A capacidade de antagonizar farmacologicamente as ações cardiovasculares, sedativas e analgésicas dos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, constitui uma importante razão pela qual essa classe de fármacos sedativos/ analgésicos é usada na prática veterinária. Os três antagonistas de interesse clínico atual são a ioimbina, a tolazolina e o atipamezole (Rankin, 2017). O atipamezole, o mais recente antagonista, foi descrito por Sallinen et al. (1998), por promover reversão dos efeitos sedativos e simpatorlíticos de modo dose dependente, em voluntários que receberam dexmedetomidina. Possui meia vida de eliminação de 2 horas, coincidindo com a dexmedetomidina, sendo improvável a recorrência dos efeitos sedativos da dexmedetomidina, uma vez antagonizados (Kamibayashi e Maze, 2000). Em gatos, houve recuperação clínica total em até 15 minutos após a administração intramuscular de atipamezole (Granholm et al., 2006), não tendo sido relatado ocorrências de efeitos adversos com o uso deste antagonista nesta espécie (Cullen, 1996).

3.3. METADONA

A metadona é um opioide sintético de ação prolongada com um único centro quirál que forma dois enantiômeros, R (-) metadona (levo-metadona) e S (+) metadona (dextro-metadona) (Anderson e Kearney, 2000). Ambos os enantiômeros têm propriedades farmacodinâmicas específicas e ações farmacológicas. (R) metadona é um agonista do receptor μ -opioide que imita opióides endógenos, como endorfinas e encefalinas. A ligação da (R) metadona ao receptor μ -opioide desencadeia os efeitos terapêuticos com a liberação de outros neurotransmissores, incluindo acetilcolina, dopamina, noradrenalina e substância P (Ahmad et al., 2018; Anderson e Kearney, 2000). Em humanos, Langrod e colaboradores (1981) relataram que os efeitos propagados por essa interação produzem analgesia, sedação, náusea, vômito, constipação, miose, efeitos antitussígenos, hipotensão e bradicardia leve.

A metadona é um fármaco, agonista de receptores μ , amplamente utilizado para promover analgesia em gatos (Warne et al., 2013; Bortolami et al., 2013; Slingsby et al, 2015). Ao contrário da morfina, a qual age primariamente nos receptores opióides μ , a metadona atua em vários sistemas de receptores diferentes, como antagonista de receptores N – Metil- D-Aspartato (NMDA), além do possível bloqueio da recaptção de serotonina e noraepinefrina, contribuindo para a prevenção da dor neuropática (Codd et al., 1995; Ribeiro et al., 2002).

Embora a metadona possua duração de ação mais prolongada que a morfina, considera-se que os dois fármacos possuem potência e eficácia analgésica equivalentes, numa fase inicial (Katzung e Trevor, 2017). Em humanos, a metadona representa uma alternativa efetiva e pode melhorar o controle da dor em alguns pacientes refratários a outros opióides

como a morfina, principalmente nos indivíduos portadores de dor neuropática, pois demonstra uma boa relação custo benefício, por apresentar a mesma eficácia com menor custo e morbidade (Juver et al., 2005; Ribeiro et al., 2002). Em felinos, o efeito analgésico estimado da metadona é de 1 a 4 horas após a administração parenteral. Um estudo que utilizou metadona pela via intramuscular em felinos submetidos a ovariectomia, sugere que a analgesia desse fármaco varie entre 1,5 a 6,5 horas (Bley et al., 2004). A dose recomendada para espécie felina é de 0.05 a 0.6 mg/kg, por via intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou sublingual (Robertson et al., 2018).

Tipicamente, os opioides quando administrados isoladamente, produzem sedação dose-dependente. Entretanto, quando esses são associados a outros sedativos, como fenotiazínicos e agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, essa sedação é potencializada (Kukanich e Wiese, 2017). Esses fármacos podem ser associados com benzodiazepínicos e agonistas dos receptores alfa2 (neuroleptanalgesia), com o objetivo de favorecer a tranquilização e ao mesmo tempo minimizar a ocorrência de efeitos secundários adversos. Além disso, essa classe de fármacos pode ter um efeito sinérgico quando são combinados com AINEs e anestésicos locais como parte de um protocolo de analgesia multimodal (Mathews et al., 2015).

Em animais, os opioides em doses clinicamente relevantes exercem efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular. É comum a ocorrência da redução da frequência cardíaca em cães e gatos, com o uso da metadona, por consequência da atividade parassimpática aumentada mediada centralmente em neurônios que inervam o coração (Grimm et al., 2005; Maiante et al., 2009; Monteiro et al., 2008). Durante a bradicardia leve, o débito cardíaco é habitualmente mantido por aumento do volume sistólico. Segundo Kukanich e Wiese (2017), os efeitos cardiovasculares dos opioides são mais pronunciados quando administrados concomitantemente com fármacos que afetam o débito cardíaco (anestésicos) e a resistência vascular (fenotiazinas, agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos). No estudo de Maiante e colaboradores, (2009) que avaliou o uso de metadona em cães (0,5 e 1,0 mg/kg IV), foi observado juntamente com a redução da frequência cardíaca, uma queda no débito cardíaco e índice cardíaco (IC), com consequente aumento no índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e na pressão arterial. Embora os efeitos cronotrópicos negativos dos opioides sejam atribuídos a um aumento do tônus vagal através de um mecanismo central, o aumento da IRVS e da pressão arterial verificados com o uso da metadona, no estudo anterior, pode contribuir para a bradicardia e redução no IC ocasionada por este opioide via estimulação de barorreceptores (Hellebrekers et al., 1989).

Em gatos, os opioides causam dilatação pupilar e, em alguns casos, podem provocar efeito excitatório (Wallenstein, 1979). Existem evidências de que a resposta excitatória em gatos não está necessariamente ligada à sua ação nos receptores opioides em si, mas relacionada à liberação de monoaminas (Dhasmana et al., 1972).

Alguns opioides podem provocar vômitos e salivação (que sugere náusea). Robertson e colaboradores (2009) observaram uma maior incidência desses efeitos após a injeção de morfina e hidromorfona em gatos, porém quando administrada metadona, esse efeito é incomum. Segundo os autores, a via de administração dos opioides também parece exercer efeito sobre a êmese, sendo essa ocorrência menor quando utilizado a via intramuscular.

A classe dos opioides possuem fármacos antagonistas totais, como por exemplo, a naloxona (Mathews et al., 2015). As principais indicações para a administração de um antagonista de opioide consistem na reversão dos efeitos adversos graves, que podem ser ocasionados por esses fármacos ou em reversão da sedação depois de um procedimento não doloroso. A administração de butorfanol também irá reverter os efeitos dos receptores μ , porém mantém alguma analgesia, em virtude de seu efeito como agonista do receptor κ , e esta pode ser uma escolha mais razoável para um animal que está com dor (Kukanich e Wiese, 2017).

3.4. MIDAZOLAM

O midazolam é um fármaco pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos, altamente hidrossolúvel em pH inferior a 4,0, em virtude de um anel diazepínico aberto. Em pH fisiológico (7,4), ocorre fechamento do anel diazepínico, tornando o fármaco lipossolúvel e capaz de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica, ocasionando seus efeitos centrais (Ko et al., 2006).

O midazolam é usado em uma ampla variedade de espécies veterinárias, incluindo os felinos. Dentre as vias de administração desse fármaco a via intravenosa é frequente, contudo, é rapidamente absorvido após administração por via intramuscular, de modo que, essa via é usada por conveniência em animais que não cooperam ou que não apresentam acesso venoso patente (Rankin, 2017).

Esta classe farmacológica atua potencializando a atividade do neurotransmissor GABA (ácido gama amino butírico) sobre o receptor GABA_A, produzindo sedação e relaxamento muscular central (Nordt e Clark, 1997), sem no entanto, diminuir a função cardiovascular quando administrada em cães e gatos (Ilkiw et al., 1996; Seddighi et al., 2011; Robinson e Borer-Weir, 2015). Segundo Massone (2008), os benzodiazepínicos possuem ação ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante, relaxante muscular e ainda proporcionam mínimas

alterações no sistema cardiovascular, fato que os tornam amplamente empregados, sobretudo como coadjuvantes da indução anestésica. Todavia, podem causar leve depressão respiratória, principalmente quando associados a outros fármacos, como os agonistas α_2 adrenérgicos (Rankin, 2017). É observada apnéia transitória quando este agente é administrado pela via intravenosa em cães e gatos (Fantoni e Cortopassi, 2009).

Em humanos, este fármaco é empregado como sedativo pré-anestésico, agente de indução, como parte de uma técnica balanceada para manutenção da anestesia e como sedativo no pós-operatório ou em terapia intensiva (Dundee et al., 1984). No entanto, quando os benzodiazepínicos são empregados de forma isolada em pequenos animais, pode ocorrer disforia e excitação em cães, e em gatos, pode ocorrer excitação, irritabilidade, comportamento anormal, resistência à restrição e tentativas de fuga (Biermann et al., 2012; Bradbury, 2011; Tranquilli et al., 1990). Segundo Ilkiw e colaboradores (1996), o uso isolado do midazolam em gatos produz acadisia, levando a uma difícil aproximação e manipulação, limitando o seu emprego como medicação pré-anestésica isolada nesta espécie. Todavia, em pacientes geriátricos ou muito debilitados, os benzodiazepínicos podem produzir um grau de sedação leve a moderado, com menor risco de excitação (Robertson et al., 2018).

Os benzodiazepínicos na medicina veterinária são frequentemente administrados para reduzir os efeitos excitatórios centrais da cetamina (Ilkiw et al., 1996b; Ilkiw, 1998). Além disso, têm sido amplamente empregados como co-indutores durante a indução anestésica dos animais, afim de reduzir a dose de outros anestésicos injetáveis como o propofol e potencializar o relaxamento muscular, ocasionando uma indução anestésica mais suave (Sánchez et al., 2013; Bednarski et al., 2011; Loescher e Frey, 1981). É relatado a redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos agentes anestésicos inalatórios quando o midazolam é utilizado no protocolo anestésico (Hall et al., 1988; Seddighi et al., 2011)

O midazolam possui curta duração de ação e meia-vida de eliminação rápida em humanos (Reves et al., 1985). As principais vantagens desse fármaco em relação aos demais benzodiazepínicos são sua meia vida curta, hidrossolubilidade, e maior potência hipnótica, o que o torna mais utilizável na anestesia (Fantoni e Cortopassi, 2009).

O antagonista dos benzodiazepínicos tem afinidade pelo receptor GABA_A, porém nenhuma ou pouca atividade intrínseca, bloqueando os efeitos agonistas. O único antagonista disponível no mercado mundial é o flumazenil (Rankin, 2017). O flumazenil, após administração intravenosa, reverte o efeito sedativo dos benzodiazepínicos em 2 a 4 min, com período de ação de 30 minutos até 2 horas (Anderson, 1988).

3.5. PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO EM FELINOS

Dentre as espécies domésticas, os gatos podem ser animais difíceis de manusear para procedimentos de diagnóstico na prática veterinária e, portanto, é necessária sedação para realizar procedimentos diagnósticos comuns, como ecocardiografia ou coleta de sangue (Moffat 2008). Para produzir resultados diagnósticos úteis, as combinações farmacológicas utilizadas para facilitar a coleta de sangue e a realização da ecocardiografia, devem ter efeitos cardiovasculares e hematológicos mínimos. Muitas combinações de fármacos sedativos foram empregadas e descritas para sedação de felinos. Dentre as combinações populares de fármacos, das quais incluem o midazolam, cetamina, opioides e agonista alfa-2, a dexmedetomidina é o agonista alfa-2 adrenérgico mais recentemente licenciado para administração em gatos (Biermann et al., 2012).

Os agonistas dos receptores alfa2-adrenérgicos são frequentemente usados como fármacos sedativos e analgésicos pré-anestésicos em diversas espécies veterinárias, especialmente em felinos (Selmi et al., 2003; Mendes et al., 2003; Julião e Abimussi, 2019). Quando esses agentes são administrados em combinação com opioides ou agentes dissociativos, os efeitos sedativos e analgésicos dos agonistas α 2-adrenérgicos podem ser potencializados (Muir, 1998; Ko et al., 2000). Selmi e colaboradores (2003) relataram que a administração da dexmedetomidina com butorfanol ou cetamina resultou em maior efeito sedativo, maior relaxamento muscular e maiores escores de resposta auditiva, em comparação com a administração isolada de dexmedetomidina. Nesse mesmo estudo, a duração do decúbito lateral foi semelhante para todos os tratamentos. No entanto, o tempo para decúbito esternal foi significativamente maior quando os gatos receberam dexmedetomidina-cetamina do que quando os gatos receberam dexmedetomidina isoladamente ou dexmedetomidina-butorfanol, evidenciando um maior tempo de recuperação anestésica dos pacientes quando a cetamina é associada ao protocolo.

A dexmedetomidina também possui efeito miorrelaxante relatado na literatura (Scrollavezza et al., 2009). Um estudo comparativo da associação de alfaxalona e butorfanol comparado a dexmedetomidina e butorfanol em felinos observaram que os gatos que receberam a associação dexmedetomidina e butorfanol obtiveram escores de relaxamento muscular maiores em comparação com os animais que receberam alfaxalona e butorfanol, evidenciando o potencial de relaxamento muscular provocados pelos alfa-2-agonistas (Reader et al., 2019).

Em geral, os parâmetros de hemogasometria são mantidos normais quando são utilizados agonistas dos receptores α 2-adrenérgicos isoladamente (Klide et al., 1975; Bloor et al., 1989). Quando administrados em associação com outros sedativos, opioides ou anestésicos,

os valores dos gases sanguíneos podem ser variáveis, porém frequentemente indicam insuficiência respiratória (redução PaO₂ e aumento de PaCO₂) (Rankin, 2017).

A associação de fenotiazinas e agonistas alfa-2 adrenérgicos aos analgésicos opioides vêm sendo utilizada há muitos anos na medicina veterinária (Dyson et al., 1992; Hall et al., 2001). Essas associações resultam em sinergismo, permitindo a utilização de doses mais baixas de cada fármaco, e conseqüentemente é observado aumento da analgesia e da sedação em comparação ao uso de cada agente isoladamente (Hall et al., 2001). Em estudo que avaliou o grau de sedação proporcionado pela administração da metadona isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina em gatos, Monteiro e colaboradores (2008) concluíram que o uso da metadona isoladamente ou associada à acepromazina, resulta em grau de sedação insatisfatório, enquanto a xilazina associada ou não à metadona resulta em sedação moderada à intensa.

Em comparação a outros opióides, a metadona quando administrada, mesmo no pré-operatório de gatas submetidas à ovariectomia, proporcionou maior analgesia pós-operatória comparada à buprenorfina, mensurada como menor necessidade de resgates analgésicos (Shah et al., 2019).

3.6. ECODOPPLERCARDIOGRAFIA

A ecodopplercardiografia é uma ferramenta de diagnóstico, não invasiva, realizada, normalmente, através da utilização de ultrassom transtorácico. É importante para avaliar as características estruturais e funcionais do sistema cardiovascular em animais, permitindo assim o diagnóstico de diversas patologias cardíacas bem como seu prognóstico (Amory e Lekeux, 1991).

Este exame de imagem 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).

Na clínica cardiológica de felinos, esse exame é um importante método auxiliar que contribui para o diagnóstico de doenças cardíacas. E devido às 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). Entretanto, a espécie felina possui algumas particularidades que pode muitas vezes prejudicar esse exame, como por exemplo, a alta frequência cardíaca, o ruído do ronrono e pelas variações anatômicas de posicionamento cardíaco inerente à espécie (Pipers e Hamlin, 1980). O temperamento mais arisco dos gatos dificulta muitas vezes a realização de exames cardiológicos como a ecodopplercardiografia, pois eles dificilmente permitem a contenção física para o posicionamento correto durante a realização do exame. No entanto, muitas vezes esses animais tem que ser contidos farmacologicamente com uso de protocolos sedativos (Conrado et al., 2017).

Embora para a realização do exame a sedação não seja ideal, pode-se utilizá-la para promover relaxamento no paciente e evitar o estresse. Deve-se considerar que a sedação pode provocar diversas alterações na avaliação ecocardiográfica, como redução na frequência cardíaca dos animais, o que altera as dimensões das câmaras cardíacas por modificar o enchimento ventricular, bem como pode reduzir a fração regurgitante no modo Doppler em cores (Conrado et al., 2017).

Existem relatos ecocardiográficos descritos em felinos após a administração de agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, sendo observado alterações de alguns parâmetros ecocardiográficos, como a redução do débito e índice cardíaco (Carvalho et al., 2019; Lamont et al., 2001) e índices de aumento do átrio e ventrículo esquerdos (Johard et al., 2018).

Nelson e Couto (2010), relatam o uso da acepromazina (0,1 mg/kg IM) seguida, após 15 minutos, de cetamina (2 mg/kg IV) podendo ser utilizada em gatos submetidos a exames ecocardiográficos, embora esta associação possa aumentar a frequência cardíaca de forma indesejável. Outra combinação eficaz para esse tipo de sedação que os autores citam é o emprego de baixas doses de hidromorfina associada ao midazolam.

3.6.1. ECOCARDIOGRAFIA EM MODO M OU MOVIMENTO

A ecografia em modo M foi o modo de ultrassom cardíaco descrito primariamente e relatado pela primeira vez em 1977 como ferramenta clinicamente útil na Medicina Veterinária (Pipers Hamlin, 1977). 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, padrão de movimento e suas características anatômicas (Nelson e Couto, 2010). Como resultado, a imagem no modo M apresenta a profundidade cardíaca no eixo Y e o tempo no eixo X (Bonagura et al., 1985 ; Boon, 2016). O modo M em gatos, uma vez que esta espécie possui frequência cardíaca mais elevada, requer maior velocidade de varredura para espaçar os eventos de diástole e sístole (Boon, 2011).

O estudo da ecocardiografia em modo M é relevante para a quantificação do tamanho das câmaras cardíacas, dimensão dos grandes vasos, movimentação das válvulas, espessura e movimentação das paredes (Nelson e Couto, 2010). Entretanto, as imagens unidimensionais não são as melhores para se avaliar o volume da cavidade cardíaca e a fração de ejeção. Para isto, 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 (F.Enc) 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 F.Enc é de 35 a 65% (Axler et al., 2003; Nelson e Couto, 2010).

Bonagura e Pipers (1983) e Lombard (1984), utilizando-se do modo M, correlacionaram o diâmetro do átrio esquerdo (AE) ao peso corporal e à superfície de área corporea e derivaram uma medida de AE independente do peso corporal, a chamada relação átrio esquerdo/aorta (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). Na maioria dos felinos essa relação é em torno de 0,95 a 1,65 (Jacobs e Knight, 1985; Boon, 2011).

3.6.2. ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL OU 2-D

A ecocardiografia bidimensional, também conhecida como ecografia em tempo real, permite a avaliação de forma mais compreensiva da anatomia cardíaca e sua relação espacial (Gowda et al., 2004). Proporciona uma visão mais anatômica do coração e permite o estudo acurado da morfologia cardíaca, sendo de extrema utilidade quando se trata de anomalias congênitas. Torna-se também útil na diferenciação entre trombos e massas intracardíacas e na análise de regiões de difícil acesso com o ecocardiograma unidimensional (Meurs, 2001).

Este modo permite uma avaliação completa da espessura, tamanho e orientação das câmaras cardíacas. Todas as valvas e grandes vasos também podem ser examinados. 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 (Nelson e Couto, 2010).

O tamanho do AE é avaliado mais eficientemente com o modo 2D, mais do que com o modo M. Em gatos, a dimensão do AE é normalmente menor que 15 mm; diâmetro maior que 19 mm pode indicar um grande risco de tromboembolismo (Boon, 2011).

O movimento das valvas também é avaliado pelo método bidimensional e corresponde aos chamados pontos E e A. A onda E representa a velocidade de enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo e a onda A representa a velocidade de enchimento ventricular durante a contração atrial (Soares et al., 2005). Em frequências cardíacas altas esses pontos podem se sobrepor, dificultando a análise (Nelson e Couto, 2010).

3.6.3. MODO DOPPLER

A ecodopplercardiografia foi inicialmente aplicada para determinar a velocidade, a direção e as características do fluxo cardíaco e dos grandes vasos (Zdravković et al., 2006). O recurso Doppler realiza a mensuração da velocidade do fluxo através da determinação na mudança de frequência de um feixe ultrassônico após a sua reflexão em elementos celulares sanguíneos em movimento. Com este recurso é possível determinar a direção de jatos regurgitantes, obstruções ao fluxo ou shunts, e ainda jatos turbulentos, permitindo a avaliação quantitativa da hemodinâmica e de índices de desempenho cardíaco (Anavekar e Oh, 2009). Dessa forma, esse modo 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, como débito cardíaco (Rodrigues et al., 2015).

A ecografia Doppler pode ser feita no modo de onda contínua e de Doppler pulsátil. O Doppler de onda contínua refere-se à transmissão frequente do eco, por exemplo, o envio e o retorno dos ecos emitidos pelo movimento das hemácias são contínuos. Para isso o transdutor utilizado possui dois cristais, sendo um para enviar os sinais e o outro para receber o ultrassom que foi refletido (Boon, 2011). A principal vantagem do Doppler de onda contínua está em sua capacidade de quantificar a alta velocidade de fluxos anormais, por outro lado, não é possível determinar o ponto exato da alteração (Anavekar e Oh, 2009).

No modo Doppler de onda pulsada, um único cristal de ultrassom envia e recebe os feixes de som, alternadamente em forma de pulsos (Boon, 2011). Isto permite medir uma região específica dentro de um campo de imagem, possibilitando a medida de velocidade do fluxo

sanguíneo em uma região específica do coração. Porém, se a velocidade ultrapassar o limite de detecção do aparelho (limite de Nyquist), uma imagem com barras verticais aparecerá na tela, o que é conhecido como sinal de ambiguidade ou *aliasing* (Szatmári et al., 2001). Porém, as velocidades mais altas podem ser gravadas sem *aliasing* usando o Doppler de onda contínua (Anavekar e Oh, 2009).

Sendo assim, o Doppler pulsado permite estudar uma região pequena e específica, possibilita a aferição das velocidades e pressão dos fluxos (Conrado et al., 2017), tornando-se útil na identificação e quantificação de regurgitações valvares, na análise da função diastólica dos ventrículos e na identificação dos shunts presentes em comunicações interatriais, interventriculares e interarteriais (Abduch, 2004).

A imagem de fluxo em cores é baseada em princípios do Doppler de onda pulsada, exibindo o fluxo de sangue intracavitário usando um mapa de cores de acordo com a velocidade, direção e extensão da turbulência. O fluxo de sangue direcionado para o transdutor tem uma frequência positiva e é codificado por cores em tons de vermelho, já o fluxo de sangue direcionado para longe do transdutor tem desvio de frequência negativa e é codificado por cores em tons de azul (Conrado et al., 2017). A variância é mostrada em verde e indica turbulência, ou seja, velocidades e direções múltiplas de fluxo sanguíneo. Cor acentuada indica fluxo sanguíneo mais rápido e cor escura indica fluxo sanguíneo mais lento (Meurs, 2001). A imagem de fluxo em cores tem um papel na quantificação do grau de insuficiência valvar ou cardíaca, assim como a quantificação de outras informações (Boon, 2011).

Atualmente, a maioria das avaliações hemodinâmicas intracardíacas necessárias para o manejo clínico de pacientes cardiopatas são realizados de forma não invasiva pela ecografia bidimensional e modo Doppler (Amory et al., 1992).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. ANIMAIS

O n amostral foi calculado com base nos resultados do trabalho de Ansah et al. (1998) que comparou diferentes doses de Dexmedetomidina e Medetomidina para sedação de felinos. Foi utilizado um delta de 22% da média utilizando a frequência cardíaca como a variável mais instável. O n amostral foi definido baseado no trabalho de Ansah (1998), no qual o mesmo comparou diferentes doses de dexmedetomidina e medetomidina. Sendo que $CV = S \cdot media^{-1} \times 100$. Utilizando S de 38 e média de 154. $\Delta = t_{\alpha, gl} \cdot s / \sqrt{n}$. O valor de Δ é calculado com 22% da média da FC (SAMPAIO, 2015), logo 33,88. Substituindo na fórmula, temos: $33,88 = 2,571 \cdot 38 \cdot \sqrt{n}^{-1}$. Resultando em 8,31 ou seja, 9 repetições por tratamento.

Foram utilizados 18 animais da espécie felina, saudáveis, machos, sem raça definida, com idades entre um e cinco anos, com peso médio de $4,06 \pm 0,48$ kg. Os animais foram considerados saudáveis e selecionados para o estudo por apresentarem resultados dentro dos valores de normalidade para a espécie felina em exame clínico, exame laboratorial (hemograma, bioquímica sérica função renal) e exame ecocardiográfico (realizado uma semana antes do estudo, e caso dentro da normalidade, foi considerado como medidas basais). As amostras de sangue foram processadas no Laboratório de Patologia clínica do Departamento de Clínica e Cirurgia veterinária da EV-UFMG.

A divisão dos grupos ocorreu de forma aleatória, por meio de sorteio, sendo alocados 9 animais em cada grupo.

O trabalho experimental foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo nº: 383/2017).

4.2. PREPARAÇÃO DOS ANIMAIS

A etapa experimental foi realizada no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da UFMG.

Foi preconizado jejum alimentar de 12 horas e jejum hídrico de 2 horas no dia da realização da preparação dos animais e sedação.

Após contenção com auxílio de um pano, a anestesia geral foi induzida com isoflurano diluído em oxigênio 100%, com auxílio de máscara acoplada à circuito sem reinalação parcial de gases. O plano anestésico foi mantido superficial, através da observação de parâmetros clínicos, como manutenção de reflexos protetores e estabilidade cardiorrespiratória. Um cateter 22G¹ foi assepticamente introduzido na artéria metatarsiana para mensuração da pressão arterial invasiva e coleta de 0,5 mL de sangue em seringa com heparina sódica para realização da hemogasometria (pH, HCO₃⁻ (std), déficit de bases BE(ecf), PaCO₂, SaO₂ PaO₂, sódio, potássio, cloro, glicose, Hb, Ht e Lactato). O cateter arterial foi preenchido com solução salina heparinizada (NaCl 0,9% com 5UI/mL de heparina sódica) para evitar que coagulasse até a realização do protocolo experimental. Após implantação do cateter arterial, o fornecimento do anestésico inalatório era interrompido, e os animais foram alojados em gaiolas metálicas individuais 90x90x40 cm, em sala arejada, com temperatura média de 25°C, até que se recuperassem da anestesia inalatória. Foi respeitado um tempo mínimo de 60 minutos entre a recuperação dos animais e a administração dos fármacos a serem testados.

¹ BD Insyte® - Catéter periférico - New Jersey, EUA.

Após a administração dos protocolos de sedação e a latência (animal apresentasse sedação clínica evidente), o animal foi posicionado na mesa de ecocardiografia em decúbito lateral esquerdo e foram colados adesivos de eletrodo descartáveis para ECG nos coxins de ambos os membros torácicos e membro pélvico esquerdo para avaliação do traçado eletrocardiográfico e obtenção da frequência cardíaca. O cateter arterial foi conectado a transdutor de pressão² posicionados na altura do coração para a obtenção das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD). O sensor do oxímetro foi posicionado em um dígito de um dos membros pélvicos para monitoração da saturação periférica de oxigênio (SpO₂). Todos conectados ao monitor multiparamétrico³. A temperatura retal foi aferida com auxílio de termômetro digital clínico.

Após tricotomia com máquina na região paraesternal esquerda e direita, as avaliações ecocardiográficas foram realizadas por um examinador experiente utilizando-se o equipamento⁴ com transdutor de varredura setorial eletrônica (11,0-3,0MHz) e com acompanhamento eletrocardiográfico no monitor do equipamento. O exame ecocardiográfico foi realizado pelo modo bidimensional, modo M, doppler pulsado (PW), contínuo (CW), por mapeamento de fluxo em cores (CFM) e Doppler tecidual, conforme recomendações da Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine (Thomas et al., 1993) com modificações sugeridas por Boon (2011).

As avaliações da qualidade de sedação, relaxamento muscular e postura foram realizadas por um avaliador que desconhecia o tratamento utilizado, atribuindo-se escores para qualidade da sedação, grau de relaxamento muscular, escores de postura, conforme descrito na Tabela 1.

4.3. PARÂMETROS AVALIADOS

- Frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco

A frequência cardíaca, em bat/min, e o ritmo cardíaco foram avaliados através do monitor multiparamétrico com o registro da derivação unipolar DII de Eithoven, com os eletrodos do tipo adesivo posicionados nos coxins das patas.

- Frequência respiratória (*f*)

A frequência respiratória, em resp/min, foi obtida através da observação da movimentação do gradil costal aferido durante um minuto.

² TruWave™ Disposable Pressure Transducer, Edwards Critical Care Division, USA.

³ LiteWindow Lw8, Digicare Biomedical, Florida, USA

⁴ Esaote Alpha, Florence, Itália

- Saturação periférica de oxigênio (SpO₂)

A saturação periférica de oxigênio, em %, foi obtida através do oxímetro de pulso do monitor multiparamétrico, com sensor posicionado em um dígito de um dos membros pélvicos.

- Temperatura corpórea (T°C)

A temperatura corpórea, em °C, foi obtida com o uso de termômetro digital posicionado no reto durante as medidas intermitentes.

- Pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD)

As pressões arteriais sistólica, média e diastólica, em mmHg, foram obtidas pelo monitor multiparamétrico, sendo cateterizada a artéria metatarsiana.

- Hemogasometria e lactato arterial

Os valores de hemogasometria arterial (pH, PO₂, PCO₂, HCO₃⁻(std), déficit de bases BE(ecf), SaO₂, Na⁺, K⁺, Cl⁻, lactato e concentração de hemoglobina foram mensurados a partir de amostras de sangue arterial (0,5 mL por amostra), coletadas da artéria metatarsiana através de seringa com heparina sódica e analisadas imediatamente após a coleta em aparelho de hemogasometria de bancada⁵.

- Avaliação ecocardiográfica

A avaliação ecocardiografia foi realizada por um examinador experiente utilizando-se o equipamento de ecodopplercardiografia⁵ com transdutor de varredura setorial eletrônica (11,0-3,0MHz) e com acompanhamento eletrocardiográfico no monitor do equipamento para obtenção da frequência cardíaca (FC). No modo bidimensional foi mensurado o diâmetro da aorta (Ao.) no corte transversal paraesternal direito ao nível da base cardíaca (Hansson et al., 2002). No mesmo corte (modo M), ao nível das cordoalhas tendíneas, foram mensurados os diâmetros internos do ventrículo esquerdo diastólico final (DIVED) e sistólico final (DIVES), e utilizados para cálculo da fração de encurtamento (FS%), pela fórmula $FS\% = [(DIVED - DIVES)/DIVED] \times 100$ (LOMBARD, 1984) e da fração de ejeção no modo M (FE%). Os volumes sistólico e diastólico final (VSF e VDF, em mL) foram calculados, pelo método de Teichholz, pelas fórmulas $VSF = [7/(2,4+DIVES)].(DIVES^3)$ e $VDF = [7/(2,4+DIVED)].(DIVED^3)$, sendo o DIVED e DIVES em cm. Após foram calculados o volume de ejeção (Vol Ej, em mL) e débito cardíaco (DC, em L/min) pelas fórmulas $Vol\ Ej = VDF - VSF$ e $DC = Vol\ Ej.FC$. Também foram avaliadas a fração de ejeção pelo método Simpson (F. Ej. Simp), espessura do septo interventricular na diástole (SIVd) e na sístole (SIVs), a parede posterior do ventrículo esquerdo da diástole (PPVED) e na sístole (PPVES).

⁵ ABL 800 Basic - Radiometer, Bronshoj, Dinamarca.

No corte apical quatro câmaras foi adquirido o fluxo transmitral e transtricúspide e mensurados os picos de velocidade máxima da onda E (enchimento ventricular precoce), da onda A (enchimento ventricular tardio) e calculada a relação onda E/A. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi obtido no corte apical cinco câmaras por meio de um fluxo intermediário entre o influxo mitral e o fluxo aórtico (SCHOBER et al., 2010). O Doppler tecidual pulsado foi utilizado para adquirir as ondas de velocidades derivadas da movimentação miocárdica, sendo Em (enchimento ventricular rápido) e Am (enchimento ventricular tardio) obtidas pelo corte apical quatro câmaras, com o volume de amostra posicionando na parede livre do ventrículo esquerdo próximo ao anel mitral (parietal). As relações entre a onda E do fluxo transmitral e o pico de velocidade tecidual Em parietal (E/Em) e Em/Am parietal foram calculadas (SCHOBER et al., 2010). Também foram avaliados o pico de fluxo da artéria pulmonar (P. flx) e o doppler tecidual direito (DT-d) e esquerdo (DT-e).

- Tempo de latência

O tempo de latência, em minutos, foi estabelecido como tempo da administração dos fármacos até se observar sedação visível ou após 10 minutos da administração dos fármacos.

- Tempo de duração da sedação

O tempo de duração de sedação, em minutos, foi estabelecido como do início da latência até o início de movimentação espontânea dos animais (considerado o levantar de cabeça e movimentação dos membros).

- Tempo de recuperação total

O tempo para recuperação total, em minutos, foi definido como tempo entre o término da sedação (considerado o levantar de cabeça e movimentação dos membros) até ocorrer movimentação espontânea dos animais e deambulação.

- Avaliação de sedação, relaxamento muscular e nocicepção

A avaliação da sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular foi realizada por um avaliador que desconhecia o tratamento empregado de acordo com a Tabela 1 (adaptada de Ansah et al., 1998).

Tabela1: Análise descritiva simples de sedação, relaxamento muscular e analgesia empregada em felinos.

Avaliação Sedação	Escore
Postura e estabilidade	0-6
Decúbito lateral, incapaz de levantar-se. Aparenta sono e não é fácil de despertar através de pequena manipulação.	6

Decúbito lateral, incapaz de levantar-se. Parece acordado ou se dormindo pode ser facilmente acordado através de pequena manipulação. Ocasionalmente faz pequenos movimentos corporais, porém não é capaz de manter a cabeça levantada.	5
Decúbito lateral ou esternal, porém ocasionalmente levanta, ou após manipulação. Parece cansado, pode caminhar, mas não quer. Permanece atáxico ou moderadamente atáxico.	4
É capaz de levantar ou caminhar + que 5 metros com moderada ou leve ataxia.	3
Caminha com leve ou nenhuma ataxia, consegue correr.	2
Caminha e corre quase normalmente, sem sinais de ataxia, leve sinais de fraqueza.	1
Caminha e corre normalmente.	0
Resistência para ser colocado em decúbito lateral	0 - 3
Sem resistência	3
Pouca resistência	2
Moderada resistência	1
Forte resistência	0
Resistência a esticar os membros posteriores SEM pinçamento	0 - 3
Sem resistência	3
Pouca resistência	2
Moderada resistência	1
Forte resistência	0
Resistência para esticar o joelho	0 - 2
Sem resistência	2
Pouca resistência	1
Forte resistência	0
Reação ao som de palmas	0 - 3
Sem reação	3
Pouca reação	2
Moderada reação	1
Forte reação	0
Grau de relaxamento mandibular/ resistência da mandíbula/ habilidade de abrir a boca	0 - 2
Não ha resistência	2
É possível, mas com dificuldade	1
Forte resistência- impossível	0
Total da sedação	0-19
Resposta nociceptiva	Score
Pinçamento interdigital	0-5
Pouca intensidade de pinçamento e já existe resposta de retirada	0
Muita intensidade de pinçamento (travar a pinça) e existe resposta de retirada	3
Nenhuma resposta de retirada mesmo com muita intensidade de pinçamento (travar a pinça)	5
Pinçamento na cauda	0-5
Pouca intensidade de pinçamento e já existe resposta de retirada	0
Muita intensidade de pinçamento (travar a pinça) e existe resposta de retirada	3
Nenhuma resposta de retirada mesmo com muita intensidade de pinçamento (travar a pinça)	5
Pinçamento de pele	0-5

Pouca intensidade de pinçamento e já existe resposta de retirada	0
Muita intensidade de pinçamento (travar a pinça) e existe resposta de retirada	3
Nenhuma resposta de retirada mesmo com muita intensidade de pinçamento (Travar a pinça)	5
Total da avaliação nociceptiva:	0-15
Relaxamento muscular	Score
Muito bem relaxado	2
Moderadamente bem relaxado	1
Não relaxado-normal	0

* modificada de Ansah et al., 1998

4.4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

A avaliação ecocardiográfica basal foi realizada uma semana antes da etapa experimental.

Ao término da preparação dos animais, foi aguardado 60 minutos até o início do protocolo experimental. Após aclimatação no local da avaliação ecocardiográfica, foram coletadas as variáveis basais (BL): parâmetros cardiorrespiratórios (FC, *f*, PAS, PAM, PAD, SpO₂), T°C, hemogasometria arterial e escores de sedação, relaxamento muscular e nocicepção. Após, foi administrado, de forma aleatória através de sorteio, os seguintes protocolos de sedação pela via intramuscular em uma única seringa: dexmedetomidina⁶ (5ug/kg), metadona⁷ (0,3 mg/kg) e midazolam⁸ (0,3 mg/kg) (DMTM, n=8) ou dexmedetomidina⁷ (7,5ug/kg) e metadona⁹ (0,3mg/kg) (DMT, n=8).

Cinco minutos após a latência dos fármacos (tempo entre a administração e apresentação de sedação clínica evidente ou 10 minutos após a administração dos fármacos), foram avaliados novamente pelo mesmo avaliador os parâmetros cardiorrespiratórios e T°C (T5), e a cada 5 minutos até completar 10 minutos após a latência (T5 e T10, respectivamente). Os escores de sedação, relaxamento muscular e nocicepção foram realizados novamente com 5 minutos após tempo de latência dos fármacos. A hemogasometria arterial foi repetida em T10 (10 minutos após a latência) e a avaliação ecocardiográfica foi realizada em T15 (15 minutos da latência) (Figura 1).

⁶ Dexdomitor®, Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda, São Paulo, Brasil

⁷ Mytedom®, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil

⁸ Dormire®, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil

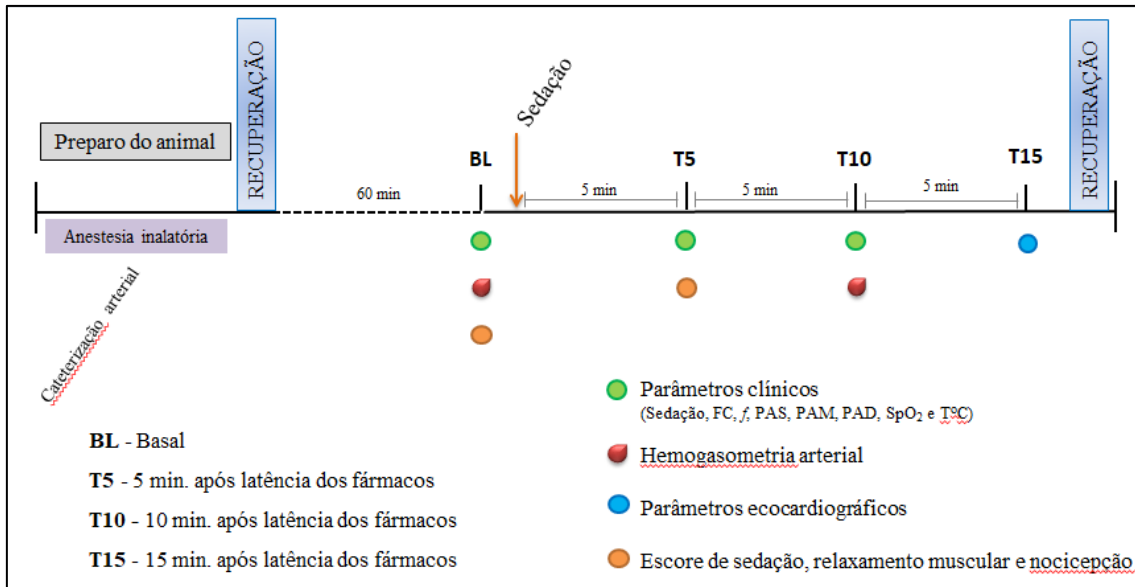


Figura 1: Linha do tempo do protocolo experimental

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliação do efeito de protocolo anestésico, tempo e a interação entre esses fatores sobre as variáveis estudadas, foi ajustado modelo misto considerando o protocolo e o tempo como efeitos fixos e animais como efeito aleatório afim de contabilizar as medidas repetidas de um mesmo indivíduo. As médias dos grupos foram comparadas por meio do teste de Tukey. Para avaliação das variáveis que não assumiam os pressupostos da análise de variância, como os escores de sedação, analgesia e relaxamento muscular, assim como para tempo de recuperação, foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparação dos tempos e o teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos. As análises foram realizadas por meio do software R 3.6.1 (R Core Team, 2020). Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando $p \leq 0,05$. Para a comparação entre os métodos de obtenção dos volumes de ejeção (volume sistólico) e débito cardíaco foi utilizada a correlação de Spearman pelo programa computacional Graph Pad Prism® para Mac OSX Versão 8.2.1.

5. RESULTADOS

Não houve diferença entre os protocolos em relação ao tempo de latência e ao tempo de sedação dos animais. O tempo de recuperação total foi estatisticamente maior nos animais do grupo que receberam midazolam (DMTM) comparado ao grupo DMT. A média e desvio padrão dos tempos (em minutos) da latência, sedação e recuperação estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores do tempo de latência, tempo de sedação e tempo de recuperação total em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.

	DMT	DMTM
Tempo de Latência (minutos)	7,29 ± 3,18	7,55 ± 1,02
Tempo de Sedação (minutos)	29,66 ± 8,98	36,78 ± 9,43
Tempo de Recuperação Total (minutos)	2,55 ± 4,42A	5,55 ± 3,97B

Valores apresentados como média ± desvio padrão

A,B: Letras maiúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa entre os grupos (p<0,05)

Os parâmetros clínicos avaliados (FC, PAS, PAD, PAM, SpO₂, *f* e TR) não se diferiram entre os protocolos estudados, em nenhum dos momentos avaliados (BL, T5 e T10). A frequência cardíaca reduziu significativamente nos momentos T5 e T10 quando comparada ao basal em ambos os grupos, com redução máxima de 46% e 53% em T10 para DMT e DMTM, respectivamente, porém sem diferença entre os momentos T5 e T10. Não houve aumento estatisticamente significativo das pressões arteriais sistólica, diastólica e média após a administração dos protocolos sedativos, em ambos os grupos (Tabela 3, Figura 2). Houve uma redução na saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio somente no grupo DMT no momento T5 quando comparado ao basal. A frequência respiratória diminuiu significativamente no grupo DMTM em T5 e T10 em comparação aos valores basais. Não houve diferença significativa na temperatura corporal dos animais em ambos os grupos, nos momentos avaliados (Tabela 3, Figura 3).

Tabela 3: Valores de frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica, diastólica média (PAS, PAD e PAM, respectivamente), saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂), frequência respiratória (*f*) e temperatura retal (TR) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina(7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.

		Momentos		
Parâmetros		Basal (BL)	T5	T10
FC (bat/min)	DMT	183 ± 16a (n=9)	104 ± 28b (n=9)	99 ± 29b (n=7)
	DMTM	190 ± 23a (n=9)	97 ± 11b (n=9)	90 ± 12b (n=9)
PAS (mmHg)	DMT	136,7 ± 34,0 (n=9)	146,2 ± 22,6 (n=9)	140,8 ± 22,7 (n=7)
	DMTM	143,9 ± 36,5 (n=9)	157,6 ± 29,0 (n=9)	144,8 ± 22,9 (n=9)

PAD (mmHg)	DMT	93,2 ± 21,3 (n=9)	107,0 ± 23,9 (n=9)	109,0 ± 32,7 (n=7)
	DMTM	112,1 ± 22,5 (n=9)	118,6 ± 18,9 (n=9)	111,7 ± 17,2 (n=9)
PAM (mmHg)	DMT	110,3 ± 25,4 (n=9)	122,3 ± 22,2 (n=9)	121,3 ± 26,4 (n=7)
	DMTM	125,2 ± 27,0 (n=9)	133,5 ± 21,3 (n=9)	125,6 ± 15,8 (n=9)
SpO ₂ (%)	DMT	95 ± 2a (n=8)	91 ± 4b (n=7)	92 ± 4a (n=6)
	DMTM	96 ± 1 (n=6)	93 ± 4 (n=6)	93 ± 3 (n=7)
<i>f</i> (mov/min)	DMT	50 ± 18 (n=9)	42 ± 13 (n=9)	38 ± 9 (n=7)
	DMTM	53 ± 27a (n=9)	34 ± 10b (n=9)	32 ± 5b (n=9)
TR (°C)	DMT	38,3 ± 0,9 (n=9)	38,6 ± 0,5 (n=9)	38,3 ± 0,3 (n=5)
	DMTM	38,5 ± 0,8 (n=9)	38,7 ± 0,9 (n=9)	38,6 ± 1,0 (n=8)

Valores apresentados como média ± desvio padrão

a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste Tukey (p<0,05)

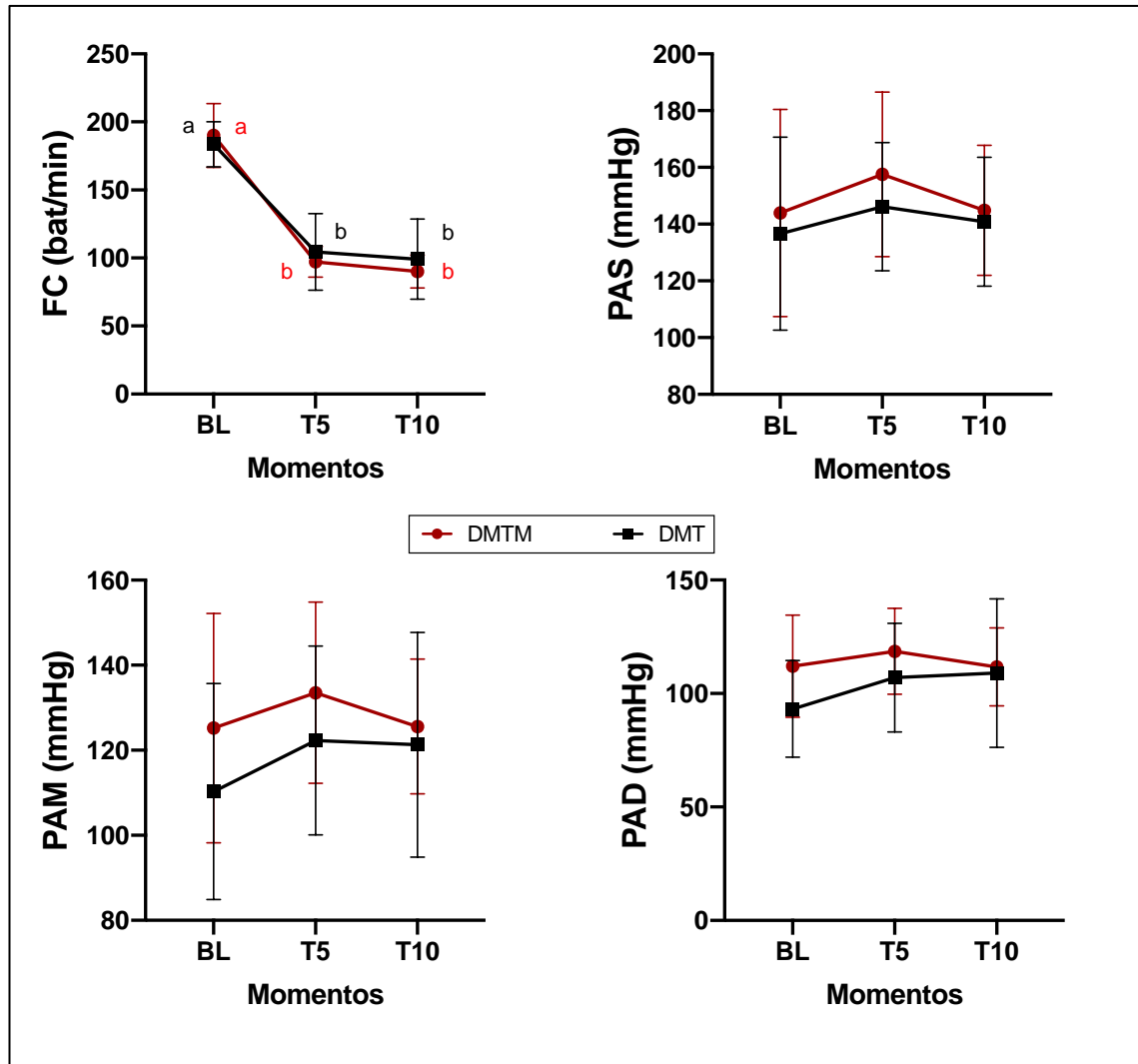


Figura 2: Valores de frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica, diastólica média (PAS, PAD e PAM, respectivamente) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$).

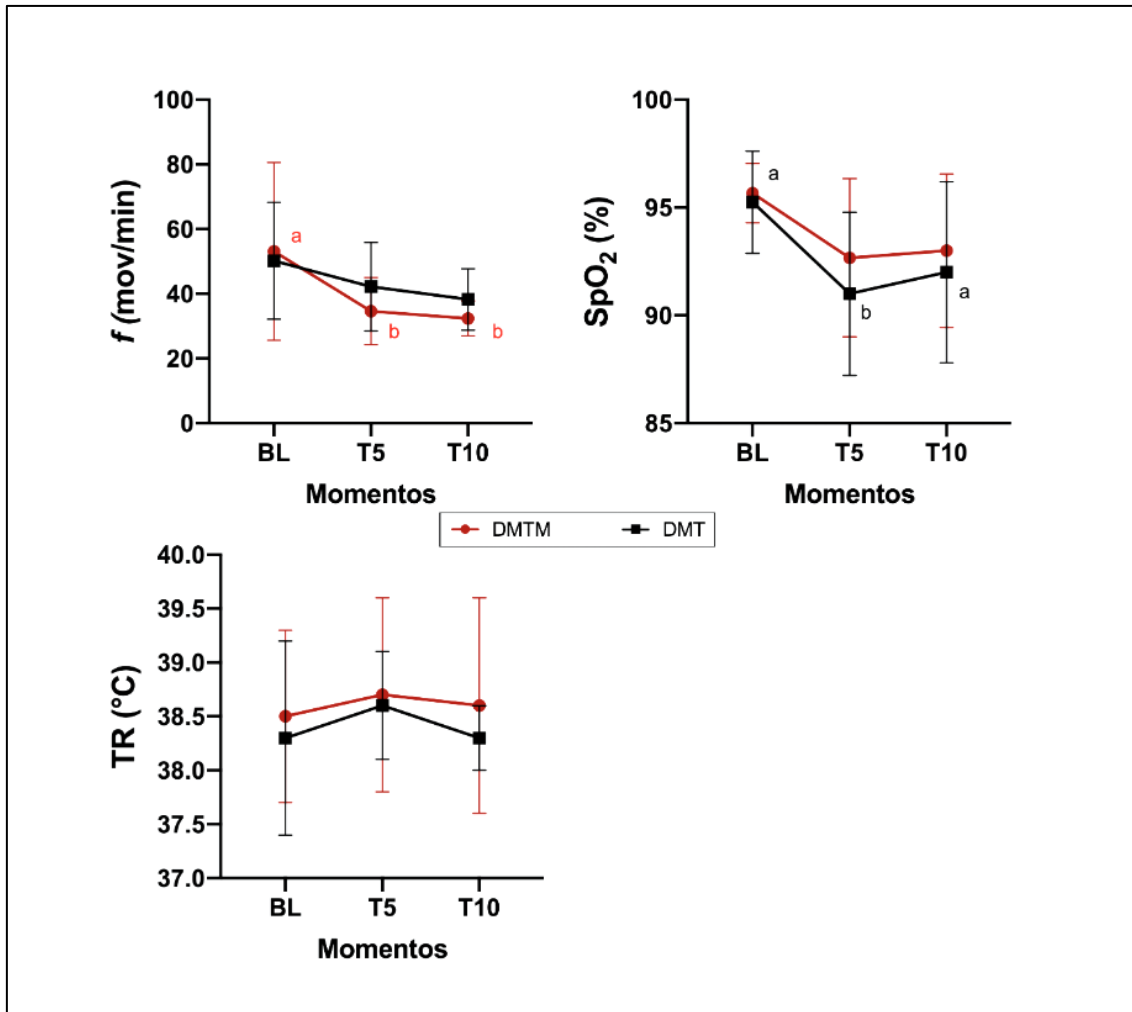


Figura 3: Valores de frequência respiratória (f), saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO_2) e temperatura retal (TR) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$).

Não houve diferença estatística em relação aos tempos, em minutos, para realização do ecocardiograma entre os dois grupos ($14,31 \pm 5,66$ e $11,6 \pm 2,85$ minutos para os grupos DTM e DMTM, respectivamente). Não houve diferença estatística entre os dois protocolos em nenhum dos parâmetros ecocardiográficos avaliados.

A frequência cardíaca no momento T15, obtida pela ecocardiografia, foi estatisticamente menor comparada aos valores basais (redução de 56% e 51%, nos grupos DMT e DMTM, respectivamente). Houve redução significativa da fração de ejeção no modo Simpson (8,5% e 14%, no grupo DMT e DMTM, respectivamente), assim como na fração de ejeção em modo M (21% e 18%, no grupo DMT e DMTM, respectivamente), em ambos os grupos, 15 minutos após a latência farmacológica dos protocolos de sedação. A medida do septo interventricular na sístole (SIVs) diminuiu somente no grupo DMTM. A medida do diâmetro

interno do ventrículo esquerdo na sístole (DIVEs) aumentou significativamente, em média 31%, em ambos os grupos. A fração de encurtamento reduziu, em média, 30% e 28% nos grupos DTM e DMTM, respectivamente. Houve redução de 44% e 51% nos valores da frequência cardíaca dos grupos DTM e DMTM após 15 minutos da latência farmacológica, em comparação aos valores basais. O valor do volume sistólico final (VSF) aumentou significativamente no momento T15, em ambos os grupos. O volume de ejeção se diferiu estatisticamente no grupo DMTM, mostrando uma redução desse parâmetro o momento T15 em comparação aos valores basais. A velocidade do fluxo da artéria pulmonar (P flx) diminuiu significativamente, no momento T15 em ambos os grupos. Observou-se um aumento estatisticamente significativo de 27% no tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) somente no grupo DMT após 15 minutos da latência farmacológica da sedação. No doppler tecidual direito houve aumento estatisticamente significativo de 45% no grupo DMT após 15 minutos da sedação. Houve uma diminuição estatisticamente significativa nas ondas E (Mit E) e A (Mit A) da válvula mitral no grupo DMTM. Os demais parâmetros ecocardiográficos, como SIVd, DIVEd, PPVEd, PPVEs, VDF, Ao, Mit E/A, Tric E/A e DT-e não apresentaram diferença estatística seja em comparação entre os tratamentos, seja em relação ao valor basal. (Tabela 4 e Figuras 4 a 7).

Tabela 4: Valores de frequência cardíaca (FC), diâmetro aórtico (Ao), septo interventricular na diástole (SIVd), diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole (DIVEd), parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (PPVEd), septo interventricular na sístole (SIVs), diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole (DIVEs), parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole (PPVEs), fração de encurtamento (F. Enc), fração de ejeção pelo método Simpson (F. Ej. Simp), volume sistólico final (VSF), volume diastólico final (VDF), volume de ejeção (Vol. Ej.) pelo Simpson e TeichHolz, débito cardíaco (DC) pelo Simpson e TeichHolz, fluxo da artéria pulmonar (P.flx), onda E (Mit E) e onda A (Mit A) na mitral, relação E/A (Mit E/A), onda E (Tric E), onda A (Tric A) na tricúspide, relação E/A (Tric E/A), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), doppler tecidual esquerdo (DT-e) e doppler tecidual direito (DT-d), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.

		Momentos	
		BL	T15
FC (bpm)	DMT	184 ± 17a	103 ± 28b
	DMTM	190 ± 24a	94 ± 11b
Ao (mm)	DMT	7,13 ± 0,60	6,95 ± 0,49
	DMTM	14,25 ± 22,03	7,28 ± 0,46
SIVd (mm)	DMT	4,09 ± 0,40	4,02 ± 0,66
	DMTM	4,24 ± 0,43	4,37 ± 0,82
DIVEd (mm)	DMT	14,49 ± 1,97	14,97 ± 1,58
	DMTM	14,47 ± 1,51	14,82 ± 1,46
PPVEd	DMT	3,98 ± 0,25	3,85 ± 0,54

(mm)	DMTM	4,26 ± 0,52	3,90 ± 0,48
SIVs (mm)	DMT DMTM	6,31 ± 0,43 6,73 ± 0,68a	5,61 ± 0,88 5,87 ± 1,06b
DIVEs (mm)	DMT DMTM	7,54 ± 1,73a 7,22 ± 1,30a	9,90 ± 1,61b 9,44 ± 1,52b
PPVEs (mm)	DMT DMTM	5,98 ± 0,62 6,58 ± 0,75	5,57 ± 0,59 5,98 ± 0,92
F. Enc (%)	DMT DMTM	48,07 ± 7,32a 50,07 ± 8,27a	33,78 ± 6,96b 35,89 ± 8,13b
F. Ej (Simp) (%)	DMT DMTM	70,93 ± 5,08a 76,73 ± 6,61a	65,44 ± 9,89b 66,04 ± 6,27b
VSF (ml)	DMT DMTM	1,09 ± 0,78a 0,93 ± 0,43a	2,13 ± 0,85b 1,86 ± 0,73b
VDF (ml)	DMT DMTM	5,75 ± 2,16 5,66 ± 1,51	6,18 ± 1,73 5,98 ± 1,47
Vol. Ej (Simp) (mL)	DMT DMTM	2,65 ± 0,50 2,54 ± 0,51a	2,48 ± 0,49 2,25 ± 0,50b
Vol. Ej (TeichHolz) (ml)	DMT DMTM	4,66 ± 1,52 4,73 ± 1,48	4,05 ± 1,11 4,12 ± 1,05
DC (TeichHolz) (L/min)	DMT DMTM	0,85 ± 0,27a 0,90 ± 0,31a	0,40 ± 0,11b 0,39 ± 0,11b
DC (Simp) (L/min)	DMT DMTM	0,48 ± 0,09a 0,48 ± 0,13a	0,25 ± 0,08b 0,21 ± 0,03b
P. flx (m/s)	DMT DMTM	0,88 ± 0,18a 0,76 ± 0,15a	0,68 ± 0,19b 0,61 ± 0,07b
Mit E	DMT DMTM	0,62 ± 0,06 0,64 ± 0,08a	0,62 ± 0,09 0,54 ± 0,16b
Mit A	DMT DMTM	0,49 ± 0,11 0,50 ± 0,09a	0,42 ± 0,11 0,39 ± 0,07b
Mit E/A	DMT DMTM	1,35 ± 0,29 1,32 ± 0,20	1,58 ± 0,36 1,41 ± 0,36
Tric E	DMT DMTM	0,58 ± 0,05a 0,58 ± 0,09a	0,49 ± 0,08b 0,50 ± 0,09b
Tric A	DMT DMTM	0,51 ± 0,09a 0,48 ± 0,08a	0,36 ± 0,10b 0,34 ± 0,07b
Tric E/A	DMT DMTM	1,18 ± 0,20 1,20 ± 0,18	1,46 ± 0,41 1,51 ± 0,37

VSVE (m/s)	DMT	0,73 ± 0,13	0,69 ± 0,22
	DMTM	0,72 ± 0,13a	0,55 ± 0,09b
TRIV (m/s)	DMT	49,48 ± 12,19a	62,92 ± 15,62b
	DMTM	49,92 ± 12,88	56,93 ± 11,66
DT-e (m/s)	DMT	1,03 ± 0,44	1,29 ± 0,40
	DMTM	1,42 ± 0,30	1,36 ± 0,45
DT-d (m/s)	DMT	0,98 ± 0,27a	1,42 ± 0,34b
	DMTM	1,08 ± 0,23	1,14 ± 0,14

Valores apresentados como média ± desvio padrão

a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa ($p < 0,05$).

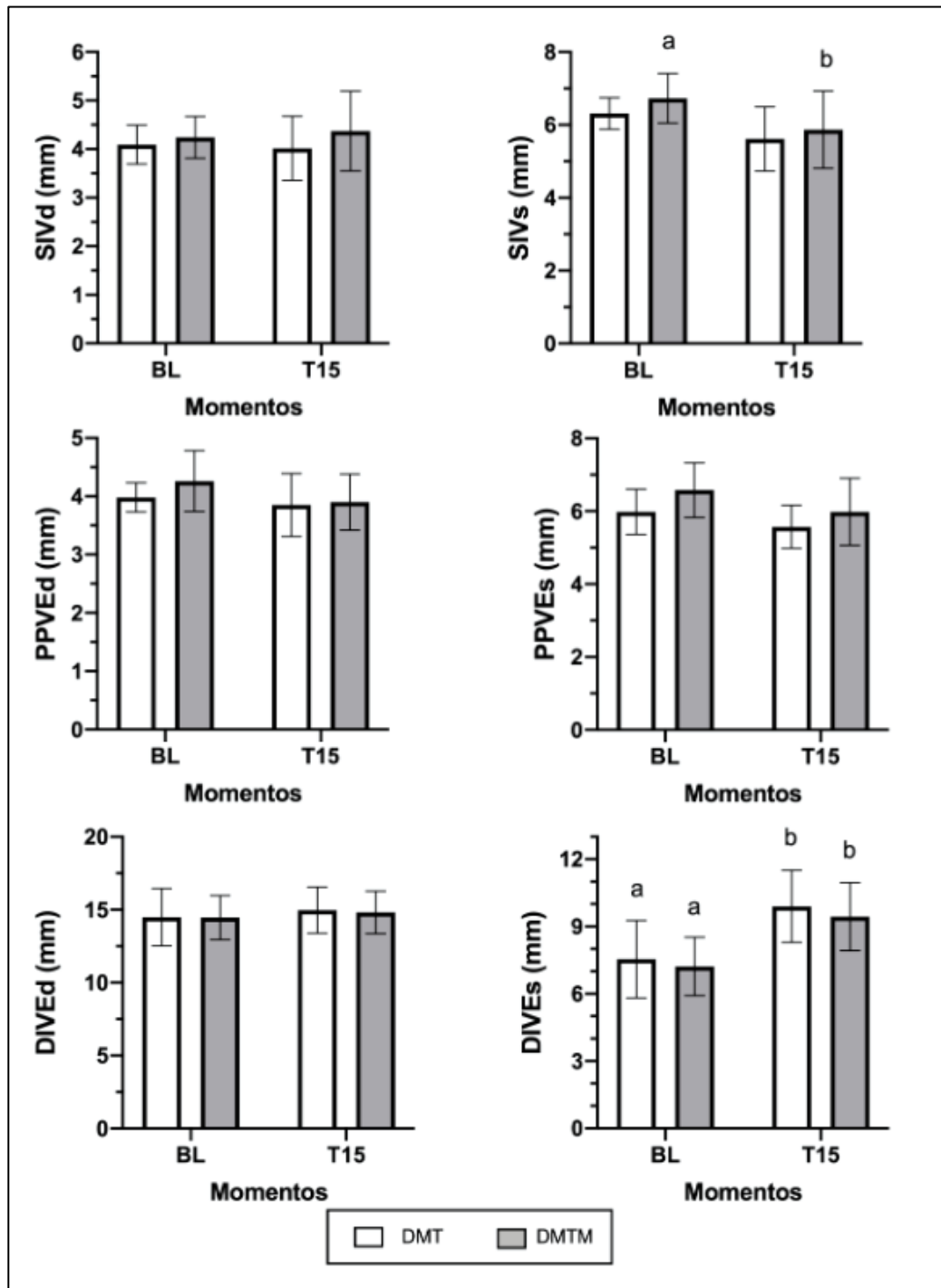


Figura 4: Valores do septo interventricular em diástole (SIVd) e sístole (SIVs), parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (PPVEd), e sístole (PPVEs) e diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole (DIVED) e sístole (DIVEs), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$).

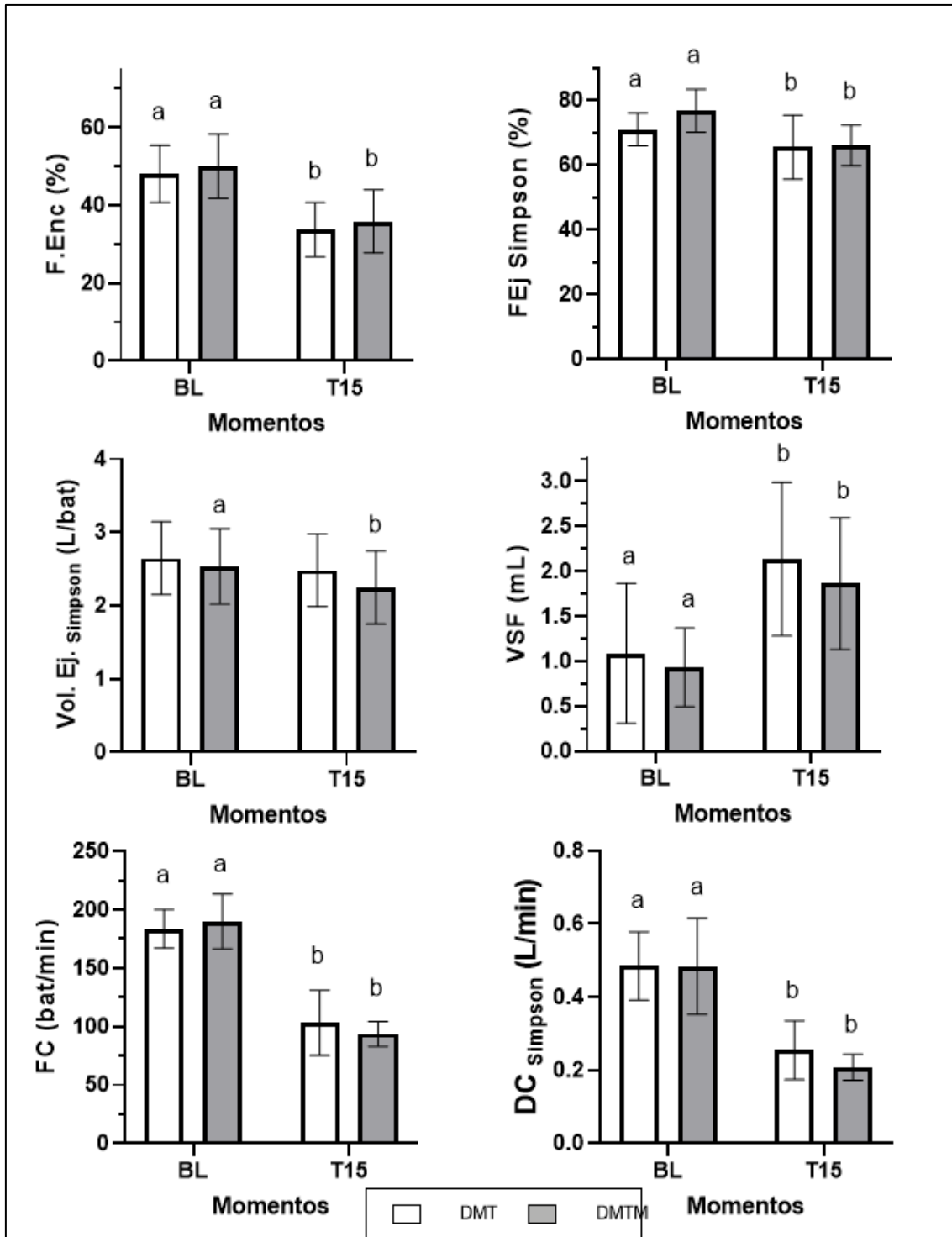


Figura 5: Valores de fração de encurtamento (F. enc), fração de ejeção pelo simpson (F. Ej Simp), frequência cardíaca (FC), volume sistólico final (VSF), volume de ejeção pelo simpson (Vol. Ej. Simp) e débito cardíaco pelo Simpson (DC Simp), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$).

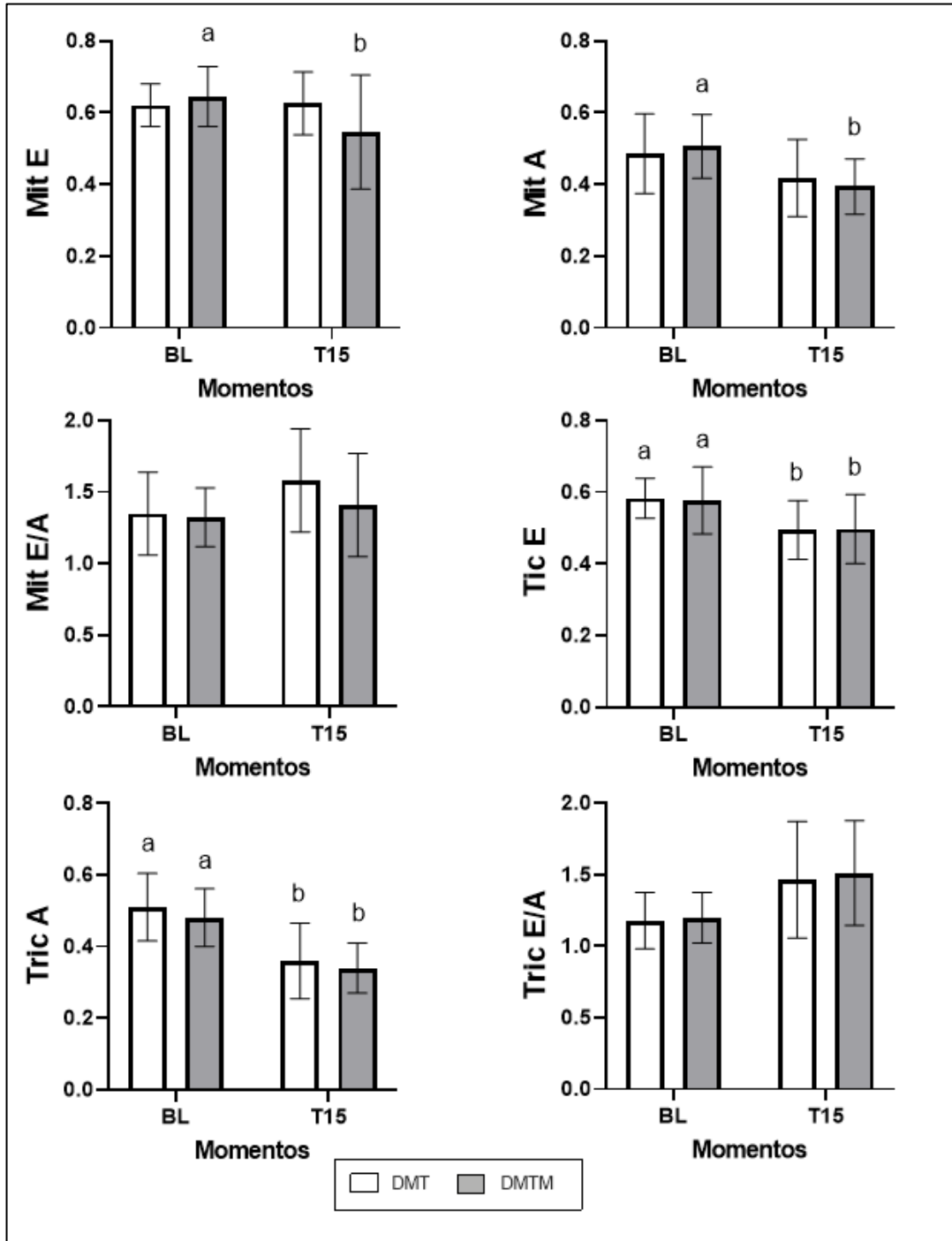


Figura 6: Valores da onda E (Mit E) e da onda A (Mit A) na válvula mitral, relação da onda E/A na mitral (Mit E/A), onda E (Tric E) e onda A (Tric A) na válvula tricúspide, relação da onda E/A na tricúspide (Tric E/A), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$).

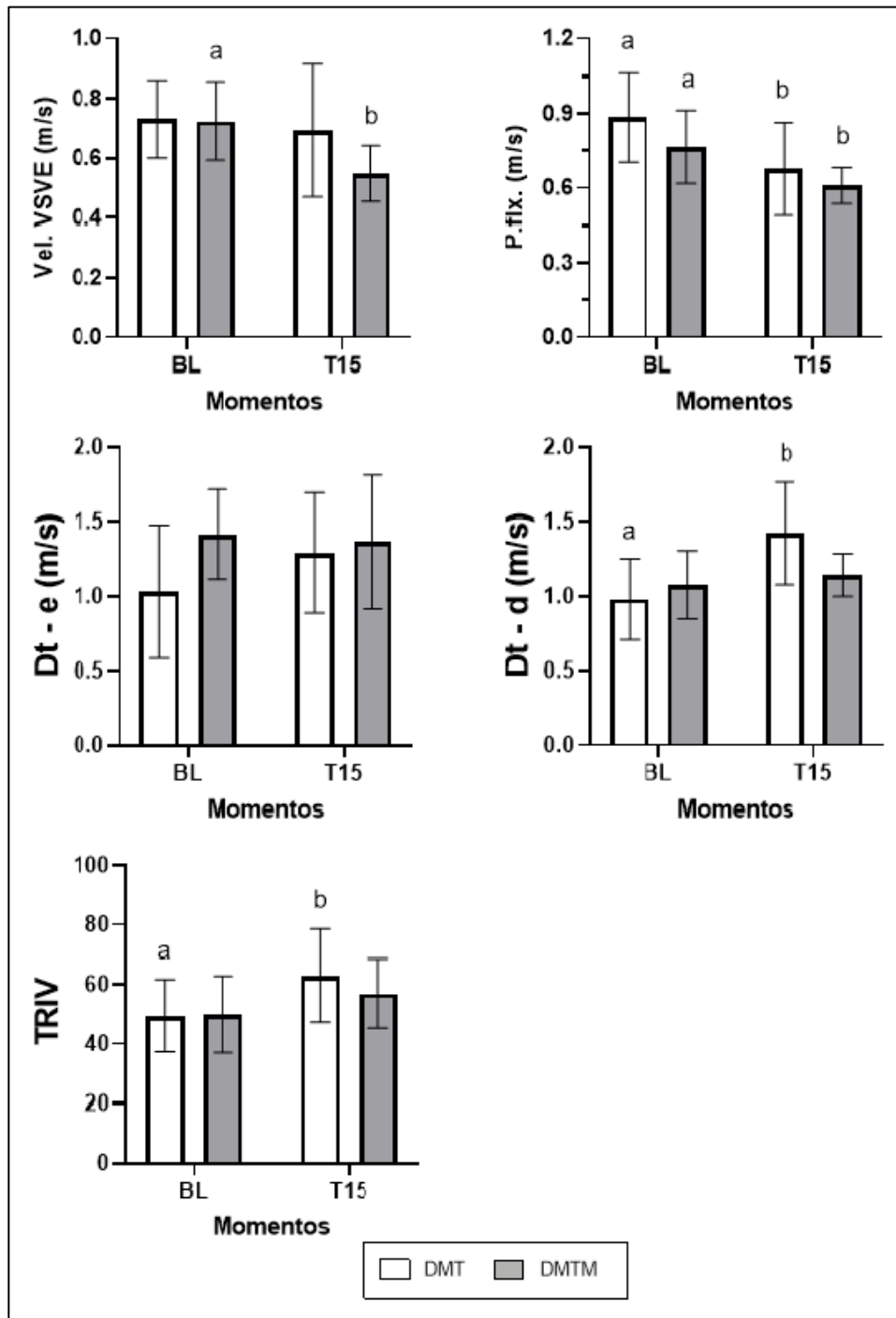


Figura 7: Valores da velocidade da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), fluxo da artéria pulmonar (P. flx), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), doppler tecidual esquerdo (DT- e) e doppler tecidual direito (DT- d), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$).

A comparação entre os valores obtidos do volume ejetado e débito cardíaco através dos métodos Teichholz e Simpson estão apresentados na figura 8. Tanto o volume ejetado quanto o débito cardíaco foram maiores pelo método Teichholz comparado ao Simpson (ou seja, uma tendência a superestimar os dados pelo Teichholz quando comparado ao Simpson).

Através da análise da correlação pelo teste de Spearman, houve fraca correlação entre as medidas de volume ejetado entre os métodos ($r=0,27$), todavia os valores de DC apresentaram forte correlação ($r = 0,82$) (Figura 9).

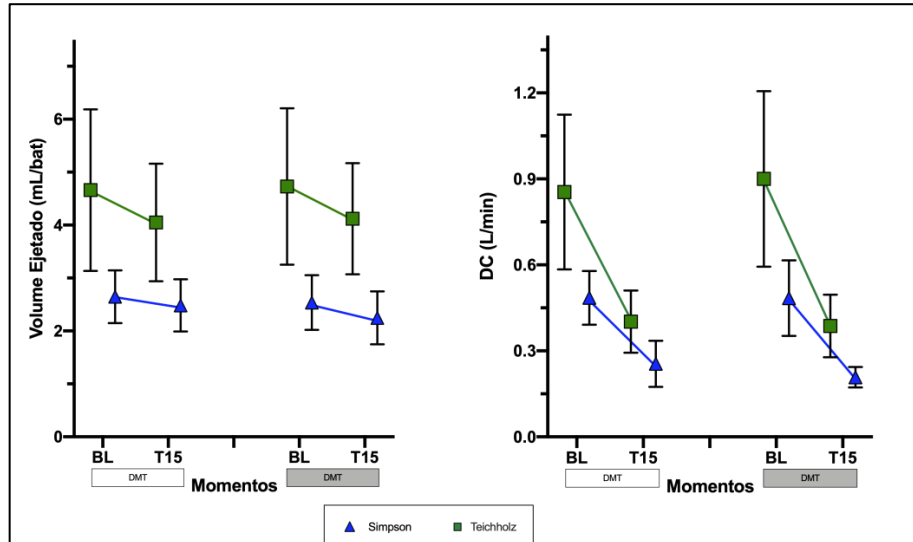


Figura 8: Valores de volume de ejeção (Volume Ejetado) e débito cardíaco (DC), obtidos pelos métodos de Simpson e Teichholz, em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão.

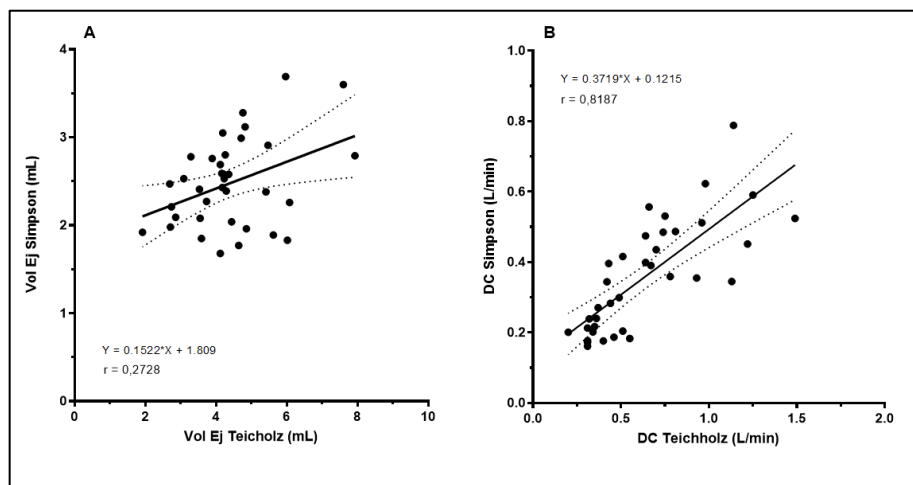


Figura 9: A - Correlação de Spearman entre o volume ejetado obtido pelos métodos Teichholz e Simpson. A correlação obtida teve $r = 0,27$ de 18 medidas. B - Correlação de Spearman entre o débito cardíaco (DC) obtido pelos métodos de Teichholz e Simpson. A correlação obtida teve $r = 0,82$ de 18 medidas.

Os parâmetros hemogasométricos não diferiram estatisticamente entre os protocolos. Houve uma diminuição significativa do pH no momento T10 em comparação ao basal em ambos os grupos. A pressão arterial de CO_2 (PaCO_2) aumentou significativamente após 10 minutos da latência dos fármacos em ambos os protocolos. Houve uma redução estatisticamente significativa da pressão arterial de oxigênio (PaO_2), saturação arterial de oxigênio (SaO_2) e da hemoglobina (Hb) em ambos os grupos, no momento T10. A concentração de sódio arterial

(Na⁺) reduziu somente no grupo DMT. A concentração de cloro arterial (Cl⁻) reduziu em ambos os grupos, com diferença significativa, comparado ao basal. Houve redução significativa do lactato quando comparado aos valores basais, em ambos os protocolos no momento avaliado (T10). Não houve diferença estatística nos parâmetros bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de bases (BE), concentração de potássio (K⁺) e aniôn gap.

Tabela 5: Valores de pH, tensões arteriais de dióxido de carbono e oxigênio (PaCO₂ e PaO₂, respectivamente), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), concentração de bicarbonato arterial (HCO₃⁻), déficit de base arterial (BE_{ecf}), concentração de hemoglobina arterial (Hb), concentração de sódio, potássio e cloro plasmático arteriais (Na⁺, K⁺, Cl⁻, respectivamente), aniôn gap (AnGAP) e concentração plasmática de lactato arterial (Lactato) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.

	Momentos	BL	T10
pH	DMT	7,41 ± 0,02a	7,35 ± 0,03b
	DMTM	7,37 ± 0,05a	7,32 ± 0,07b
PaCO ₂ (mmHg)	DMT	28,65 ± 4,84a	34,09 ± 2,23b
	DMTM	28,21 ± 2,84a	35,70 ± 2,50b
PaO ₂ (mmHg)	DMT	91,89 ± 5,90a	79,44 ± 8,11b
	DMTM	97,00 ± 6,04a	80,80 ± 5,37b
SaO ₂ (mmHg)	DMT	96,17 ± 1,14a	90,79 ± 3,25b
	DMTM	96,09 ± 1,27a	90,17 ± 1,76b
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	DMT	19,18 ± 2,61	19,09 ± 0,76
	DMTM	18,42 ± 1,77	18,52 ± 2,86
BE _{ecf} (mmol/L)	DMT	-6,24 ± 3,21	-6,18 ± 1,26
	DMTM	-8,14 ± 2,24	-7,19 ± 3,81
Hb (g/dL)	DMT	12,17 ± 2,01a	10,88 ± 1,94b
	DMTM	12,55 ± 1,54a	11,19 ± 1,50b
K ⁺ (mmol/L)	DMT	3,24 ± 0,36	3,34 ± 0,23
	DMTM	3,34 ± 0,51	3,40 ± 0,31
Na ⁺ (mmol/L)	DMT	156,22 ± 3,93a	152,67 ± 2,78b
	DMTM	156,87 ± 3,31	154,62 ± 1,60
Cl ⁻	DMT	124,44 ± 3,61a	121,78 ± 2,54b

(mmol/L)	DMTM	125,87 ± 2,69a	123,50 ± 2,67b
AnGAP	DMT	17,53 ± 2,95	15,84 ± 1,68
(mmol/L)	DMTM	18,62 ± 2,48	16,86 ± 1,76
Lactato	DMT	1,25 ± 0,53a	0,61 ± 0,49b
(mmol/dL)	DMTM	1,07 ± 0,38a	0,52 ± 0,16b

Valores apresentados como média ± desvio padrão

a,b: Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa ($p < 0,05$)

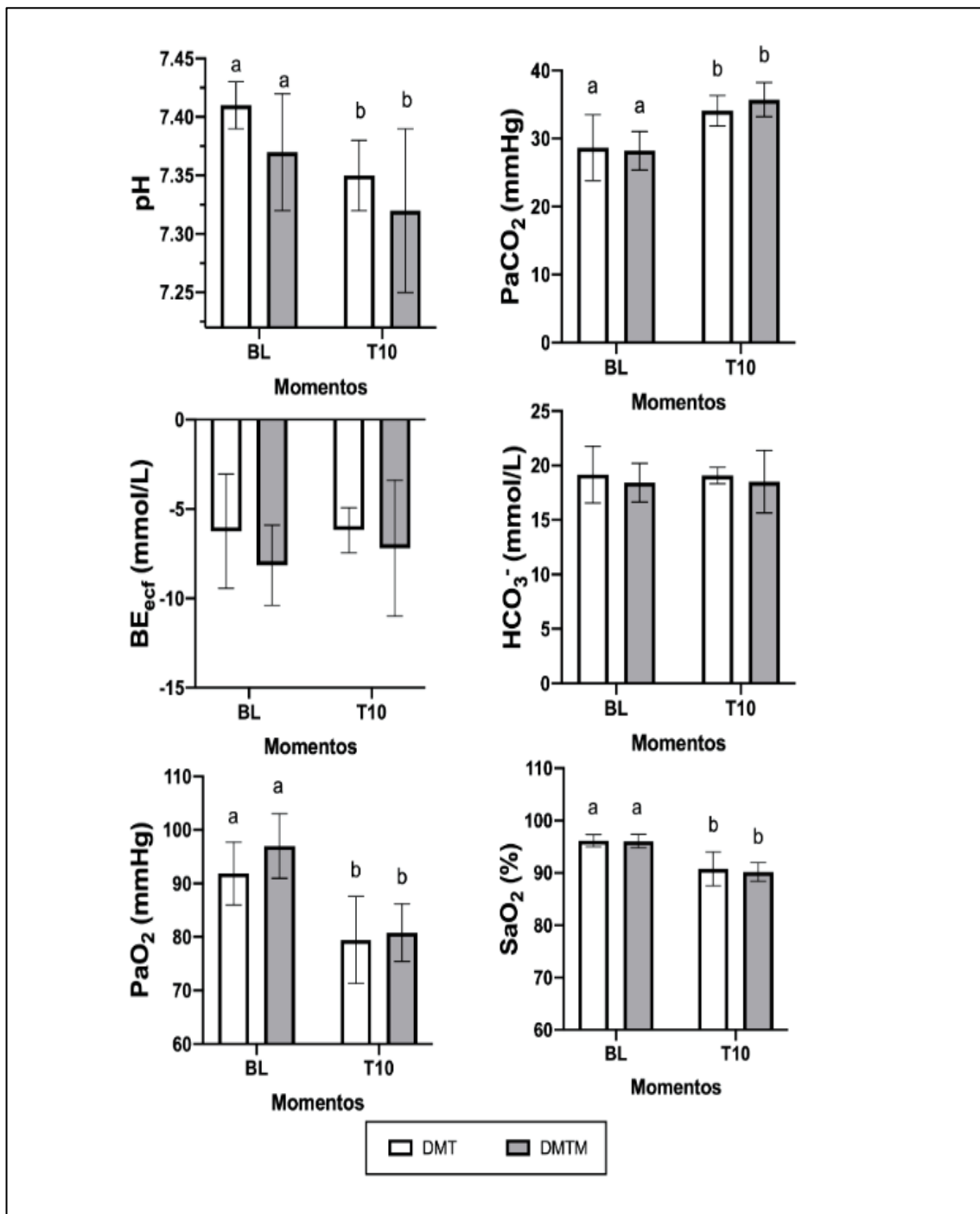


Figura 10: Valores de pH, tensões arteriais de dióxido de carbono e oxigênio (PaCO₂ e PaO₂, respectivamente), saturação

arterial de oxigênio (SaO_2), excesso/déficit de bases (BE) e bicarbonato (HCO_3^-), em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$)

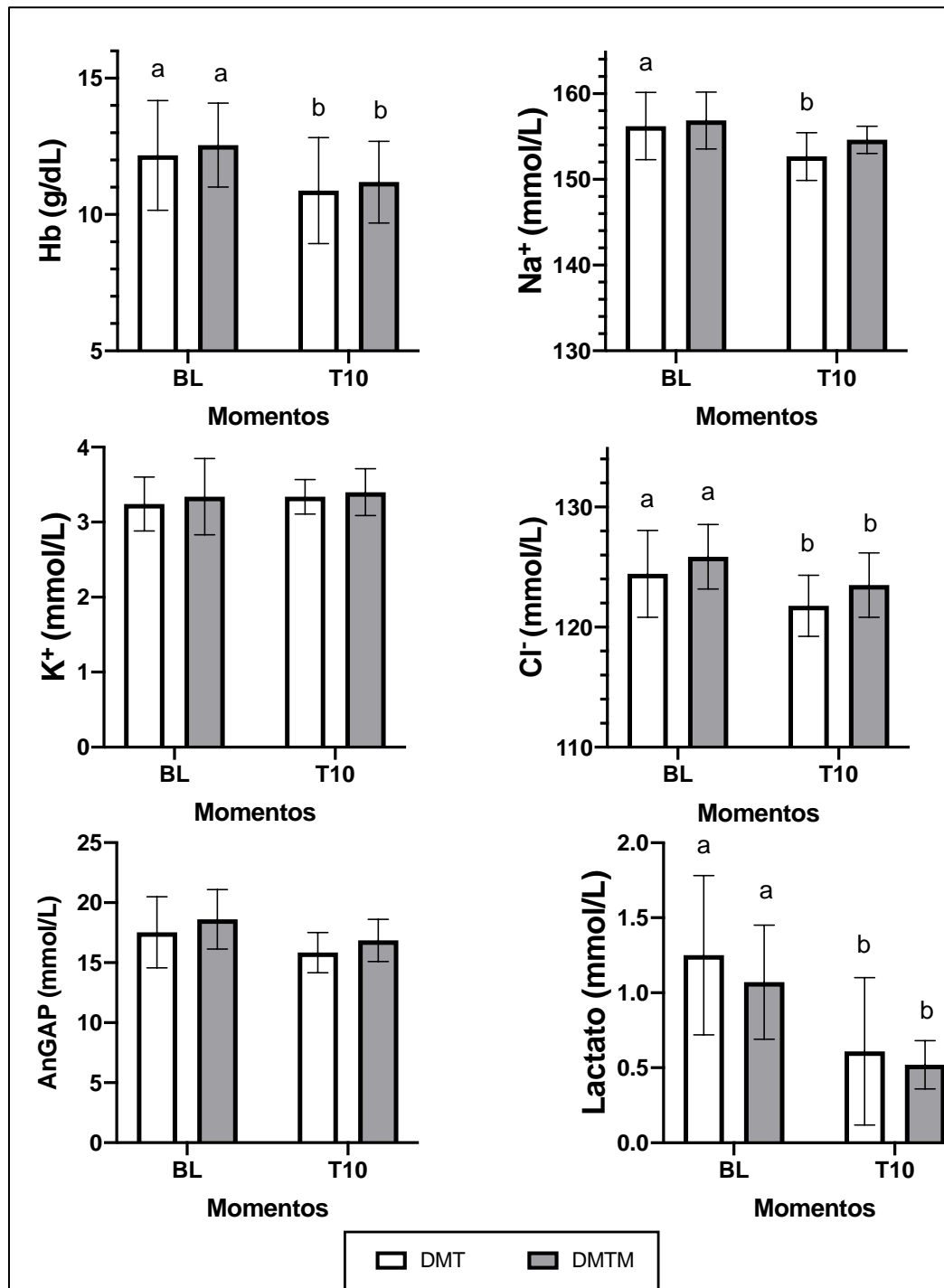


Figura 11: Valores da concentração de hemoglobina arterial (Hb), concentração de sódio, potássio e cloro plasmático arteriais (Na^+ , K^+ , Cl^- , respectivamente), ânion gap (AnGAP) e concentração plasmática de lactato arterial (Lactato) em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular. Valores apresentados como média \pm desvio padrão. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste Tukey ($p < 0,05$)

Os escores de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular não diferiram estatisticamente entre os protocolos. Ambos os grupos obtiveram após 5 minutos de latência dos fármacos, escores de sedação, nocicepção e miorelaxamento compatíveis com sedação profunda.

As análises descritivas simples de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular estão representadas por meio de suas medianas (valores mínimos e máximos) na tabela 6 e na figura 12 estão representados os gráficos com os escores das medianas (valores mínimos e máximos) de cada análise.

Tabela 6: Escores de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular observados em 18 felinos sedados com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.

		Basal (BL)	T5
		Mediana (Min – Max)	Mediana (Min – Max)
Sedação	DMT	7a (3-10)	19b (10-22)
	DMTM	5a (1-12)	19b (18-21)
Resposta Nociceptiva	DMT	0a (0-3)	13b (0-15)
	DMTM	0a (0-0)	13b (6-15)
Relaxamento Muscular	DMT	0a (0-1)	2b (0-2)
	DMTM	0a (0-1)	2b (2-2)

Valores apresentados como mediana (máximo - mínimo). Notas máximas para sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular possíveis são de 19, 15 e 2, respectivamente.

a,b: Letras minúsculas demonstram diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

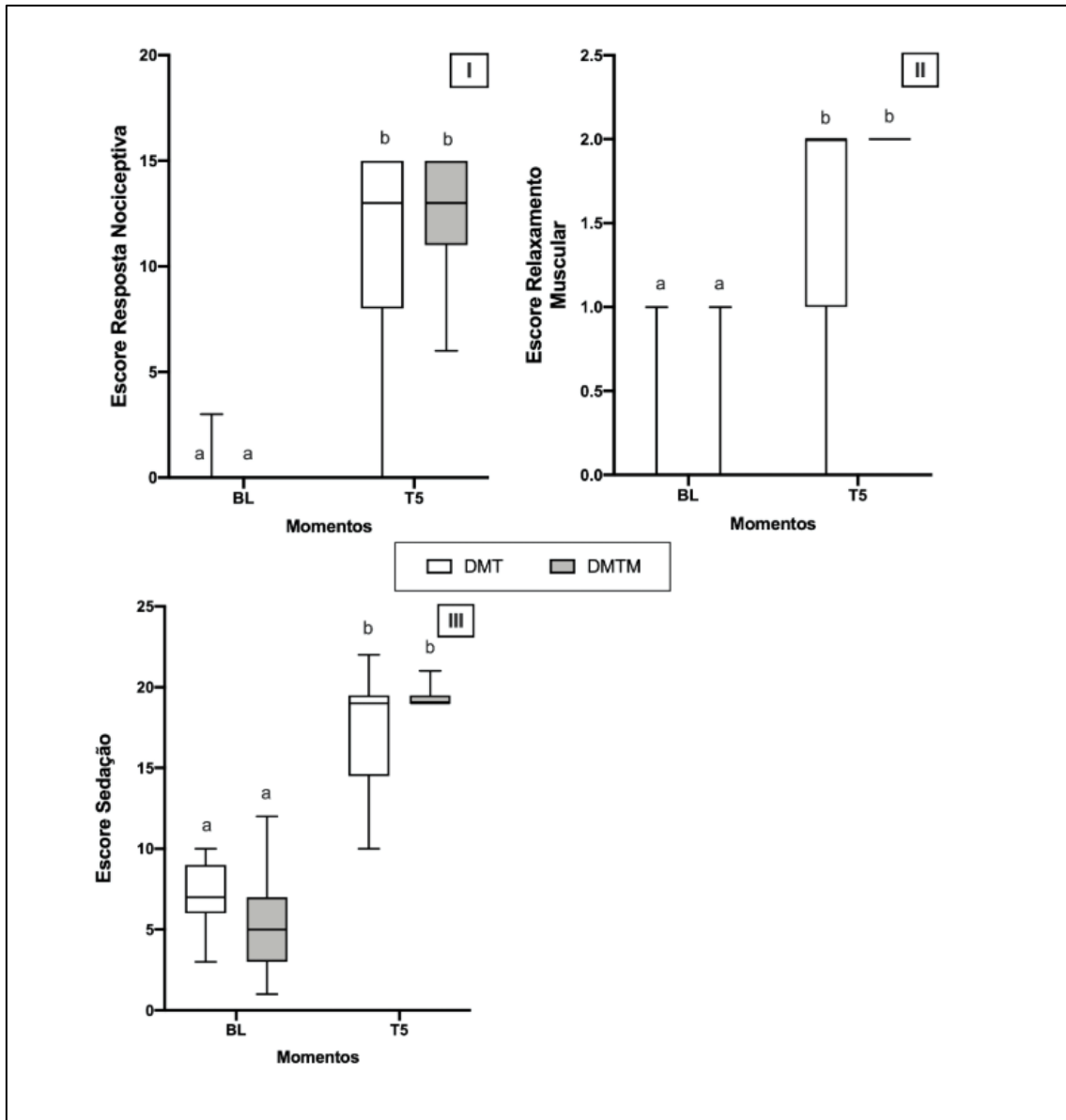


Figura 12: Escores de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular observados em 18 felinos sedados com a com a associação de dexmedetomidina (7,5ug/kg) e metadona (0,3mg/kg), (DMT, n=9) ou dexmedetomidina (5ug/kg), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg), (DMTM, n=9), ambos pela via intramuscular.). Notas máximas para sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular possíveis são de 19, 15 e 2, respectivamente. Valores apresentados como “boxplots”, sendo que 50% dos dados estão contidos na caixa. A linha horizontal em negrito representa a mediana e as barras representam a variação do escore.. a,b: Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos dentro de um mesmo grupo de acordo com o teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

Esse estudo comparou dois protocolos de sedação em felinos jovens e sadios em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e ecocardiográficos, assim como os escores de sedação, analgesia e relaxamento muscular. Os motivos que levaram a realização deste estudo foram baseados na dificuldade de se realizar exames diagnósticos, como a ecocardiografia, na espécie felina devido ao temperamento indócil de muitos felinos, e concomitantemente estudar protocolos sedativos que permitam adequada contenção química desses pacientes, mas que interfiram minimamente nos parâmetros ecocardiográficos, gasométricos e clínicos.

O emprego de dexmedetomidina e metadona ou dexmedetomidina, metadona e midazolam, nas doses utilizadas, resultaram em sedação profunda, porém com alterações importantes em parâmetros cardiorrespiratórios e ecocardiográficos, como bradicardia, aumento dos diâmetros sistólicos, redução do volume ejetado e do débito cardíaco.

Diante das 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 médios e de desvio padrão em ambos os grupos. Comparando as médias de alguns parâmetros basais, como frequência cardíaca, frequência respiratória e pressões arteriais sistólica, diastólica e média do presente estudo com outros estudos que avaliaram esses parâmetros basais em felinos (Lemos et al., 2017; Johard et al., 2018; Cremer e Riccò, 2018), não foi observado discrepâncias desses valores entre os estudos, sugerindo que no presente estudo os animais não se apresentaram excessivamente estressados ou agitados.

De modo geral, o emprego de midazolam e redução da dose de dexmedetomidina associada à metadona no grupo DMTM não resultou em diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios avaliados, demonstrando que os efeitos depressores do sistema cardiovascular, nas doses empregadas de dexmedetomidina, parecem não ser dose-dependentes.

O presente estudo demonstrou que o uso de fármacos alfa 2 agonistas, como a dexmedetomidina, diminuiu significativamente os valores de frequência cardíaca dos animais após 5 minutos da latência da sedação, em ambos os tratamentos. Os batimentos por minuto se estabilizaram ao longo do tempo, porém continuaram inferiores aos valores basais por até 15 minutos (incluindo os valores de FC avaliados durante o exame de ecocardiografia). Após a administração dos protocolos de sedação foi notado um aumento numérico nos valores de pressão arterial (PAS, PAD e PAM) em ambos os grupos, porém sem diferença significativa

estatística. Vários estudos usando dexmedetomidina isoladamente ou em combinação com outros fármacos mostraram resultados divergentes quanto ao efeito sobre a pressão arterial em gatos (Lamont et al., 2001; Selmi et al., 2003; Monteiro et al., 2009). Essas discrepâncias nos resultados de alguns estudos podem ser explicadas pelo uso de doses divergentes, o tempo de mensuração desse parâmetro, bem como as combinações de medicamentos que se diferem entre os estudos. Além disso, os diferentes métodos de mensuração de pressão arterial e os níveis de estresse dos gatos entre os estudos também pode afetar os resultados (Brown et al., 2007; Johard et al., 2018). Normalmente, estudos que utilizam doses mais altas da dexmedetomidina têm observado este aumento da pressão arterial dos animais nos primeiros minutos após sedação, como o estudo de Johard e colaboradores (2018), que utilizou para sedação dos felinos a associação da dexmedetomidina (40µg/kg) com a buprenorfina (0,01mg/kg), ambos pela via IM, e observou um aumento significativo da pressão arterial após 10 minutos da administração dos fármacos, comparado aos valores basais desses animais. No presente estudo, uma dose 50% maior de dexmedetomidina no grupo DTM não resultou em valores de PAS, PAD e PAM maiores em comparação a DMTM, sugerindo que a hipertensão, nas doses utilizadas, não ocorre de forma dose-dependente.

No estudo de Kuusela e colaboradores (2001), que estudaram a resposta bifásica da dexmedetomidina, caracterizada por um 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, também observou que a frequência cardíaca diminuiu por barorreflexo e se estabilizou, porém abaixo dos valores basais, corroborando com a bradicardia observada no presente estudo. A associação da metadona aos protocolos no presente estudo pode ter contribuído para queda da frequência cardíaca em ambos os grupos, visto que os opioides possuem efeitos parassimpatomiméticos (Grimm et al., 2005). Segundo, Kukanich e Wiese, (2017) os efeitos cardiovasculares dos opioides se potencializam quando estes são administrados concomitantemente com fármacos que afetam o débito cardíaco e a resistência vascular, como os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos.

No grupo de animais (DMT), houve uma diminuição significativa da SpO₂ no momento T5. Leppänen e colaboradores (2006) relatou que doses mais elevadas de dexmedetomidina, bem como de outros agonistas α_2 adrenérgicos causam uma coloração vermelho escura ou pálida na língua, devido à vasoconstrição periférica, o que consequentemente pode ocasionar uma dificuldade de leitura do oxímetro pela redução na perfusão periférica. Desta forma, o posicionamento do oxímetro de pulso na língua em animais sedados com estes fármacos resultará em valores limítrofes ou de grave hipoxemia. No presente

estudo o oxímetro foi posicionado no dígito, podendo também gerar uma dificuldade de leitura devido a vasoconstricção periférica. Outro fator que o estudo de Leppänen e colaboradores (2006) citou e que pode explicar a queda na oximetria dos pacientes é a depressão respiratória causada pela sedação dos fármacos alfa-2-agonistas. Em contrapartida, o estudo de Selmi e colaboradores (2003) que comparou três protocolos de sedação em felinos, incluindo dexmedetomidina isoladamente (10 µg/kg IM), dexmedetomidina (10 µg/kg, IM) e butorfanol (0.2 mg/kg, IM) e dexmedetomidina (10 µg/kg, IM) e cetamina (5 mg/kg, IM), relatou que apesar da diminuição da frequência respiratória observada em todos os tratamentos, os valores de SpO₂ não foram significativamente diferentes entre os tratamentos a qualquer momento, ressaltando que todos os felinos estavam respirando ar ambiente, sugerindo que a dexmedetomidina pode ser segura para uso como sedativo em gatos. No presente estudo houve redução nos valores da oximetria de pulso em ambos os grupos, porém os valores de saturação de O₂ observados não foram inferiores a 90%, ou seja, não foi observada hipoxemia severa (Grubb et al., 2020).

A ocorrência de depressão respiratória é principalmente observada pela redução dos movimentos respiratórios, resultando em aumento da EtCO₂ e PaCO₂, induzidas pela ação do fármaco nos centros respiratórios superiores (Kastner et al., 2001). No presente estudo, embora ambos os protocolos os animais tiveram uma redução numérica na frequência respiratória (*f*), somente os animais do grupo (DMTM) tiveram uma queda estatisticamente significativa da frequência respiratória no momento T5 em comparação aos valores basais. Flôres e colaboradores (2009) sugerem que o midazolam pode reduzir a resposta ventilatória, levando ao aumento do PaCO₂ e a uma depressão respiratória central. Sendo assim, este provável efeito depressor sinérgico ou aditivo sobre o centro respiratório poderia explicar a redução significativa da frequência respiratória dos animais que receberam midazolam.

Não houve mudança significativa da temperatura retal em nenhum dos protocolos utilizados ao longo do tempo avaliado. No estudo de Selmi e colaboradores (2003), a temperatura retal dos gatos diminuiu significativamente comparado ao valor basal após 40 minutos de sedação. O tempo curto de avaliação do presente estudo pode ter sido uma limitação para não se ter observado alterações na temperatura retal dos animais.

Em relação os escores de sedação, resposta nociceptiva e relaxamento muscular de acordo com a tabela de análise descritiva simples (adaptada de Ansah et al., 1998), não houve diferença estatística entre os protocolos. Ambos os protocolos obtiveram grau de sedação, relaxamento muscular e analgesia satisfatórios. De acordo com o estudo de Selmi e colaboradores (2003), a combinação de um α2-agonista com um opioide em gatos resultou em maior grau de sedação comparado ao uso isolado de um α2-agonista. Um estudo que utilizou a

dexmedetomidina como agente isolado em dose considerada baixa ($5\mu\text{g}/\text{kg}$ IM) na pré-medicação em felinos mostrou que esse fármaco empregado como agente único e em dose baixa produz sedação leve em gatos (Carvalho et al., 2019). Anshah e colaboradores, 1998 concluíram que o uso da dexmedetomidina em felinos nas doses (25, 50 e $75\mu\text{g}/\text{kg}$) induz, de forma dose dependente, sedação, analgesia e relaxamento muscular de importância clínica. Um estudo comparando o uso da dexmedetomidina isolada ou em associação a diversos opioides em cães saudáveis relatou que os efeitos sedativos da dexmedetomidina foram mais pronunciados quando combinados com uma variedade de opioides, particularmente com butorfanol, meperidina e metadona, em comparação com os efeitos sedativos quando a dexmedetomidina foi administrada isoladamente (Nishimura et al., 2018). Estes estudos justificam o excelente grau de sedação que o presente estudo obteve em ambos os protocolos, observando que a associação da dexmedetomidina com opioides, como a metadona, associado ou não ao midazolam potencializa o grau sedativo, permitindo o uso de doses baixas dos fármacos. Talvez o uso do midazolam associado a dexmedetomidina numa dose 33% menor, de certa forma, promoveu o mesmo efeito sedativo, descrito como dose-dependente.

O midazolam aumenta a afinidade do receptor GABA_A para o neurotransmissor GABA, principal neurotransmissor inibitório do SNC (Mohler e Richards, 1988). Dessa forma, a combinação desse fármaco com outros sedativos pode potencializar o efeito de sedação e relaxamento muscular (Lagos-Carvajal et al., 2019). No presente estudo, o grupo que recebeu midazolam não obteve escores de relaxamento muscular mais intenso que o outro grupo, como prevê a literatura. Este fato pode ter ocorrido por uma limitação da escala utilizada de relaxamento muscular que vai de 0 (não relaxado) a 2 (muito bem relaxado), ou seja, 3 possíveis classificações. Porém, se analisarmos os valores individuais, 100% do grupo DMTM apresentaram nota máxima, comparado a 67 % do grupo DTM, indicando um provável melhor relaxamento muscular quando utilizado o midazolam associado a dexmedetomidina e metadona.

Na análise hemogasométrica desse estudo não houve diferença estatística entre os grupos. Foi observada uma queda significativa em ambos os grupos, em comparação aos valores basais, para pH, PaO_2 , SaO_2 , Hb, Cl- e o lactato. Houve redução da PaO_2 em ambos os grupos, mas em nenhum momento houve valores compatíveis com hipoxemia grave $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (Dibartola, 2006). No estudo de Nishimura e colaboradores (2018), foi observado reduções significativas na PaO_2 e SaO_2 , particularmente quando os cães receberam os tratamentos dexmedetomidina-metadona ou dexmedetomidina-meperidina. Os autores acreditam que essa redução na PaO_2 não é apenas resultante da ventilação alveolar reduzida,

mas sim de um comprometimento da ventilação-perfusão, provocada pela associação do alfa-2-agonista com os opiodes. Pypendop e colaboradores (2011) relataram que de fato, a PvO_2 e SaO_2 diminuíram nos gatos que receberam a dexmedetomidina e que a taxa de extração de oxigênio aumentou com o aumento das concentrações plasmáticas de dexmedetomidina, indicando que, esse fármaco provoca um desequilíbrio na entrega e consumo de oxigênio. Os valores de $PaCO_2$ aumentaram significativamente no momento T5 em comparação ao basal em ambos os grupos. Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos provocam certo grau de depressão respiratória por seus efeitos no centro respiratório, podendo esse efeito ser potencializado quando este fármaco está associado a outros medicamentos depressores respiratórios, como os opioides. Os opioides podem diminuir a resposta ventilatória levando à hipercapnia (Sinclair, 2003; Santiago e Edelman, 1985) A depressão respiratória provocada pelos fármacos utilizados em ambos os protocolos explica o aumento da $PaCO_2$, e consequentemente a queda do pH, devido ao aumento do ácido carbônico pela acidose respiratória (Pypendop et al., 2011).

É relatado que, os valores de lactato podem ser alterados pelo estresse causado pelo manuseio durante o período pré-anestésico (Hofmaier et al., 2013). No presente estudo os valores de lactato permaneceram dentro dos valores de normalidade para espécie, 0,5 a 2,0mmol/L (Packer et al., 2005), tanto no momento BL quanto no T10, em ambos os grupos. Porém, houve uma redução estatisticamente significativa do lactato após 10 minutos da latência farmacológica (T10) comparado ao basal, em ambos os grupos. Biermann e colaboradores (2012), também observaram uma significativa diminuição das concentrações plasmáticas de lactato, quando foi empregado as associações midazolam-butorfanol-ketamina (MBK), dexmedetomidina-ketamina (KD) e dexmedetomidina-butorfanol-midazolam (MBD), em felinos. Os autores justificaram essa observação pelo fato da sedação proporcionar relaxamento muscular e redução do estresse, diminuindo as concentrações de lactato.

No presente estudo houve diminuição da concentração de Hb após a sedação com ambos os protocolos. A redução de células vermelhas e concentração total de hemoglobina também foi observado no estudo de Biermann e colaboradores (2012), após a sedação em felinos, com MBK, KD e MBD. Em animais conscientes, as catecolaminas respondem ao estresse por meio de contração esplênica levando ao aumento de hemoglobina. Essa resposta do baço é minimizada com o emprego de fármacos sedativos ou associações com propriedades de redução da atividade simpática, como os alfa-2-agonistas, induzindo uma redução dos valores de Hb (Adetunji e Osunbunmi, 2000). Diferentemente, o estudo de Congdon e colaboradores (2011) que avaliou o uso da dexmedetomidina (10 μ /kg) isoladamente em cães,

não observou redução estatística da concentração de hemoglobina após a sedação com esse fármaco.

O Na⁺ diminuiu significativamente no grupo DMT no momento T5. O Cl⁻ reduziu significativamente em ambos os grupos. As reduções desses eletrólitos não foram observadas com o uso isolado da dexmedetomidina em cães (Congdon et al., 2011). Assim como no estudo de Volpato e colaboradores (2016), que também não observaram alteração do cloreto após a sedação de felinos, utilizando os protocolos dexmedetomidina (5µg/kg) + butorfanol (0,3mg/kg) e dexmedetomidina (5µg/kg) + butorfanol (0,3mg/kg) + cetamina (3mg/kg). Não houve diferença significativa nos demais valores de eletrólitos obtidos através da hemogasometria nesse estudo.

A ecocardiografia é requisitada quando há necessidade de informações sobre a anatomia, morfologia, fisiologia e hemodinâmica do coração (Abduch, 2004). Devido às diferenças anatômicas e fisiológicas da espécie felina, a avaliação ecocardiográfica nesses pacientes parece ser mais confiável do que a auscultação, eletrocardiografia e radiografia torácica (Pipers e Hamlin, 1980). No presente estudo a ecocardiografia foi utilizada para se avaliar os efeitos dos dois protocolos propostos sobre o coração e a hemodinâmica.

As frações de ejeção e encurtamento são índices que avaliam quantitativamente a função sistólica ventricular esquerda, sendo estas facilmente alteradas devido às mudanças de contratilidade, frequência cardíaca e pré e pós carga cardíacas (Minors e O'grady, 1998; Boon, 2011). Os agonistas alfa-2 adrenérgicos tem como efeito deprimir a dimensão diastólica do ventrículo esquerdo, que se relaciona à pré-carga, a porcentagem de mudança do diâmetro e à velocidade de encurtamento da fibra, que são índices relativos à contratilidade miocárdica (Allen e Doney, 1983). A fração de encurtamento é uma alteração percentual na dimensão da cavidade do ventrículo esquerdo que ocorre na sístole (Boon, 2011). Na maioria dos gatos a fração de encurtamento é de 35 a 65%, embora haja variabilidade (Nelson e Couto, 2010). Um valor baixo da fração de encurtamento pode ser secundário a uma diminuição da pré-carga, aumento da pós-carga ou diminuição da contratilidade. Por outro lado, um aumento da pré-carga tende a aumentar a função ventricular, assim como uma diminuição da pós-carga. 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). Já a fração de ejeção representa o volume ejetado como uma porcentagem do volume diastólico final do ventrículo esquerdo. No presente estudo tanto a fração de ejeção quanto a de encurtamento reduziram em relação ao basal, com significância estatística, porém não houve diferença entre os protocolos. Isso pode ser explicado pela bradicardia provocada pelos

fármacos, que conseqüentemente gera um prejuízo na função diastólica, e pelo aumento da resistência periférica vascular ocasionada pelo comportamento bifásico dos fármacos agonistas α_2 adrenérgicos, resultando assim em um aumento da pós-carga (Kuusela et al., 2001; Julião e Abimussi, 2019). A fração de ejeção pelo método Simpson diminuiu 8,5% no grupo DMT e 14% no grupo DMTM. Já a fração de encurtamento reduziu 29% e 28%, nos grupos DMT e DMTM, respectivamente. Johard e colaboradores (2018), observaram redução da F. enc em 31% em felinos sedados com uma dose extremamente alta de dexmedetomidina (40 μ g/kg IM) associada a buprenorfina (10 μ g/kg IM) quando comparada a empregada no presente estudo. A comparação do presente estudo com estudo de Johard et al., (2018), sugere que apesar da utilização de doses mais baixas da dexmedetomidina no presente estudo, em ambos os grupos experimentais, ou até mesmo a associação do midazolam ao protocolo sedativo, não influenciou para proporcionar menores alterações ecocardiográficas, como era previsto pelos autores do presente estudo.

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos tem como efeito deprimir a dimensão diastólica do ventrículo esquerdo, que se relaciona a pré-carga, a porcentagem de mudança do diâmetro e a velocidade de encurtamento da fibra, que são índices relativos à contratilidade miocárdica (Allen e Doney, 1983). No presente estudo não houve diferença estatística entre os protocolos sobre o volume diastólico final e não houve alteração desse parâmetro após a sedação no momento T15, comparado ao valor basal, sugerindo que nesse estudo, as doses e associações de fármacos empregados não interferiram na pré-carga dos felinos.

O volume sistólico final é determinado pela contratilidade cardíaca, 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 função sistólica na presença de regurgitação mitral (Nelson e Couto, 2010). Os α_2 agonistas promovem um efeito simpatolítico, com depressão do centro vasomotor, aumento do tônus vagal e da atividade dos barorreceptores (Spinosa e Górnjak, 1999), desta forma observa-se redução da contratilidade miocárdica. No presente estudo houve aumento do volume sistólico final (VSF) em ambos os grupos, podendo sugerir que a dose e as associações de fármacos empregados nesse estudo, interferiram na negativaente na contratilidade miocárdica ou aumentaram a pós-carga. No estudo de Biermann e colaboradores (2012a), foi observado aumento similar do VSF após a sedação dos felinos nos protocolos em que a dexmedetomidina (5 μ g/kg) estava inserida. Os autores também justificaram esse resultado diante das particularidades dos agonistas alfa-2 adrenérgicos de reduzir a contratilidade do coração ou aumentar a pós-carga através da vasoconstrição que estes fármacos provocam. O aumento do volume sistólico final resulta em

diminuição do volume de ejeção, que juntamente com a queda da frequência cardíaca provocada pelos alfa-2-agonistas, corrobora para diminuição do débito cardíaco (Murrell e Hellebrekers, 2005).

O débito cardíaco é resultante da frequência cardíaca multiplicada pelo volume de ejeção (volume sistólico). Kitahara e colaboradores (2002) relataram redução no DC e IC relacionados à bradicardia e aumento da resistência vascular periférica atribuídos aos efeitos de vasoconstrição direta dos agonistas α_2 adrenérgicos. Segundo Kellihan et al., (2015) o débito cardíaco diminuiu juntamente com a frequência cardíaca após a administração da dexmedetomidina associada ao butorfanol em cães. Estudos anteriores em cães (Bloor et al., 1992; Lemke et al., 1993) envolvendo o uso de uma variedade de doses de agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos mostraram redução de 50% a 60% no débito cardíaco. No estudo de Biermann e colaboradores (2012a), as associações de dexmedetomidina ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) + midazolam ($0,4\text{mg}/\text{kg}$) + butorfanol ($0,4\text{mg}/\text{kg}$) e dexmedetomidina ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) + ketamina ($3\text{mg}/\text{kg}$), reduziram o débito cardíaco em 54% e 53%, respectivamente. Corroborando com estes resultados, a atual pesquisa revela redução significativa desta variável em ambos os grupos no momento T15, não havendo diferença entre os protocolos. No grupo DMT o DC reduziu em 53% enquanto no grupo DMTM em 56% em relação as mensurações basais, sem diferença entre os grupos.

Um estudo em humanos que avaliou a concordância entre as medidas do volume de ejeção do VE, obtidos por mapeamento colorido tridimensional, variação volumétrica tridimensional, fórmula de Teichholz, método de Simpson modificado e por estimativa Doppler, observou que houve correlação linear significativa entre as medidas do volume de ejeção pelo mapeamento colorido tridimensional e a medida pelo Doppler ($r = 0,83$), regra de Simpson ($r = 0,87$) e variação volumétrica tridimensional ($r = 0,93$), com $P < 0,01$ para todos. Por outro lado não houve correlação significativa com o método de TeichHolz ($r = 0,30$, $P = 0,3$) (Oliveira et al., 2011). No presente estudo a correlação do volume ejetado pelos métodos Teichholz e Simpson também foi baixa ($r = 0,27$). Porém o DC obtido pelos dois métodos obteve uma forte correlação ($r = 0,82$). Biermann e colaboradores (2012), avaliaram a concordância e a repetibilidade de quatro métodos de ecocardiografia para medir o volume de ejeção e o débito cardíaco em gatos, e observaram que os métodos de Teichholz e Trace (fluxo) foram aceitáveis e repetíveis, sugerindo que esses fornecem valores mais representativos, sendo assim eles poderiam ser os métodos mais úteis para a medição do volume de ejeção e débito cardíaco em gatos.

O volume de ejeção não foi estatisticamente diferente entre os protocolos, porém no grupo DMTM o volume de ejeção pelo método Simpson reduziu significativamente, o que não aconteceu no método TeichHolz. Entretanto, a redução em porcentagem do volume de ejeção do grupo DMTM, foi semelhante entre os métodos, sendo de 12% e 11,4%, no método teichholz e Simpson, respectivamente. Um estudo que avaliou quatro protocolos de sedação em gatos, também observou redução do volume de ejeção após todos os tratamentos, em 24%, 21%, 24%, 36% após Midazolam (0,4mg/kg) e Butorfanol (0,4mg/kg); Midazolam (0,4mg/kg), Butorfanol (0,4mg/kg) e Ketamina(3mg/kg); Midazolam (0,4mg/kg), Butorfanol (0,4mg/kg) e Dexmedetomidina(5µg/kg); Ketamina (3mg/kg) e Dexmedetomidina (5µg/kg), respectivamente, não encontrando diferença significativa entre os tratamentos (Biermann et al., 2012a). O fato da média e desvio padrão terem sido menores no método Simpson tanto no momento basal ($2,54 \pm 0,51$), quanto no momento T15 ($2,25 \pm 0,50$), comparado ao TeichHolz ($4,73 \pm 1,48$) e ($4,12 \pm 1,05$), basal e T15 respectivamente, pode ter contribuído para redução estatisticamente significativa do volume de ejeção no grupo DMTM, embora clinicamente a redução em porcentagem entre os métodos foi semelhante. Como a redução do volume de ejeção observada no presente estudo não foi intensa, isso pode sugerir que a redução do DC foi principalmente influenciada pela redução da frequência cardíaca.

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; Bierig e Hill, 2011).

Atualmente, a forma mais viável de avaliação da função diastólica é a análise do fluxo transmitral por meio da ecodopplercardiografia. Utiliza-se o doppler pulsado, com o volume de amostra entre as pontas dos folhetos da valva mitral, para obtenção do traçado que possibilite a mensuração da velocidade de enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo, representado pela onda E, e a velocidade de enchimento ventricular durante a contração atrial, demonstrada pela onda A. Ainda, pode-se obter valores referentes à relação entre a velocidade da onda E e a velocidade da onda A (relação E/A). Posicionando-se o volume da amostra entre o folheto septal da valva mitral e a via de saída do ventrículo esquerdo, registram-se, simultaneamente, os fluxos transmitral e aórtico, o que permite a obtenção do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (Morcerf et al., 1976; Boon, 2011). Variações desses índices para além do limite de normalidade apontam para a disfunção diastólica e, dependendo do padrão de anormalidade, pode-se inferir que o indivíduo apresente comprometimento do

relaxamento ventricular, ou seja, da fase ativa da diástole, ou que o mesmo possua menor complacência/distensibilidade ventricular, ou da fase passiva da diástole (Soares et al., 2005).

Normalmente velocidades de pico são maiores na valva mitral (pico em E normalmente $\leq 0,9-1,0$ m/s; pico em A, em geral, $\leq 0,6-0,7$ m/s) quando comparadas com a valva tricúspide (pico em E normalmente $\leq 0,8-0,9$ m/s; pico em A costuma ser $\leq 0,5-0,6$ m/s) (Jericó et al., 2015). Na análise da curva de velocidade do fluxo transmitral, deve ser considerada uma série de fatores que podem estar influenciando o respectivo padrão de fluxo além da própria função diastólica, como idade, frequência cardíaca, condições das cargas, função sistólica de ventrículo esquerdo, função atrial e respiração (Graziosi, 1998). No presente estudo ambos os protocolos levaram a uma redução na frequência cardíaca e conseqüente diminuição da onda A. A relação A/E quando >1 indica valores normais (Boon, 2011), no presente estudo ambos os grupos mantiveram essa relação >1 após sedação. Os valores do Doppler Tecidual (DT-e e DT-d) quando <1 indicam disfunção diastólica, o que no presente estudo não aconteceu após a administração dos protocolos, portanto, não houve prejuízo a função diastólica com os fármacos e doses que foram utilizados em ambos os protocolos.

O valor do TRIV obtido no presente estudo pode ter sofrido influência da redução da frequência cardíaca após a sedação dos animais, aumentando o tempo de relaxamento isovolumétrico. Um relaxamento miocárdico mais rápido resulta em valores mais baixos para o TRIV e o relaxamento prolongado leva a um aumento desse parâmetro (Schober et al., 2003). O TRIV aumentou significativamente no DMT após 15 minutos da latência dos fármacos administrados. Segundo Nishimura et al., (1989) quanto maior a frequência cardíaca, menor o valor do TRIV, pois a taquicardia e estimulação simpática podem exacerbar o relaxamento isovolumétrico, reduzindo o tempo de enchimento diastólico e acelerando o recuo elástico diastólico precoce do ventrículo esquerdo, o contrário acontece quando a frequência cardíaca reduz significativamente. O referido índice sofre também influência de condições de sobrecarga de volume, levando ao aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (Fragata e Areias, 1996).

7. CONCLUSÕES

No presente estudo os dois protocolos utilizados não diferiram em relação aos escores de sedação, proporcionando grau de sedação, analgesia e relaxamento muscular profundo e satisfatório. Assim como os parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e ecocardiográficos avaliados, também não diferiram entre os grupos, tendo ambos os protocolos, resultado em depressão cardiorrespiratória nos gatos após sedação. Conclui-se que ambos os

protocolos podem ser recomendados para sedação clínica de felinos jovens e saudáveis, porém deve-se avaliar as particularidades dos animais frente à redução do débito cardíaco em mais de 50%. Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos destes protocolos sobre as variáveis analisadas em gatos não saudáveis, como por exemplo, cardiomiopatia hipertrófica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUCH, M. C. D. Ecocardiografia. In: **Ultrassonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. p. 287–346.
- ADETUNJI, A.; OSUNBUNMI, O. Haematological effects of azaperone sedation in pigs. *African Journal of Biomedical Research.*, v. 3, n. 2, p. 131-133, 2000.
- AFONSO, J.; REIS, F. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Revista Brasileira de Anestesiologia.*, v. 62, n. 1, p. 125-133, 2012.
- AHMAD, T.; VALENTOVIC, M. A.; RANKIN, G. O. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Biochemical Pharmacology.*, v. 153, p. 196-204, 2018.
- AMORY, H.; KAFIDI, N.; LEKEUX, P. Echocardiographic evaluation of cardiac morphologic and functional variables in double-muscled calves. *American journal of veterinary research.*, v. 53, n. 9, p. 1540, 1992.
- AMORY, H.; LEKEUX, P. Effects of growth on functional and morphological echocardiographic variables in Friesian calves. *The Veterinary record.*, v. 128, n. 15, p. 349-354, 1991.
- ANAVEKAR, N. S.; OH, J. K. Doppler echocardiography: a contemporary review. *Journal of Cardiology.*, v. 54, n. 3, p. 347-358, 2009.
- ANDERSON, I. B.; KEARNEY, T. E. Use of methadone. *Western Journal of Medicine.*, v. 172, n. 1, p. 43, 2000.
- ANDERSON, J. A. Reversal agents in sedation and anesthesia: a review. *Anesthesia Progress.*, v. 35, n. 2, p. 43, 1988.
- ANSAH, O. B.; RAEKALLIO, M.; VAINIO, O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.*, v. 21, n. 5, p. 380-387, 1998.
- AXLER, O. et al. Comparison of cardiac output measured with echocardiographic volumes and aortic Doppler methods during mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine.*, v. 29, n. 2, p. 208-217, 2003.
- BEDNARSKI, R. et al. AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association.*, v. 47, n. 6, p. 377-385, 2011.
- BIERIG, S. M.; HILL, J. Echocardiographic evaluation of diastolic function. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.*, v. 27, n. 2, p. 65-78, 2011.
- BIERMANN, K. et al. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 39, n. 2, p. 137-150, 2012.
- BIERMANN, K.; HUNGERBÜHLER, S.; KÄSTNER, S. B. R. Comparison of stroke volume and cardiac output as measured by a single observer using four different ultrasound techniques in six clinically healthy cats. *Veterinary Journal.*, v. 194, n. 3, p. 433-436, 2012.
- BLEY, C. R. et al. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and

dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 31, n. 3, p. 175-182, 2004.

BLOOR, B. C. et al. The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum.*, v. 85, p. 65, 1989.

BLOOR, B. C. et al. 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.; MILLER, M. W.; DARKE, P. G. Doppler echocardiography. I. Pulsed-wave and continuous-wave examinations. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice.*, v. 28, n. 6, p. 1325-1359, 1998.

BONAGURA, J. D.; O'GRADY, M. R.; HERRING, D. S. Echocardiography: principles of interpretation. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice.*, v. 15, n. 6, p. 1177-1194, 1985.

BONAGURA, J. D.; PIPERS, F. S. Diagnosis of cardiac lesions by contrast echocardiography. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v. 182, n. 4, p. 396, 1983.

BOON, J. A. *Veterinary Echocardiography*. 2. ed. Oxford: Blackwell-Wiley, 2011.

BOON, J. A. *Two-Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner*. 2. ed. Colorado: Blackwell-Wiley, 2017.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 40, n. 2, p. 181-193, 2013.

BRADBURY, L. Veterinary anaesthesia: principles to practice. *Australian Veterinary Journal.*, v. 11, n. 89, p. 459-459, 2011.

BRODBELT, D. C. et al. Fatores de risco para morte relacionada ao anestésico em gatos: resultados da investigação confidencial sobre fatalidades perioperatórias de pequenos animais (CEPSAF). *British Journal of Anaesthesia.*, v. 99, n. 5, p. 617-623, 2007.

BRODBELT, D. C. et al. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 35, n. 5, p. 365-373, 2008.

BRODEUR, A.; WRIGHT, A.; CORTES, Y. Hypothermia and targeted temperature management in cats and dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.*, v. 27, n. 2, p. 151-163, 2017.

BROWN, S. et al. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

CARVALHO, E. R. et al. Dexmedetomidine low dose followed by constant rate infusion and antagonism by atipamezole in isoflurane-anesthetized cats: an echocardiographic study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 46, n. 1, p. 43-54, 2019.

CHIU, T. H. et al. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular

recording in vitro. *European Journal of Pharmacology.*, v. 285, n. 3, p. 261-268, 1995.

CLARK-PRICE, S. Hipotermia perianestésica inadvertida em pequenos animais. *Clínicas Veterinárias: Prática para Pequenos Animais.*, v. 45, n. 5, p. 983-994, 2015.

CLARK, L. Manual BSAVA de Anestesia e Analgesia Canina e Felina. *Anestesia e Analgesia Veterinária.*, v. 35, n. 1, p. 90, 2008.

CODD, E. E. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: Structural determinants and role in antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

CONGDON, J. M. et al. Avaliação dos efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de dexmedetomidina com e sem administração concomitante de atropina em cães. *Jornal da Associação Médica Veterinária Americana.*, v. 239, n. 1, p. 81-89, 2011.

CONRADO, A. L. V. et al. A ecocardiografia nas clínicas veterinárias de pequenos animais: roteiro prático para graduandos em estágio. *Investigação.*, v. 16, n. 8, 2017.

CÔTÉ, E. Echocardiography: Common pitfalls and practical solutions. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.*, v. 20, n. 3, p. 156-163, 2005.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Biochemical basis for deficient paracetamol glucuronidation in cats: An interspecies comparison of enzyme constraint in liver microsomes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.*, v. 49, n. 4, p. 446-449, 1997.

CREMER, J.; RICCÓ, C. H. Cardiovascular, respiratory and sedative effects of intramuscular alfaxalone, butorphanol and dexmedetomidine compared with ketamine, butorphanol and dexmedetomidine in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 20, n. 10, p. 973-979, 2018.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal.*, v. 152, n. 5, p. 519-535, 1996.

DHASMANA, K. M. et al. Role of central dopaminergic receptors in manic response of cats to morphine. *Psychopharmacologia.*, v. 24, n. 3, p. 380-383, 1972.

DIBARTOLA, S. P. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice.* 4.ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006.

DOS SANTOS OTERO, A. R. et al. Avaliação da infusão contínua de dexmedetomidina ou dexmedetomidina-midazolam sobre variáveis cardiorrespiratórias e qualidade da recuperação anestésica, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária.*, v. 38, n. 2, p. 168-174, 2016.

DRASNER, K.; FIELDS, H. L. Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat. *Pain.*, v. 32, n. 3, p. 309-312, 1988.

DUNDEE, J. W. et al. Midazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.*, v. 28, n. 6, p. 519-543, 1984.

DYSON, D. H. et al. Comparison of the efficacy of three premedicants administered to cats. *Canadian Veterinary Journal.*, v. 33, n. 7, p. 462, 1992.

DYSON, D. H.; GRANT MAXIE, M.; SCHNURR, D. Morbidity and mortality associated

with anesthetic management in small animal veterinary practice in Ontario. *Journal of the American Animal Hospital Association.*, v. 34, n. 4, p. 325-335, 1998.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. 1.ed. São Paulo: Roca, 2009. 632p.

FLÔRES, F. N. et al. Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos. *Ciencia Rural*, 2009.

FRAGATA, J.; AREIAS, J. C. Effects of gradual volume loading on left ventricular diastolic function in dogs: Implications for the optimisation of cardiac output: Volume loading and diastolic function. *Heart.*, v. 75, n. 4, p. 352-357, 1996.

GOWDA, R. M. et al. History of the evolution of echocardiography. *International Journal of Cardiology.*, v. 97, n. 1, p. 1-6, 2004.

GRANHOLM, M. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 33, n. 4, p. 214-223, 2006.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da estrutura e da função sistólica ventricular esquerdo na hipertensão arterial. *HiperAtivo.*, v. 5, n. 2, p. 23-31, 1998.

GRIMM, K. A. et al. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 66, n. 7, p. 1222-1226, 2005.

GRUBB, T. et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association.*, v. 56, n. 2, p. 59-82, 2020.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. *Veterinary Anaesthesia*. 10.ed. New York: W.B. Saunders, 2001.

HALL, R. I.; SZLAM, F.; HUG, C. C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.*, v. 16, n. 3, p. 251-262, 1988.

HELLEBREKERS, L. J.; VAN DEN BROM, W. E.; MOL, J. A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, v. 248, n. 1, p. 329-333, 1989.

HOFMAIER, F. et al. Range of blood lactate values in farm pigs prior to experimental surgery. *Laboratory Animals.*, v. 47, n. 2, p. 130-132, 2013.

ILKIW, J. E. et al. The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.*, v. 19, n. 3, p. 205-216, 1996a.

ILKIW, J. E. et al. The effect of intravenous administration of variable-dose midazolam after fixed-dose ketamine in healthy awake cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.*, v. 19, n. 3, p. 217-224, 1996b.

ILKIW, J. E. The optimal intravenous dose of midazolam after intravenous ketamine in healthy awake cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.*, v. 21, n. 1, p. 54-

61, 1998.

JACOBS, G.; KNIGHT, D. H. M-mode echocardiographic measurements in nonanesthetized healthy cats: effects of body weight, heart rate, and other variables. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 46, n. 8, p. 1705-1711, 1985.

JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. DE A.; KOGIKA, M. M. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2464p.

JOHARD, E. et al. Effects of sedation with dexmedetomidine and buprenorphine on echocardiographic variables, blood pressure and heart rate in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 20, n. 6, p. 554-562, 2018.

JULIÃO, G. H.; ABIMUSSI, C. J. X. Uso de dexmedetomidina em Medicina Veterinária: revisão de literatura. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP.*, v. 17, n. 1, p. 26-32, 2019.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists.*, v. 93, n. 5, p. 1345-1349, 2000.

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

KASTNER, S. et al. Modulation of sensory suppression: Implications for receptive field sizes in the human visual cortex. *Journal of Neurophysiology.*, v. 86, n. 3, p. 1398-1411, 2001.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13. ed. Porto Alegre: Editora AMGH, 2017.

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, 2015.

KITAHARA, F. R. et al. Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária.*, v. 9, n. 1, p. 128-130, 2002.

KLIDE, A. M. *Lumb & Jones: Veterinary Anesthesia*, 1.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. v. 83, n. 6, p 1354.

KLIDE, A. M.; CALDERWOOD, H. W.; SOMA, L. R. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 36, n. 7, p. 931, 1975.

KO, J. C. H. et al. Effects of intravenous diazepam or microdose medetomidine on propofol-induced sedation in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association.*, v. 42, n. 1, p. 18-27, 2006.

KO, J. C. H.; FOX, S. M.; MANDSAGER, R. E. Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v. 216, n. 10, p. 1578-1583, 2000.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. In: GRIMM, K, A. et al. *Anestesiologia e Analgesia em Veterinária: Lumb & Jones*. 5.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. cap. 11, p. 611-

675.

KUUSELA, E. et al. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 62, n. 4, p. 616-621, 2001.

LAGOS-CARVAJAL, A. et al. Determination of midazolam dose for co-induction with alfaxalone in sedated cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 46, n. 3, p. 299-307, 2019.

LAMONT, L. A. et al. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 62, n. 11, p. 1745-1762, 2001.

LAMONT, L. A. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice.*, v. 38, n. 6, p. 1187-1203, 2008.

LANGROD, J.; LOWINSON, J.; RUIZ, P. Methadone treatment and physical complaints: A clinical analysis. *Substance Use and Misuse.*, v. 16, n. 5, p. 947-952, 1981.

LEMKE, K. A. et al. Hemodynamic Effects of Atropine and Glycopyrrolate in Isoflurane-Xylazine-Anesthetized Dogs. *Veterinary Surgery.*, v. 22, n. 2, p. 163-169, 1993.

LEMOS, V. C. C. et al. Avaliação da dexmedetomidina e do tramadol, associados ao midazolam, em gatas anestesiadas com isoflurano e submetidas à ovariectomia. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.*, v. 69, n. 6, p. 1521-1528, 2017.

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.

LESTER, S. J. et al. Unlocking the Mysteries of Diastolic Function. Deciphering the Rosetta Stone 10 Years Later. *Journal of the American College of Cardiology.*, v. 51, n. 7, p. 679-689, 2008.

LOESCHER, W.; FREY, H. H. Pharmacokinetics of diazepam in the dog. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie.*, v. 254, n. 2, p. 180-195, 1981.

LOIOLA, R. Gato: o animal ideal do século XXI. **Veja**, abr. 2016.

LOMBARD, C. W. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 45, n. 10, p. 2015-2018, 1984.

MAIANTE, A. A. et al. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.*, v. 32, n. 4, p. 317-328, 2009.

MASSONE, F. Medicação pré anestésica. In: MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. p. 17-32.

MATHEWS, K. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *The Veterinary Nurse.*, v. 6, n. 3, p. 164-173, 2015.

MENDES, G. M. et al. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 5, n. 5, p. 265-

270, 2003.

MEURS, K. *Manual of Canine and Feline Cardiology* Tilley LP, Goodwin JK, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. 560 pp. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, v. 15, n. 5, p. 504-504, 2001.

MINORS, S. L.; O'GRADY, M. R. Resting and dobutamine stress echocardiographic factors associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman pinscher dogs. *Journal of veterinary internal medicine.*, v. 12, n. 5, p. 369-380, 1998.

MOHLER, H.; RICHARDS, J. G. The benzodiazepine receptor: A pharmacological control element of brain function. *European Journal of Anaesthesiology.*, v. 2, p. 15-24, 1988.

MONTEIRO, E. R. et al. Efeitos sedativo e cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science.*, v. 45, n. 4, p. 289-297, 2008.

MONTEIRO, E. R. et al. Evaluation of cardiorespiratory effects of combinations of dexmedetomidine and atropine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 11, n. 10, p. 783-792, 2009.

MORCERF, F. A. et al. Ecocardiografia. Método e valores normais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.*, v. 29, p. 459-465, 1976.

MUIR, W. W. Anesthesia for dogs and cats with cardiovascular disease - Part I. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.*, v. 20, n. 1, p. 78 1998.

MUIR, W. W.; HUBBEL, J. A. E. Procedimentos Anestésicos em Animais de Estimação Exóticos. In: Muir, W. W. et al. *Manual de Anestesia Veterinária*. 3.ed. Madrid: Elsevier Espana, 2001. p. 312-318.

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

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 4. ed. Brasil: Elsevier, 2010.

NGUYEN, V. et al. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiology Clinics.*, v. 35, n. 2, p. 233-245, 2017.

NISHIMURA, L. T. et al. Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 79, n. 3, p. 267-275, 2018.

NISHIMURA, R. A. et al. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clinic proceedings.*, v. 64, n. 1, p. 71-81, 1989.

NORDT, S. P.; CLARK, R. F. Midazolam: A review of therapeutic uses and toxicity. *Journal of Emergency Medicine.*, v. 15, n. 3, p. 357-365, 1997.

OLIVEIRA, W. et al. Avaliação do Volume de Ejeção Ventricular Esquerda pelo Ecocardiograma Tridimensional Colorido. *Revista Brasileira ecocardiografia*, p. 44-50, 2011.

- OSSIPOV, M. H.; SUAREZ, L. J.; SPAULDING, T. C. Antinociceptive interactions between alpha2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesthesia and Analgesia.*, v. 68, n. 3, p. 194-200, 1989.
- PACKER, R. A. et al. D-lactic acidosis secondary to exocrine pancreatic insufficiency in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, v. 19, n. 1, p. 106-110, 2005.
- JUVER, J. P. da S. et al. Uso da metadona no tratamento da dor neuropática não-oncológica. Relato de casos. *Revista Brasileira de Anestesiologia.*, v. 55, n. 4, p. 450-459, 2005.
- PIPERS, F. S.; HAMLIN, R. L. Echocardiography in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v.170, n. 8, p. 815-819, 1977.
- PIPERS, F. S.; HAMLIN, R. L. Clinical use of echocardiography in the domestic cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v. 176, n. 1, p. 57-61, 1980.
- PYPENDOP, B. H. et al. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 38, n. 6, p. 555-567, 2011.
- PYPENDOP, B. H.; HONKAVAARA, J.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine, MK-467 and their combination following intramuscular administration in male cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 44, n. 4, p. 823-831, 2017.
- RANKIN, D. C. Sedatives and Tranquilizers. In: GRIMM, K.A. et al. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. Cap. 10, p.577-610.
- READER, R. C.; BARTON, B. A.; ABELSON, A. L. Comparison of two intramuscular sedation protocols on sedation, recovery and ease of venipuncture for cats undergoing blood donation. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 21, n. 2, p. 95-102, 2019.
- RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: O papel da metadona. *Revista Brasileira de Anestesiologia.*, v. 52, n. 5, p. 644-651, 2002.
- ROBERTSON, S. A. et al. AAFP Feline Anesthesia Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 20, n. 7, p. 602-634, 2018.
- ROBERTSON, S. A.; WEGNER, K.; LASCELLES, B. D. X. Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v.11, n.2, p. 76-81, 2009.
- ROBINSON, R.; BORER-WEIR, K. The effects of diazepam or midazolam on the dose of propofol required to induce anaesthesia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 42, n. 5, p. 493-501, 2015.
- RODRIGUES, M. K. F. et al. Uso do ecocardiograma na avaliação cardíaca de bovinos. *Enciclopédia Biosfera*, v.11, n.22, p. 2749, 2015. Disponível em <<http://200.137.217.156/bitstream/ri/14067/5/Artigo%20-%20Milenna%20Karoline%20Fernandes%20Rodrigues%20-%202015.pdf>> Acesso em: 20 mai. 2020.
- SALLINEN, J. et al. Adrenergic $\alpha(2C)$ -receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *Journal of Neuroscience.*, v. 18, n. 8, p. 3035-3042, 1998.

SAMPAIO, I. B. M. *Estatística Aplicada a Experimentação Animal*. 4. ed. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2015.

SÁNCHEZ, A. et al. Effects of altering the sequence of midazolam and propofol during co-induction of anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 40, n. 4, p. 359-366, 2013.

SANTIAGO, T. V; EDELMAN, N. H. Opioids and breathing. *Journal of applied physiology.*, v. 59, n. 6, p. 1675-1685, 1985.

SCHOBBER, K. E.; LUIS FUENTES, V.; BONAGURA, J. D. Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research.*, v. 64, n. 1, p. 93-103, 2003.

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

SCROLLAVEZZA, P. et al. Evaluation of the muscular relaxant effect of dexmedetomidine or medetomidine in cats. *Veterinary Research Communications.*, v. 33, n. 1, p. 213-215, 2009.

SEDDIGHI, R. et al. The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*, v. 38, n. 3, p. 195-202, 2011.

SELMI, A. L. et al. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidinebutorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v. 222, n. 1, p. 37-41, 2003.

SHAFFORD, H. L. Serenity Now: Practical Sedation Options for Cats. *Veterinary Anesthesia Specialists*, v. 26, 2015. Disponível em: <http://vetanesthesiaspecialists.com/wp-content/uploads/2015/11/SerenityNowSedationOptions_Feline_ABVP2015_HeidiLShafford.pdf> Acesso em: 10 mai. 2020.

SHAH, M. et al. Comparison between methadone and buprenorphine within the QUAD protocol for perioperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, v. 21, n. 8, p. 723-731, 2019.

SILVA, E. F. et al. EcoDopplercardiografia em coelhos: Uso de midazolam e midazolam associado à cetamina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.*, v. 63, n. 6, p. 1399-1404, 2011.

SILVA, J. DE A. et al. Intoxicação pela interação de fármacos em um felino: relato de caso. In: *Estudos em Medicina Veterinária e Zootecnia 2.*, p. 388-416, 2019

SINATRA, R. S; JAHR J. S.; WATKINS-PITCHFORD, J. M. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. 1.ed. New York: Cambridge Medicine, 2011.

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, n. 11, p. 885, 2003.

SLINGSBY, L. S.; BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C. Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *Journal*

of Feline Medicine and Surgery., v. 17, n. 10, p. 864-872, 2015.

SOARES, E. C. et al. Índices ecodopplercardiográficos de função diastólica de gatos saudáveis não sedados. *Ciência Rural.*, v. 35, n. 6, p. 1357-1362, 2005.

SZATMÁRI, V.; SÓTONYI, P.; VÖRÖS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: A review. *Veterinary Radiology and Ultrasound.*, v. 42, n. 2, p. 93-107, 2001.

TRANQUILLI, W. J. et al. Evaluation of Three Midazolam-Xylazine Mixtures Preliminary Trials in Dogs. *Veterinary Surgery.*, v. 19, n. 2, p. 168-172, 1990.

VAN BEUSEKOM, C. D.; FINK-GREMMELS, J.; SCHRICKX, J. A. Comparing the glucuronidation capacity of the feline liver with substrate-specific glucuronidation in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.*, v. 37, n. 1, p. 18-24, 2014.

VOLPATO, J. et al. Efeitos de dois protocolos de sedação sobre as variáveis bioquímicas em gatos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.*, v. 68, n. 5, p. 1129-1136, 2016.

WAGENER, G.; BRENTJENS, T. E. Anesthetic Concerns in Patients Presenting with Renal Failure. *Anesthesiology Clinics.*, v. 28, n. 1, p. 39-54, 2010.

WALLENSTEIN, M. C. Biphasic effects of morphine on cardiovascular system of the cat. *European Journal of Pharmacology.*, v. 59, n. 3-4, p. 253-260, 1979.

WARNE, L. N. et al. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v. 243, n. 6, p. 844-850, 2013.

ZDRAVKOVIĆ, M. et al. A historical perspective of tissue Doppler--when the starlight illuminates the myocardial function. *Medicinski pregled.*, v. 59, n. 1-2, p. 85, 2006.