



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**CAMILA SILVA SANTOS**

**EFEITOS GLICÊMICOS DA DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA AO TRAMADOL E  
COMPARAÇÃO DA RECUPERAÇÃO COM IOIMBINA E ATIPAMEZOL EM  
FELINOS**

**CRUZ DAS ALMAS-BA  
2019**

CAMILA SILVA SANTOS

**EFEITOS GLICÊMICOS DA DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA AO TRAMADOL E  
COMPARAÇÃO DA RECUPERAÇÃO COM IOIMBINA E ATIPAMEZOL EM  
FELINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à  
Coordenação do Curso de Graduação em  
Medicina Veterinária, da Universidade Federal  
do Recôncavo da Bahia, como requisito  
parcial para obtenção do grau de Bacharel em  
Medicina Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Vanessa Bastos  
de Castro Souza.

CRUZ DAS ALMAS-BA  
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

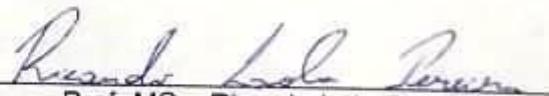
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAMILA SILVA SANTOS

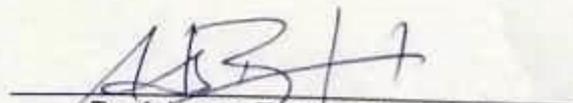
EFEITOS GLICÊMICOS DA DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA AO TRAMADOL  
E COMPARAÇÃO DA RECUPERAÇÃO COM IOIMBINA E ATIPAMEZOL EM  
FELINOS



Prof. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Prof. MSc. Ricardo Lola Pereira  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Dr. Adamas Passinari Bonfada  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 10 de julho de 2019.

## AGRADECIMENTOS

Sobretudo agradeço a Deus pela capacitação, sustentação emocional e Suas providências. Reconheço em todos os momentos a Sua mão. Mesmo quando julguei as dificuldades grandes, o Senhor demonstrava seu controle absoluto e ininterrupto.

Com grande alegria também constato que apoio de amigos, familiares e profissionais nunca me faltaram. Agradeço o amor, confiança, incentivo e suporte de minha família: meu pai Edinaldo, meu irmão Caio, minha cunhada Danielle, meu sobrinho Ricardo (que ao seu modo entendeu todas as minhas ausências), tias, tios e primos.

Ressalto especialmente o meu avô Benício (*in memoriam*) e seu legado. Sua história, honra e conselhos fizeram e farão diferenças positivas em cada passo dado.

Enalteço também minha mãe Benilde, meu melhor exemplo de mulher e discípula do caráter ímpar de meu avô. Todo o cuidado, amor e ensino dedicados desde sempre a mim foram cruciais em minha trajetória acadêmica. E afirmo, sem dúvidas, que ela é coparticipante ativa nas minhas conquistas.

Tive o privilégio de ter um rosto familiar com quem partilhei cada degrau acadêmico e os desafios envolvidos: minha prima Nara. Sermos irmãs nas necessidades e implicâncias trouxe leveza às obrigações.

Agradeço grandemente a UFRB por todas as experiências e desenvolvimento que me proporcionou. À família que nela conheci: Alexandra, Áureo, Gilberto, Isabela, Vinicius Tauã e Vinicius Vieira. Pessoas com quem dividi minha rotina, construí as melhores lembranças desse período, ri até a extenuação, partilhei anseios, preocupações e hábitos, aprendi diariamente e que ganharam minha total confiança e carinho.

Aos bons amigos e colegas com quem tive a alegria de conviver, aprender e crescer. Aos animais que encontrei dentro e fora dos muros da universidade e que sempre foram fontes de estímulo, encantamento e revigor.

Aos profissionais que muito me ensinaram, dentro e fora da sala de aula. Cito aqui nomes que conquistaram minha admiração: Evani Strada, Reuber Cardoso, Adamas Bonfada, Cristiane Aguiar, Wendell Perinotto e Larissa Pires. Saliento Vanessa Castro que me concedeu sua orientação e possibilitou, ainda no início do curso, meu primeiro contato com a área que me cativou.

Por fim, declaro que muitos foram os que colaboraram com esse projeto de modo que enumerar nominalmente os que participaram na divulgação das castrações, nas consultas pré-cirúrgicas e nos dias de execução do projeto poderia recair na injustiça de algum esquecimento. Então os represento por meio dos que estiveram envolvidos integralmente: Vanessa Castro, orientadora; Adamas Bonfada,

cirurgião; Alexandra Bispo, Kayla Matos e Vinícius Tauã, coparticipantes. Dedico a todos meu muito obrigado.

SANTOS, Camila Silva. **Efeitos glicêmicos da dexmedetomidina associada ao tramadol e comparação da recuperação com ioimbina e atipamezol em felinos.**

Cruz das Almas – Ba, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, 2019 (Trabalho de Conclusão de Curso). Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza.

## RESUMO

Fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos são amplamente empregados como medicação pré-anestésica para felinos. A dexmedetomidina é uma representante desse grupo, que apresenta alta seletividade e especificidade por receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, relação  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, conferindo sedação, analgesia e miorelaxamento, com baixa depressão respiratória e alterações cardiorrespiratórias discretas para felinos. Entre os efeitos endócrinos tem-se a diminuição da insulina circulante, resultando em hiperglicemia. Por sua vez, a ioimbina e o atipamezol são medicações que permitem a reversão dos efeitos dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. O presente estudo objetivou a avaliação das alterações glicêmicas decorrentes da administração associada de dexmedetomidina e tramadol e da comparação do tempo de recuperação da ioimbina e atipamezol em felinos. Para tanto, oito gatos, clinicamente saudáveis, sem raça definida, tiveram suas glicemias avaliadas e em seguida foram submetidos a sedação combinada de dexmedetomidina (40 $\mu$ g/kg) e tramadol (2mg/kg), ambos por via intramuscular. Os pacientes foram então induzidos anestésicamente com propofol (5mg/kg) por via intravenosa para realização de orquiectomia e submetidos a anestesia local por meio de lidocaína com vasoconstritor (9mg/kg) por via subcutânea no local da incisão e no cordão espermático. Decorridos 30 minutos da aplicação dos sedativos foram aplicadas medicações para reversão dos efeitos da dexmedetomidina: 4 gatos do grupo DTI receberam 0,1mg/kg de ioimbina por via intravenosa, enquanto que em outros 4 animais do grupo DTA foi administrado 0,2mg/kg de atipamezol por via intravenosa. Imediatamente após a administração dos antagonistas os animais foram posicionados em decúbito lateral e os períodos de recuperação foram cronometrados, havendo nova mensuração da glicemia 5 minutos após a aplicação dos reversores. Os valores glicêmicos constatados após a aplicação da dexmedetomidina e dos antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos foram estatisticamente maiores em relação aos valores basais. Os valores expressos após a aplicação do atipamezol foram estatisticamente superiores aos valores aferidos após ação da dexmedetomidina. Quanto à avaliação da recuperação anestésica não houve diferença significativa de duração e qualidade entre os grupos DTA e DTI. Tais resultados denotam que o efeito hiperglicêmico da dexmedetomidina não excede significativamente os valores hemostáticos e que o atipamezol e ioimbina possuem efeitos eficazes semelhantes para a reversão dos efeitos sedativos da dexmedetomidina.

**Palavras chave:** Dexmedetomidina, glicemia, reversão, felinos.

SANTOS, Camila Silva. **Glycemic effects of dexmedetomidine associated with tramadol and comparison of recovery with yohimbine and atypamezol in felines.** Cruz das Almas – Ba, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, 2019 (Course Final Paper). Advisor: Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza.

## ABSTRACT

$\alpha_2$  adrenergic agonist drugs are widely used as pre-anesthetic medication for cats. Dexmedetomidine is a representative of this group, which has high selectivity and specificity for  $\alpha_2$ -adrenergic receptors, ratio  $\alpha_2:\alpha_1$  of 1600:1, providing sedation, analgesia and miorelaxation, with low respiratory depression and discrete cardiorespiratory alterations to felines. Among the endocrine effects is the reduction of circulating insulin, resulting in hyperglycemia. In turn, the ioimbine and atypamezol are medications that allow you to reverse the effects of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. The present study aimed at evaluating the glucose changes arising from the associated administration of dexmedetomidine and tramadol and comparison of recovery time of yohimbine and atypamezol in felines. For both, eight clinically healthy cats, without defined breed, had their blood glucose levels were evaluated and then submitted to combined sedation with dexmedetomidine (40 $\mu$ g/kg) and tramadol (2 mg/kg), both intramuscular. The patients were then anestésicamente induced with propofol (5mg/kg) intravenously for performing orchiectomy and submitted to local anesthesia by means of lidocaine with epinephrine (9 mg/kg) subcutaneously at the incision site and the spermatic. After 30 minutes of application of sedatives were applied medication to reverse the effects of dexmedetomidine: 4 cats of the DTI group received 0.1mg/kg yohimbine intravenously, while in other 4 animals of group DTA was administered 0.2mg/kg atypamezol intravenously. Immediately after the administration of the antagonists, the animals were positioned in the lateral decubitus and the periods of recovery were timed, no new measurement of glucose 5 minutes after the application of the Reversers. The glucose values observed after the application of dexmedetomidine and  $\alpha_2$  adrenergic antagonists were statistically higher in relation to baseline values. The values expressed after the application of Atypamezol were statistically higher than those measured values after action of dexmedetomidine. Regarding the evaluation of anesthetic recovery, there was no significant difference in duration and quality between the groups DTA and DTI. These results demonstrate that the hyperglycemic effect of dexmedetomidine has not significantly exceeds the values hemostásicos and atypamezol and yohimbine have effective effects similar to the reversal of the sedative effects of dexmedetomidine.

**Key words:** Dexmedetomidine, glycemia, rollback, felines.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão dos índices glicêmicos em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40 µg/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40 µg/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + loimbina 0,1 mg/kg). 24
- Figura 2 - Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão do tempo de sustentação de cabeça em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40 µg/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40 µg/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + loimbina 0,1 mg/kg). 25
- Figura 3 - Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão do tempo de adoção da postura quadrupedal em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40 µg/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40 µg/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + loimbina 0,1 mg/kg). 26

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores Médios ( $\bar{x}$ ) e desvios-padrão (S) dos índices glicêmicos em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2  $\text{mg}/\text{kg}$  + Propofol 5 $\text{mg}/\text{kg}$  + Atipemazol 0,2 $\text{mg}/\text{kg}$ ); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2  $\text{mg}/\text{kg}$  + Propofol 5 $\text{mg}/\text{kg}$  + Ioimbina 0,1  $\text{mg}/\text{kg}$ ). 24

Tabela 1 - Valores Médios ( $\bar{x}$ ) e desvios-padrão (S) do tempo de recuperação anestésica em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2  $\text{mg}/\text{kg}$  + Propofol 5 $\text{mg}/\text{kg}$  + Atipemazol 0,2 $\text{mg}/\text{kg}$ ); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2  $\text{mg}/\text{kg}$  + Propofol 5 $\text{mg}/\text{kg}$  + Ioimbina 0,1  $\text{mg}/\text{kg}$ ). 23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MPA = medicação pré-anestésica

$\alpha$  = alfa

$\beta$  = beta

SNP = sistema nervoso periférico

SNC = sistema nervoso central

pKa = constante de ionização do ácido

pH = potencial hidrogeniônico

% = porcentagem

DC = débito cardíaco

$\sigma$  = sigma

$\kappa$  = capa

$\mu$  = mi

GABA = Ácido gama-aminobutírico

NMDA = N-metil D-Aspartato

CEUA = Comissão de Ética no Uso de Animais

UFRB = Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

HUMV = Hospital Universitário de Medicina Veterinária

TPC = tempo de preenchimento de capilar

PRP = período de reversão

PRT = período de recuperação total

ANOVA = Análise de Variância

dL = decilitros

FR = frequência respiratória

FC = frequência cardíaca

IM = intramuscular

IV = intravenoso

kg = quilograma

min. = minuto

ml = mililitros

mg = miligrama

mmHg = milímetro de mercúrio

P = nível de significância

$\mu\text{g}$  = micrograma

$\pm$  = mais ou menos

$\bar{x}$  = média

S = desvio padrão

## SUMÁRIO

RESUMO.....	05
ABSTRACT.....	06
LISTA DE FIGURAS.....	07
LISTA DE TABELAS.....	08
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	09
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Agonistas $\alpha_2$ adrenérgicos.....	15
3.2 Cloridato de Dexmedetomidina.....	16
3.3 Antagonistas $\alpha_2$ adrenérgicos.....	18
3.4 Tramadol.....	20
3.5 Propofol.....	20
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1 Análise estatística.....	23
5. RESULTADOS.....	24
6. DISCUSSÃO.....	27
7. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

## 1. INTRODUÇÃO

Felinos são donos de particularidades comportamentais e fisiológicas determinantes na escolha e adequação dos protocolos anestésicos. Estes facilmente desenvolvem estresse, são propensos a hipotermia e possuem limitações enzimáticas, condições que podem colaborar com complicações no trans-cirúrgico e pós-cirúrgico (ROBERTSON, 2016). As medicações pré-anestésicas (MPA) tornam-se então aliadas fundamentais, uma vez que proporcionam redução do desconforto animal e de reações indesejadas da anestesia (MASSONE, 2011).

Entre as principais alternativas de MPA utilizadas em felinos tem-se os fármacos classificados como  $\alpha$ -agonistas adrenérgicos (KAMIBAYASHI, MAZE, 2000), sendo a xilazina e a medetomidina os representantes de maior emprego na medicina veterinária (CARDOSO, 2009). Entretanto, estudos acerca dos receptores envolvidos com os mecanismos de ação deste grupo possibilitaram o desenvolvimento de novos agentes mais potentes e seletivos (ANSAH, RAEKALLIO, VAINIO, 2000).

A dexmedetomidina é um fármaco altamente seletivo por receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, relação  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, que oferece sedação, analgesia e relaxamento muscular, não produzindo depressão respiratória importante (BAGATINI et.al, 2002; PLUMB, 2005; FANTONI e CORTOPASSI, 2010). Embora seu emprego na medicina veterinária ainda seja discreto (SOUZA, 2006), estudos em felinos já demonstraram que possui uma apresentação mais branda dos efeitos colaterais clássicos dos  $\alpha$ -agonistas (NAGORE et al. 2012).

Um dos efeitos endócrinos observados quando utiliza-se  $\alpha$  agonistas adrenérgicos é diminuição da insulina circulante através da interação receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos das células  $\beta$  do pâncreas, induzindo hiperglicemia (VILLELA, NASCIMENTO, CARVALHO, 2003; SAHA et. al, 2005; KANDA & HIKASA, 2008).

Uma das vantagens na utilização dos fármacos deste grupo está na possibilidade de reversão de seus efeitos por meio de antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (MONTEIRO, 2012). A ioimbina é um antagonista da xilazina, que em altas doses interage com receptores dopaminérgicos e serotominérgicos (TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2007). Já o atipamezol faz parte da nova geração de antagonistas, com maior seletividade aos receptores  $\alpha_2$ . Sua ação terapêutica inicia

com cinco minutos, não apresentando reincidência dos efeitos antagonizados, devido à meia vida de duas horas, compatível com a meia vida da dexmedetomidina (KAMIBAYASHI, MAZE, 2000).

## **2. OBJETIVOS**

O presente estudo teve por objetivo a avaliação das alterações glicêmicas decorrentes da administração de dexmedetomidina e a comparação do tempo de recuperação com ioimbina e atipamezol em felinos.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Agonistas $\alpha_2$ adrenérgicos

Os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos atuam na diminuição das catecolaminas circulantes, suprimindo as respostas simpáticas. Dessa forma faz-se necessário o entendimento da fisiologia desse eixo neuroendócrino para o emprego seguro desses fármacos.

O sistema nervoso autônomo simpático é composto por fibras nervosas situadas no SNC, principalmente no núcleo locus coeruleus, localizado no tronco encefálico, e também presentes no sistema nervoso periférico (SNP), emergindo da medula espinhal, entre a primeira vértebra torácica e a terceira vértebra lombar. Suas fibras pré-ganglionares têm como neurotransmissores a acetil-colina, enquanto que nas sinapses efetoras têm-se a liberação de noradrenalina (FANTONI & CORTOPASSI, 2010; GILSBACH et al., 2011; SPINOSA, GÓRNIAC & BERNARDI, 2017).

Na membrana das células efetoras ou na membrana neural pré-sináptica a noradrenalina se liga a receptores adrenérgicos, moléculas glicoproteicas categorizadas pelo tipo de resposta que induzem (MAZE & TRANQUILLI, 1991). Os três principais grupos de adrenoreceptores são: Alfa-adrenérgicos,  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2; beta-adrenérgicos,  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2; e dopaminérgicos, Dopa1 e Dopa2. Extrai-se ainda dentro do subtipo  $\alpha$ -1 as ramificações  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{1c}$  e no subtipo  $\alpha$ -2,  $\alpha_{-2a}$ ,  $\alpha_{-2b}$ ,  $\alpha_{-2c}$  e  $\alpha_{-2d}$  (BYLUND, 1988, BOSCO & BRAZ, 2001).

Classifica-se como  $\alpha$ -1 os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos localizados nas células efetoras que quando ativados induzem respostas simpáticas nos sistemas respiratório, circulatório, termorregulador, gastrintestinal, genitourinário e metabólico (FANTONI & CORTOPASSI, 2010; SPINOSA, GÓRNIAC & BERNARDI, 2017). A estimulação  $\alpha$ -1 resulta em hipertensão, excitação, aumento da atividade locomotora (AMBRISKO & HIKASA, 2002).

Os receptores  $\alpha$ -2 estão presentes, sobretudo, em membranas pré-sinápticas do SNC e SNP, sendo encontrados também em rins, fígado, trato gastrointestinal, pâncreas, tecido adiposo, útero e plaquetas (FANTONI & CORTOPASSI, 2010). A

ação pré-sináptica dos adrenocetores  $\alpha$ -2 está associada ao controle da homeostasia do sistema simpático, por meio da inibição da liberação do neurotransmissor adrenérgico na fenda sináptica (BREDE et al., 2002).

Brede et al. (2002) apontaram os receptores  $\alpha$ -<sub>2a</sub> como mecanismos cruciais na inibição da liberação de noradrenalina, envolvidos em respostas sedativas, analgésicas, hipotensoras e bradicárdicas. Gilsbach et al. (2011) relataram que a estimulação dos adrenocetores  $\alpha$ -<sub>2b</sub> está vinculada ao aumento transitório da resistência vascular e consequente bradicardia, enquanto que a ativação dos receptores  $\alpha$ -<sub>2c</sub> promove efeito hipotérmico. Raczak-Gutknecht et al. (2017) descreveram a localização  $\alpha$ -<sub>2d</sub> em membranas efetoras do sistema autônomo simpático.

Desta forma, os fármacos da classe dos agonistas  $\alpha$ 2 adrenérgicos agem estimulando esse subgrupo de receptores adrenérgicos, promovendo consequentemente a simpatólise através da diminuição das catecolaminas circulantes, obtendo assim efeitos de sedação, analgesia, hipotensão, bradicardia, relaxamento muscular e alterações endócrinas e metabólicas, que permitem seu uso como aliados na anestesia veterinária (MAZE & TRANQUILLI, 1991; ALVES, BRAZ & VIANNA, 2000; NOCITI, 2001; FANTONI & CORTOPASSI, 2010; GILSBACH et al., 2011; SPINOSA, GÓRNIAC & BERNARDI, 2017).

### **3.2 Cloridato de Dexmedetomidina**

A dexmedetomidina, caracterizada farmacologicamente como monoclóridato de ( $\pm$ )-4-(S)-[1-(2,3-Dimetilfenil)-1H-imidazol], é uma droga agonista de receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos elaborada a partir de um enantiômero dextrógiro da medetomidina (FANTONI & CORTOPASSI, 2010).

Assim como os demais agentes  $\alpha$ 2-agonistas, seu mecanismo de sedação ocorre pela diminuição das catecolaminas circulantes, atenuando a excitação do sistema nervoso central (SNC) e promovendo hipnose, relaxamento muscular, ataxia e analgesia (FANTONI e CORTOPASSI, 2010).

Empregada como medicação sedativa e pré-anestésica na medicina humana e veterinária, a dexmedetomidina apresenta maior potência e menos efeitos indesejáveis do que as demais medicações do grupo, devido a sua alta seletividade

por receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, com uma relação de  $\alpha$ 2: $\alpha$ 1 de 1620:1 (VIRTANEN et al., 1988; VICKERY & MAZE, 1989; AHMAD, AMARPAL e GUGJOO, 2018).

Com característica lipofílica, pH entre 4,5 e 7,0 e pKa de 7,1, a dexmedetomidina apresenta meia vida de distribuição de nove minutos e de eliminação de duas horas e vinte e cinco minutos, podendo ser administrada por via intravenosa, intramuscular, subcutânea e transmucosa oral. De biotransformação hepática, pelo complexo citocromo P450, possui eliminação em 95% pela urina e 5% através das fezes (BAGATINI et.al, 2002; VILLELA, NASCIMENTO JR, 2003; CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008; CARTER et al., 2013).

Sua sedação e analgesia são dose dependentes (LEMKE, 2013). O efeito sedativo e ansiolítico desse fármaco, assim como dos demais agonistas  $\alpha$ 2 adrenérgicos, é advindo da inibição da liberação de noradrenalina e simpatólise, aliada a diminuição da excitação dos neurônios do SNC (AGHAJANIAN & VANDERMAELEN, 1982). Por sua vez, a analgesia decorre de interferências em mecanismos de transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção do estímulo nociceptivo. A inibição da liberação de neurotransmissores em fibras aferentes afeta a transdução de sinais, bem como a supressão de neuropeptídios no corno dorsal da medula espinhal a modulação de impulsos dolorosos. No locus coeruleus a alta concentração de  $\alpha$ 2-adrenoceptores favorece a atuação sobre a nocicepção (CULLEN, 1996; MURREL & HELLEBREKERS, 2005).

Quanto às respostas cardiovasculares, inicialmente ocorre hipertensão pela ativação  $\alpha$ 2-adrenoceptores pós-sinápticos que geram vasoconstricção sistêmica. Em consequência da ativação dos receptores pré-sinápticos, juntamente com a estimulação de barorreceptores reflexa à hipertensão, ocorre uma supressão simpática e excitação parassimpática, repercutida em hipotensão, bradicardia e redução do débito cardíaco (DC). A intensidade das alterações cardiovasculares varia com a espécie, dose e tônus simpático individual, sendo normalmente os cães mais sensíveis que os gatos (BAGATINI et.al, 2002; MURREL & HELLEBREKERS, 2005; BACCHIEGA, SIMAS, PINTO, 2008; AHMAD, AMARPAL e GUGJOO, 2018). Tranquilli et al. (2007) relataram a diminuição de 50% da frequência cardíaca sem alteração aparente da pressão arterial em felinos.

Alguns autores sugeriram uma resposta antiarrítmica da dexmedetomidina que poderia estar ligada a ação sobre receptores imidazolínicos e pela não ativação dos receptores  $\alpha$ -1 (KHAN et al., 1999; BARBOSA et al., 2007; LEMKE, 2013).

Devido à ação de diminuição da excitação dos neurônios do locus coeruleus, que também compõe o centro neural respiratório, têm-se a diminuição da frequência respiratória e do volume minuto, porém ocorre elevação do volume corrente e diminuição da produção de dióxido de carbono, prevenindo alterações hemogasométricas significativas (TRANQUILLI et al., 2007; LEMKE, 2013).

Pela ativação do centro do vômito, os animais podem apresentar náuseas e êmese, além de poderem ter diminuição da motilidade gastrointestinal por ação em receptores  $\alpha$ -2 centrais e periféricos (LEMKE, 2013; AHMAD, AMARPAL e GUGJOO, 2018).

Sobre o sistema urinário a dexmedetomidina promove aumento da diurese através da interferência na ação do hormônio antidiurético (ADH) sobre os tubos renais e coletores, elevando a diurese por meio da diminuição na reabsorção de água (ALVES, BRAZ & VIANNA, 2000).

Outro efeito da dexmedetomidina de grande interesse a medicina veterinária que ainda encontra-se em estudo é a neuroproteção (LIMA, RODRIGUES & SILVA, 2011; SCHOELER et al., 2012;).

O efeito hiperglicêmico decorre da ação sobre receptores  $\alpha$ -2<sub>a</sub> pós-sinápticos expressos nas células beta-pancreáticas, gerando diminuição na liberação de insulina e conseqüente elevação transitória da glicêmica (AMBRISKO & HIKASA, 2002; FAGERHOLM et al., 2004; RESTITUTTI et al., 2012). Raekallio et al. (2005) descreveram que a alteração glicêmica decorrente da aplicação de dexmedetomidina em cães da raça Beagle foi sensível com 30 minutos e revertida espontaneamente após 90 minutos. Bouillon et al. (2019) constataram alterações significativas nas concentrações de glicose em gatos 60 e 120 minutos após a aplicação intravenosa de dexmedetomidina.

### **3.3 Antagonistas $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicos**

Antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos são fármacos com composições moleculares que permitem a ocupação do sítio de ligação da noradrenalina, impedindo dessa forma a interação do neurotransmissor e seus agonistas. Como consequência pode-se ter a supressão da atividade simpática (SPINOSA, GÓRNIK & BERNARDI, 2017).

Entre os antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos de interesse na medicina veterinária tem-se o atipamezol, a ioimbina, a tolazolina, o idazoxan e o MK-467, sendo os dois primeiros os mais comuns na rotina anestésica (CARDOSO, 2009; BENNETT et al., 2016).

O atipamezol e a ioimbina apresentam seletividade por  $\alpha$ -adrenoceptores de 8526:1 e 40:1, respectivamente (LUMB & JONES, 2014).

O atipamezol apresenta pico de concentração plasmática com quinze minutos e meia vida de eliminação de duas horas, tempo compatível com a meia vida da dexmedetomidina, conferindo segurança de que não haja recorrência dos efeitos antagonizados (LEMKE, 2013). A antagonização dos efeitos decorrentes da ação da dexmedetomidina inicia-se com cinco minutos, podendo se observar excitação, taquicardia, micção, salivação e hipotensão (LUMB & JONES, 2014), porém em felinos não foram relatados tais efeitos (BALDO & NUNES, 2003).

Geralmente o atipamezol é empregado quando se deseja reverter os efeitos cardiovasculares e sedativos da dexmedetomidina, em uma dose quatro a seis vezes superior a do sedativo, porém revertendo também a analgesia. A via intramuscular tem resposta rápida, mas em emergências a via intravenosa é recomendada (LEMKE, 2013).

Ao antagonizar receptores  $\alpha_2$ , a ioimbina estimula a liberação de noradrenalina, dessa forma promove uma estimulação do sistema nervoso simpático, gerando aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, além de excitação do paciente (ANDRADE, 2004; SPINOSA, GÓRNIK & BERNARDI, 2017). É utilizada através da via intramuscular para reverter os efeitos cardiovasculares e sedativos dos  $\alpha_2$  agonistas em diversas espécies, entre elas felinos domésticos e silvestres. Em gatos, a administração via intravenosa gera

retorno da consciência entre três a cinco minutos (TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2007).

### 3.4 Tramadol

O tramadol é um opióide de ação em receptores  $\mu, \delta$  e  $\kappa$ , que também interfere nas vias de ação da noradrenalina e serotonina, promovendo uma analgesia limitada (RAFFA et al., 1992; READ, KHATUN & MURPHY, 2019). É amplamente utilizado na medicina veterinária no controle de dores leves a moderadas e em associação com outros fármacos nos momentos pré e pós-operatórios (FANTONI & CORTOPASSI, 2010; MASSONE, 2011).

Entre os efeitos do tramadol descritos tem-se sedação, analgesia e depressão respiratória (CALDEIRA et al., 2006; FLÔR, 2006). Não é apontada ação sobre a glicemia.

O tramadol é uma medicação frequente na rotina de atendimento de felinos, com relatos de analgesia suficiente em procedimentos de baixo a médio estímulo álgico em que haja combinação desse opióide com anti-inflamatórios não esteroidais na analgesia pré-operatória (TEIXEIRA et al., 2019).

### 3.5 Propofol

O propofol é um anestésico intravenoso de ação hipnótica que age sobre receptores GABA e NMDA. Seu rápido período de latência, associado a suave indução e recuperação e razoável estabilidade cardiorrespiratória tornam o propofol um dos principais agentes de indução anestésica (ORSER et al., 1995; MASSONE, 2011).

Em estudo das alterações bioquímicas decorrentes da administração de propofol em coelhos, desenvolvido por Paço (2013), foi constatado pouca influência desse agente sobre a glicemia.

A dose de propofol necessária à indução anestésica varia de acordo com a associação de fármacos utilizada (SMITH et al., 1993; ZORAN, 1993). Estudos demonstraram que a combinação de dexmedetomidina e propofol influi em

diminuição da frequência cardíaca e demais alterações hemodinâmicas, requerendo cautela em animais cardiopatas (KUUSELA et al, 2003; CASTRO, 2008).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB, campus de Cruz das Almas, e foi aprovado sob o protocolo 23007.009599/2018-10.

Foram utilizados 8 felinos, machos, hípidos, adultos, pelo curto brasileiro, do Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV/UFRB) para realização de orquiectomia. Os tutores que aceitaram participar do experimento assinaram termo de aceitação. Os animais foram submetidos ao exame físico e laboratorial, sendo selecionados somente aqueles que apresentaram boas condições clínicas. Os parâmetros avaliados compreenderam temperatura retal, auscultação cardíaca e pulmonar, tempo de preenchimento capilar (TPC), avaliação de linfonodos e estado de hidratação, além de coloração das mucosas. Os animais foram submetidos a jejum sólido de oito horas e jejum hídrico de duas horas previamente ao início do procedimento anestésico.

Todos os animais receberam medicação pré-anestésica com dexmedetomidina (40µg/kg) e tramadol (2 mg/kg), pela via intramuscular. Indução anestésica com propofol (5mg/kg) pela via intravenosa e lidocaína com vasoconstritor (9mg/kg) por via subcutânea no local da incisão e no cordão espermático. O Grupo DTI (n = 4) recebeu 0,1 mg/kg de ioimbina por via intravenosa ao final da cirurgia e o Grupo DTA (n = 4) 0,2 mg/kg de atipamezol por via intravenosa

Os parâmetros estudados foram avaliados em três momentos:

- Momento inicial (M 0): antes da aplicação da MPA em todos os animais.
- Momento 1 (M 1): 30 minutos após a administração da MPA em todos os animais.
- Momento 2 (M 2): 5 minutos após a administração dos antagonistas.

As dosagens glicêmicas foram realizadas em aparelho glicosímetro *Accu-Chek*<sup>®</sup> por punção de ponta de orelha. Imediatamente após a administração dos

antagonistas os animais foram posicionados em decúbito lateral no interior de gaiola de recuperação. O período de reversão do efeito sedativo da dexmedetomidina foi cronometrado, estabelecendo dois intervalos: o período de reversão parcial (PRP), da administração dos tratamentos ao levantamento e sustentação da cabeça; e o período de recuperação total (PRT), da aplicação dos antagonistas até a adoção da postura quadrupedal em equilíbrio. Um único avaliador permaneceu no recinto durante a observação dos animais, sendo o estudo cego.

A qualidade de recuperação foi avaliada segundo a escala da UFRB, utilizando escores variando de zero (0) a dois (2) de acordo com as seguintes características: Ótimo = Escore (2): animal calmo sem apresentar reações de excitação e vocalização; Bom = Escore (1): despertar calmo, mas tentando se posicionar em posição quadrupedal; Ruim = Escore (0): despertar agitado, apresentando vocalização.

#### **4.1 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada através do teste de Análise de Variância (ANOVA) para amostras repetidas, com posterior teste de Dunnet para comparações de médias dentro de cada grupo em relação ao tempo zero, por meio do programa *GraphPad Prism 8*<sup>®</sup>. Para comparações entre os grupos, em cada momento, utilizou-se ANOVA seguido de teste de Tukey, por meio do programa *Past*<sup>®</sup>. As diferenças foram consideradas significantes quando  $P < 0,05$ .

#### 4. RESULTADOS

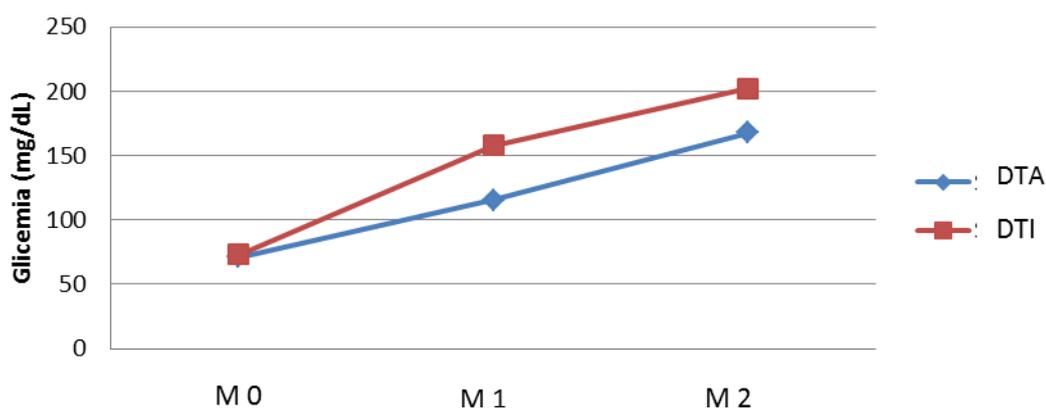
Os valores glicêmicos apresentados no momento 1 e momento 2 foram significativamente maiores aos valores aferidos no momento 0 (Tabela 1 e Figura 1). Contudo um animal do grupo DTA não apresentou variação hiperglicemiante no M 1 em relação ao M 0, demonstrando no M 2. Em outro indivíduo, este do grupo DTI, foi constatada diminuição no valor glicêmico do M 2 em comparação ao M 1, em todos os outros houve aumento da glicemia.

Para o grupo DTA houve alteração estatística significativa entre o M 1 e M 2, não sendo constatada para o grupo DTI.

**Tabela 1:** Valores Médios ( $\bar{x}$ ) e desvios-padrão (S) dos índices glicêmicos em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu$ g/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu$ g/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + loimbina 0,1 mg/kg).

Variável	Grupos	Momentos		
		M 0	M 1	M 2
Glicemia (mg/dL)	DTA	71 $\pm$ 4,54	115,25 $\pm$ 30,45 <sup>b*</sup>	167,75 $\pm$ 33,14 <sup>a*</sup>
	DTI	73 $\pm$ 8,28	158 $\pm$ 42,83*	202 $\pm$ 83,16*

<sup>a,b</sup> médias seguidas de letras diferentes na linha, diferem entre si ( $p < 0,05$ ); DTA=DTI nos momentos ( $p < 0,05$ ); \* diferença significativa em relação ao momento "Basal" ( $p < 0,05$ ).



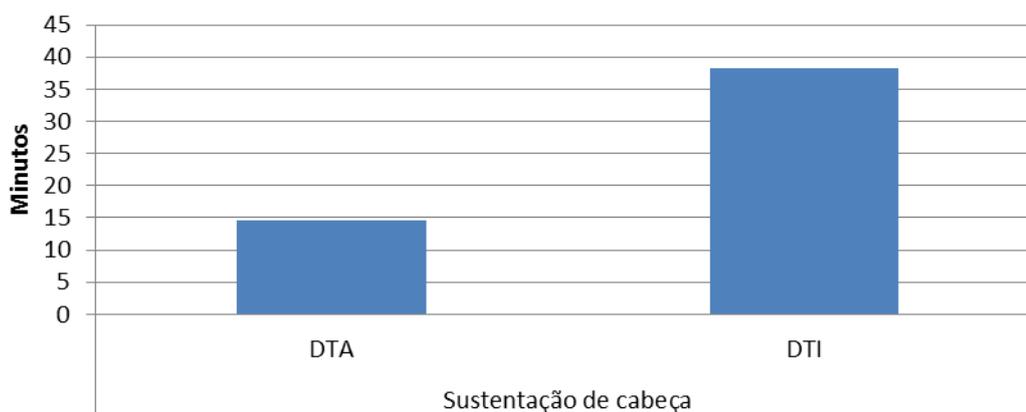
**Figura 1.** Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão dos índices glicêmicos em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu$ g/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu$ g/kg + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + loimbina 0,1 mg/kg).

Quanto à avaliação do tempo de recuperação anestésica não houve diferença significativa entre os grupos DTA e DTI considerando tanto o tempo de sustentação de cabeça quanto a adoção de postura quadrupedal. Os valores médios de duração de recuperação anestésica estão expressos na Tabela 2 e Figuras 2 e 3.

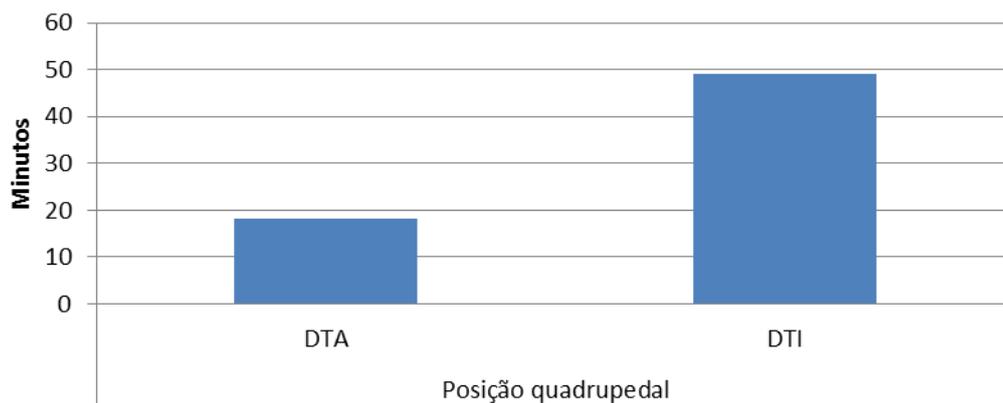
**Tabela 2:** Valores Médios ( $\bar{x}$ ) e desvios-padrão (S) do tempo de recuperação anestésica em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Ioimbina 0,1 mg/kg).

Variável	Tratamentos	Duração (min)
Sustentação de cabeça	DTA	14,5 $\pm$ 21,01
	DTI	38,25 $\pm$ 25,08
Posição quadrupedal	DTA	18,25 $\pm$ 19,90
	DTI	49 $\pm$ 36,54

DTA e DTI não diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 2.** Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão do tempo de sustentação de cabeça em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Atipemazol 0,2mg/kg); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2 mg/kg + Propofol 5mg/kg + Ioimbina 0,1 mg/kg).



**Figura 3.** Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão do tempo de adoção da postura quadrupedal em gatos submetidos a dois tratamentos: grupo DTA (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2  $\text{mg}/\text{kg}$  + Propofol 5 $\text{mg}/\text{kg}$  + Atipemazol 0,2 $\text{mg}/\text{kg}$ ); grupo DTI (Dexmedetomidina 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  + Tramadol 2  $\text{mg}/\text{kg}$  + Propofol 5 $\text{mg}/\text{kg}$  + Ioimbina 0,1  $\text{mg}/\text{kg}$ ).

Os escores de qualidade de recuperação alcançaram a mesma média de escore, com despertares calmos, não havendo em nenhum indivíduo reações de excitação e vocalização.

## 5. DISCUSSÃO

Devido ao jejum pré-cirúrgico, ao qual todos os animais foram submetidos, os valores glicêmicos expressos no momento inicial estavam todos próximos ao limiar inferior da glicemia hemostásica apontado pela literatura para felinos, 70mg/dL, (KANEKO, HARVEY, BRUSS, 1997), mesmo com a possível influência hiperglicemiante do estresse que os animais podem ter apresentado (FELDMAN & NELSON, 2004).

Os valores mensurados no M 1 não extrapolaram expressivamente o limiar superior da glicemia hemostásica, 160mg/dL, apontado pela literatura para felinos (KANEKO, HARVEY, BRUSS, 1997).

O aumento dos valores glicêmicos após a aplicação de agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos já foi relatado na literatura para diversas espécies (AMBRISKO; HIKASA, 2002; MOOLCHAND et al., 2015). A ação hiperglicemiante é atribuída estimulação de receptores  $\alpha$ 2 pós-sinápticos pancreáticos e  $\alpha$ 1 adrenoceptores hepáticos, atuando na inibição da liberação de insulina e glicogenólise hepática, respectivamente (CHU et al., 2000; SAHA et. al, 2005; FAGERHOLM et al., 2004; KANDA & HIKASA, 2008; RESTITUTTI et.al, 2012). Sendo relacionada por Gilsbach et al. (2011), entre os  $\alpha$ 2 seletivos, à estimulação dos receptores  $\alpha$ -2<sub>a</sub> presentes nas células  $\beta$ -pancreáticas.

Outro fator que pode incrementar a hiperglicemia após a administração da dexmedetomidina é a hipotensão reflexa gerada por esse fármaco, que, conseqüentemente, induz uma diminuição do metabolismo, refletida em um menor consumo da glicose circulante (FAGERHOLM et al., 2004).

Um estudo comparando a aplicação de medetomidina com a administração de dexemedetomidina em cavalos quanto à concentração glicêmica averiguou uma maior ação hiperglicemiante da medetomidina, provavelmente pela sua menor seletividade  $\alpha$ 2, estimulando também a glicogenólise hepática (GRIMSHUND et.al, 2016).

Raekallio et al. (2005) e Ahmad et al. (2012) observaram aumento nos valores glicêmicos a partir de 30 minutos decorridos da aplicação de dexmedetomidina, no

primeiro estudo com uma dose 5µg/kg por via intravenosa em cães da raça Beagle e no segundo com 20µg/kg por via intramuscular também em cães, ambos corroborando com o intervalo avaliado no presente estudo.

Também Kallio-Kujala et al. (2018) em um modelo de hipoglicemia constataram alterações glicêmicas já aos 30 minutos decorridos da aplicação intravenosa de 5µg/kg de dexmedetomidina. Bouillon et al (2019), aplicando 10µg/kg intravenoso em gatos e comparando com um grupo controle submetido a administração de solução salina a 0,9%, detectaram variações glicêmicas significativas já a partir de 20 minutos.

No entanto, Restitutti et.al (2012) relataram alterações significativas na concentração de insulina plasmática a partir de 30 minutos e de glicose após 120 minutos da aplicação de 10µg/kg de dexmedetomidina por via intravenosa em Beagles, que diferem do tempo médio observado nos demais estudos.

No presente estudo após a aplicação dos antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos houve elevação dos níveis glicêmicos. Ranheim et al. (2000) inferiram em um estudo com carneiros tratados com atipamezol que o retorno lento dos valores plasmáticos de glicose aos níveis basais, pode ser justificado pelo aumento do cortisol induzido pelo antagonista. O cortisol promove a inibição da utilização de glicose nos tecidos e aumento da glicogenólise hepática. Além disso, o grande aumento de catecolaminas em função da ação dos antagonistas pode colaborar com a resposta hiperglicemiante da reversão (BREAZILE, 1987; DICKSON, 1996).

Quanto à diferença significativa do índice glicêmico encontrado entre a aplicação da dexmedetomidina e do atipamezol, esta pode se dever a seletividade por receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos do antagonista que é ainda maior que a da dexmedetomidina, 8526:1 e 1620:1, respectivamente (LUMB & JONES, 2014). Desse modo, a hipótese é de que a maior seletividade gere a estimulação de mais receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos e assim maior concentração plasmática de catecolaminas, influenciando em aumento glicêmico. Porém, considerando que as mensurações realizadas foram feitas em um curto intervalo de tempo, é possível que se realizadas em intervalos maiores fosse observado outro resultado.

Em estudo comparativo da ioimbina e atipamezol como tratamento para intoxicação por amitraz em gatos, Andrade (2004) relatou que o atipamezol reverteu a hiperglicemia resultante da intoxicação aos 180 minutos, enquanto que com a administração da ioimbina os valores retornaram a normalidade aos 360 minutos. O autor relacionou a eficiência da ioimbina no controle da glicemia a sua ligação irreversível aos receptores adrenérgicos, impedindo a ligação do agonista. Já sobre o modo de ação do atipamezol foram descritas a sua seletividade por  $\alpha_2$  adrenoceptores e sua farmacodinâmica competitiva.

Nas comparações de tempo e qualidade de reversão entre o atipamezol e a ioimbina estatisticamente não houve variação significativa entre os grupos (Tabela 2, Figuras 2 e 3), indicando que ambos os fármacos podem ser empregados na reversão de efeitos indesejáveis da aplicação de dexmedetomidina. Em estudo com macacos bugio anestesiados com metadona, dexmedetomidina e cetamina, comparando o tempo de reversão do atipamezol e ioimbina também não houve constatação de diferença estatística (MONTEIRO, et. al, 2018).

Os antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos induzem para além da reversão dos efeitos sedativos e cardiovasculares do fármacos  $\alpha_2$ -agonistas, a reversão da analgesia e podem haver efeitos secundários, como excitação, tremores musculares, hipotensão, taquicardia, salivação e diarreia. A possibilidade de tais respostas demanda cautela no emprego dos antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos em animais em pós-operatório e atenção sobre a dose adotada (HSU, SCHAFFER, HANSON, 1987). LEMKE (2013) ressaltou que o cálculo de dose deve ser embasado na proporção agonista/antagonista e no tempo decorrido desde a aplicação do sedativo, sendo preferível uma subdose do que sobredose do antagonista.

A reversão foi classificada como calma para ambos os grupos, sem expressão de vocalização, micção, tremores ou excitação, como descrito por Baldo & Nunes (2003) sobre a reversão de felinos por meio de atipamezol.

## 6. CONCLUSÃO

A hiperglicemia resultante da administração de dexmedetomidina foi verificada em todos os animais, mesmo após a aplicação dos reversores.

Não foi constatada diferença estatística significativa no tempo e qualidade de reversão entre a aplicação de atipemazol e a de ioimbina, demonstrando dessa forma que em emergências ou mesmo na rotina anestésica a ioimbina é uma opção para a reversão dos efeitos da dexmedetomidina.

## REFERÊNCIAS

AGHAJANIAN, G.; VANDERMAELEN, C. Alpha2 adrenoreceptor mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. **Science**; v.215 :1394-1396, 1982. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/215/4538/1394.long>. Acessado em: 02 Maio 2019.

AHMAD, R.A; AMARPAL; KINJAVDEKAR, P.; AITHAL, H.P.; PAWDE, A.M.; KUMAR, D. Evaluation of anaesthetic stress following administration of dexmedetomidine and its combinations with midazolam, fentanyl and ketamine in dogs. **Indian Journal of Animal Science**; v.82, n.12:1495–1498, 2012. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/233911444\\_Evaluation\\_of\\_anaesthetic\\_stress\\_following\\_administration\\_of\\_dexmedetomidine\\_and\\_its\\_combinations\\_with\\_midazolam\\_fentanyl\\_and\\_ketamine\\_in\\_dogs](https://www.researchgate.net/publication/233911444_Evaluation_of_anaesthetic_stress_following_administration_of_dexmedetomidine_and_its_combinations_with_midazolam_fentanyl_and_ketamine_in_dogs). Acessado em: 18 Maio 2019.

AHMAD, R. A.; AMARPAL; GUGJOO, M. B. DEXMEDETOMIDINE: Systemic effects and clinical application in animals. **The Pharma Innovation Journal**; v.7, n.1: 272-278, 2018. Disponível em: <http://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2018&vol=7&issue=1&page=3>. Acessado em: 18 Maio 2019.

ALVES, T. C. A; BRAZ, J. R. C., VIANNA, P. T. G. 2-Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.50: n.5: 396 – 404, 2000. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/66077/2-s2.0-0033835873.pdf;sequence=1>. Acessado em: 04 Maio 2019.

AMBRISKO, T. D.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, n.1: 42, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC226981/>. Acessado em: 17 Maio 2019.

ANDRADE, S. F. **Estudo clínico e laboratorial da intoxicação experimental por amitraz em gatos e comparação entre ioimbina e atipamezole como tratamento**. 2004. 170 f. Dissertação (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2004.

ANSAH O. B., RAEKALLIO M., VAINIO O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or

medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v.23, n.1: 1-8, 2000. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2885.2000.00240.x>. Acessado em: 02 Jun. 2019.

BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.11, n.10, 2008. Disponível em: [http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/xi6QksHBtRuWMk5\\_2013-5-29-10-32-6.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/xi6QksHBtRuWMk5_2013-5-29-10-32-6.pdf). Acessado em: 18 Jan. 2019.

BAGATIN, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, n.5: 606 – 617, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v52n5/v52n5a12.pdf>. Acessado em: 18 Jan. 2019.

BALDO, C. F.; NUNES, N. Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1: 155-162, 2003. Disponível em: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=DJ2012054957>. Acessado em: 18 Jan. 2019.

BARBOSA, V. F.; NUNES, N.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; NISHIMORI, C. T.; PAULA, T. B.; FERRO, P. C.; CARARETO, R. Efeitos da dexmedetomidina sobre a arritmia cardíaca induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.59, n.6: 1439-1444, 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352007000600014&script=sci\\_abstract&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352007000600014&script=sci_abstract&lng=pt). Acessado em: 23 Maio 2019.

BENNETT, R. C. et al. Effects of MK-467 on the antinociceptive and sedative actions and pharmacokinetics of medetomidine in dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 39, n. 4: 336-343, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvp.12292>. Acessado em: 13 Maio 2019.

BREDE, M., WIESMANN, F., JAHNS, R., HADAMEK, K., ARNOLT, C., et al.: Feedback inhibition of catecholamine release by two different  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. **Circulation**. v.106, n.19: 2491–2496, 2002. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000036600.39600.66>. Acessado em: 23 Maio 2019.

BOSCO, F. A. P.; BRAZ, J. R. C. Beta-bloqueadores em Anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.51, n.5: 431-

447, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v51n5/v51n5a10.pdf>. Acessado em: 23 Maio 2019.

BYLUND DB - Subtypes of 2-adrenoceptores: pharmacological and molecular biological evidence converge. **Trends Pharmacol Sci**, v.9: 356-361, 1988.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0165614788902544?via%3Dihub>. Acessado em: 20 Abr. 2019.

CALDEIRA, F. M. C.; OLIVEIRA, H. P.; MELO, E. G.; MARTINS, C.; VIEIRA, M. S.; SILVA, C. N. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovário-histerectomia. **Ciência Rural**. v.36, n.1, 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782006000100023&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782006000100023&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acessado em: 20 Abr. 2019.

CASTRO, V. B. **Efeitos hemodinâmicos do cloridrato de dexmedetomidina administrado por infusão intravenosa contínua em cães anestesiados com propofol**. 2008. 112 f. Dissertação (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2008.

CARDOSO, C. S. **Comparative study of the use of Medetomidine and Xilazine in cats and its reversion with Atipamezole**. 2009. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2009.

CARTER, J. E.; LEWIS, C.; BETHS, T. Onset and quality of sedation after intramuscular administration of dexmedetomidine and hydromorphone in various muscle groups in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 11: 1569-1572, 2013. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.243.11.1569>. Acessado em: 20 Abr. 2019.

CHRYSOSTOMOU, C.; SCHMITT, C. G. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v.4, n.5: 619-627, 2008. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425255.4.5.619%20>. . Acessado em: 28 Abr. 2019.

FAGERHOLM, V., GRÖNROOS, T., MARJAMÄKI, P., VILJANEN, T., SCHEININ, M., HAAPARANTA, M. Altered glucose homeostasis in  $\alpha$ 2A-adrenoceptor knockout mice. **European Journal of Pharmacology** v.505: 243–252, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299904011938?via%3Dihub>. Acessado em: 29 Maio 2019.

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

FELDMAN, E. C. & NELSON, R. W. **Book Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. Elsevier. 2004.

FLÔR, P. B. **Avaliação da eficácia e segurança do emprego do tramadol para analgesia em cães portadores de dor oncológica**. 2006. 88f. Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2008.

GILSBACH, R.; PREIBIL, S.; HEIN, L.  $\alpha$ -2 Adrenozeptoren: Drei Subtypen fur ein breites Wirkspektrum. Pharmazie Unserer Zeit. **Weinheim**, v.6, n.1: 462-468, 2011. Disponível em: [https://www.academia.edu/29003189/%CE%B12-Adrenozeptoren\\_Drei\\_Subtypen\\_f%C3%BCr\\_ein\\_breites\\_Wirkspektrum](https://www.academia.edu/29003189/%CE%B12-Adrenozeptoren_Drei_Subtypen_f%C3%BCr_ein_breites_Wirkspektrum). Acessado em: 29 Maio 2019.

GRIMSRUD, K. N.; AIT-LOUDHIA, S.; DURBIN-JOHNSON, B. P.; ROCKE, D. M.; MAMA, K. R.; REZENDE, M. L.; STANLEY, S. D.; JUSKO, W. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: a population analysis. **J Vet Pharmacol Ther**. v.38, n.1: 24–34, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286451/>. Acessado em: 17 Maio 2019.

KALLIO-KUJALA, I.J.; BENNETT, R.C.; RAEKALLIO, M.R.; YATKIN, E.; MEIERJOHANN, A.; SAVONTAUS, E.; SCHEININ, M.; SPILLMANN, T.; VAINIO, O.M. Effects of dexmedetomidine and MK-467 on plasma glucose, insulin and glucagon in a glibenclamide-induced canine hypoglycaemia model. **The Veterinary Journal**. V.242: 33–38, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023318305835>. Acessado em: 22 Maio 2019.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonist. **Anesthesiology**, v.93: 1345-149, 2000. Disponível em: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1945301>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

KANDA, T.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidina compared with xylazine in healthy cats. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v.72, n.1: 278-286, 2008. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2327246/>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press, 932p. 1997.

KHAN, Z. P.; FERGUSON, C. N.; JONES, R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**; v.54: 146-165, 1999. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C. E.; et al. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.26:199–204, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2885.2003.00465.x>. Acessado em: 25 Abr. 2019.

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W. .J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Antesiologia e analgesia veterinária**. Roca: São Paulo, p. 230 – 269, 2013.

LIMA, I. F.; RODRIGUES, R. B.; SILVA, Y. P. Dexmedetomidina: aplicações em pediatria e potencial efeito neuroprotetor em neonatos. **Revista Médica de Minas Gerais**; v.21 n.4: 27-37, 2011. Disponível em: <http://rmmg.org/exportar-pdf/813/v21n4s4a04.pdf>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

LUMB & JONES. **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. Editores Tranquilli, W Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. São Paulo: Rocca. 4.ed., p. 238-257, 1192p, 2014.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**: Massone. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

MAZE, M. B. M; TRANQUILLI, W. D. V. M. Alpha-2 adrenoceptor Agonists: Defining the role in clinical anesthesia. **Medical Intelligence Article**. v.74: 581-605, 1991. Disponível em: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2035671>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

MONTEIRO, S. L. S. **Efeitos do atipamezol e ioimbina na recuperação da anestesia com dexmedetomidina e cetamina, em papagaios verdadeiros**

**(Amazona aestiva)**. 2012. 74 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2012.

MONTEIRO, S. L. S.; DIAS NETO, R. N.; MARQUES, G. C.; CASTILHO, M. S.; TEIXEIRA, C. R. Efeitos do atipamezol e da ioimbina isolados ou em associação com a naloxona na reversão anestésica de macacos bugios (*Aloatta guariba clamitans*) anestesiados com metadona, dexmedetomidina e cetamina s(+). **PUBVET**. v.12, n.6: 1-6, 2018. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/uploads/d632040fc3877fa6ea153722867a8aca.pdf>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

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: 117-127, 2005. Disponível em: [https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30893-5/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30893-5/fulltext). . Acessado em: 26 Abr. 2019.

NAGORE, L.; SOLER, C.; GIL, L.; SERRA, I.; SOLER, G.; REDONDO, J. I. Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine–pethidine and dexmedetomidine–butorphanol in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**. v.36 n.3: 222–228. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2885.2012.01405.x>. Acessado em: 17 Jan. 2019

NOCITI, J. R. Agonistas 2 -Adrenérgicos: Perspectiva Atual. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.51, n.4: 271 – 272, 2001. Disponível em: <http://rba.elsevier.es/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0034709418633242>. Acessado em: 17 Jan. 2019

ORSER, B.A.; BERTLIK, M.; WANG, L.Y.; et al. Inibition by propofol (2,6 di-iso-propulphenol) of the nmethyl D aspartato subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurons. **British Journal of Pharmacology**. v.116, n.2: 1761, 1995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1909100/>. Acessado em: 28 Abr. 2019

PAÇO, C. D. **Efeitos do propofol em emulsão lipídica e em microemulsão na incidência de inflamação e alterações bioquímicas. Estudo experimental em coelhos**. 2013. 82 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2013.

PLUMB, D.C., **Plumb's veterinary drugs handbook**. 5. ed. Cambridge: Blackwell Publishing. 2005.

RACZAK-GUTKNECHT, J.; FRĄCKOWIAK, T.; NASAL, A.; KORNICKA, A.; SAÇZEWSKI, F; KALISZAN, R.; Are Alpha-2D Adrenoceptor Subtypes Involved in Rat Mydriasis Evoked by New Imidazoline Derivatives: Marsanidine and 7-Methylmarsanidine? **Dose-response : a publication of International Hormesis Society**. v. 15, n.2, 2017, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405787/>. Acessado em: 28 Maio 2019.

READ, K.; KHATUN, M.; MURPHY, H. Comparison of transdermal fentanyl and oral tramadol for lateral thoracotomy in dogs: cardiovascular and behavioural data. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.46: 116-125, 2019. Disponível em: [https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(18\)30266-6/pdf](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(18)30266-6/pdf). Acessado em: 23 Maio 2019.

RESTITUTTI, F.; RAEKALLIO, M.; VAINIONPÄÄ, M.; KUUSELA, E.; VAINIO, O. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral  $\alpha$ -2 adrenoceptor antagonist. **The Veterinary Journal**. v.193: 481–485, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023311004898?via%3Dihub>. Acessado em: 23 Maio 2019.

ROBERTSON, S. What's new, pussycat? Updates in feline anesthesia and analgesia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 2016. Disponível em: <http://vetfolio.s3.amazonaws.com/1f/5f/ede04a93478bae2aa09f2c2b5fa9/139-robertsonwhats-new-pussy-cat.What's%20New%20Pussy%20Cat.pdf>. Acessado em: 17 Jan. 2019.

SAHA, J. K.; XIA, J.; GRONDIM, J. M.; ENGLE, S. K.; JAKUBOWSKI, J. A. Acute Hyperglycemia Induced by Ketamine/Xylazine Anesthesia in Rats: Mechanisms and Implications for Preclinical Models. **Experimental Biology and Medicine**, Indianapolis, v.230, n.1: 777-784, 2005. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/153537020523001012>. Acessado em: 29 Maio 2019.

SCHOELER, M.; LOETSCHER, P. D.; ROSSAINT, R.; FAHLENKAMP, A. V.; EBERHARDT, G.; REX, S.; WEIS, J.; COBURN, M. Dexmedetomidine is neuroprotective in vitro model for traumatic brain injury. **BMC Neurology**, London, v.12, n.20: 1-7, 2012. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-12-20>. Acessado em: 28 Abr. 2019.

SMITH, J.A.; et al. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.202: 1111-1115, 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8473225>. Acessado em: 28 Abr. 2019.

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

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M.. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

TRANQUILLI, W. J., THURMON, J. C., GRIMM, K. A.; **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th ed. Blackwell Publishing, Iowa, 2007.

VILLELA, N. R., NASCIMENTO JR, P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Revista brasileira de anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n.1: 97-113, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v53n1/v53n1a13.pdf>. Acessado em: 23 Maio 2019.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO, P. J.; CARVALHO, L. R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.53, n.6: 784-796, 2003. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942003000600009&script=sci\\_abstract&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942003000600009&script=sci_abstract&lng=pt). Acessado em: 28 Abr. 2019.

VICKERY, R. G.; MAZE, M. Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane anesthetized dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**; 85: 71-6, 1989. Disponível em: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=DK9021070>. Acessado em: 28 Abr. 2019.

VIRTANEN, R; SAVOLA, J. M.; SAANO, V.; NYMAN, N. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2 adrenoreceptor agonist. **European Journal of Pharmacology**. v.150: 9-14, 1988. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001429988907443>. Acessado em: 28 Abr. 2019.

ZORAN, D. L.; RIEDESEL, D. H.; DYER, D. C. Pharmacokinetics of propofol in mixed breed dogs and greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**. v.54: 755-60, 1993. Disponível em:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Pharmacokinetics-of-propofol-in-mixed-breed-dogs-Zoran-Riedesel/f14df5b03d039ac367be167cc53872f049b57887>.

Acessado em: 28 Abr. 2019.