

ROBERTA PATRICIA KATO

**Avaliação ecocardiográfica do uso da dexmedetomidina via
transmucosa oral para sedação de gatos**

São Paulo

2023

ROBERTA PATRICIA KATO

Avaliação ecocardiográfica do uso da dexmedetomidina via transmucosa oral para sedação de gatos

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação elaborada para o Programa de Pós-Graduação (mestrado) em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:

Prof^a Dr^a Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 4300 FMVZ	Kato, Roberta Patricia Avaliação ecocardiográfica do uso da dexmedetomidina via transmucosa oral para sedação de gatos/ Roberta Patricia Kato. – 2023. 66 f. : il. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2023. Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária. Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária. Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni. 1. Anestesia. 2. Dexmedetomidina. 3. Gatos. 4. Sedação. 5. Débito cardíaco. I. Título.
-----------------	---

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Camila Molgara Gamba, CRB-8/7070, da FMVZ/USP.



CERTIFICADO : EMENDA v38/11/2022

Certificamos que a EMENDA (versão de 16/11/2022) da proposta intitulada "AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DO USO DA DEXMETETOMIDINA VIA TRANSMUCOSA ORAL PARA SEDAÇÃO DE GATOS.", CEUA nº B167050421 (10.865421), sob a responsabilidade de **Denise Tabacchi Fantoni** e equipe; *Roberta Patrícia Kato* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos vigentes para sua apresentação, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), sendo assim **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) em 01/02/2023.

Término previsto: 02/2023

Origem: Animais de proprietários

Espécie: Gatos

sexo: Machos e Fêmeas

idade: 1 a 8 anos

Quantidade
solicitada: 13

Linhagem: QUALQUER RAÇA

Peso: 2 a 10 kg

ANIMAIS UTILIZADOS

		Total Aprovado	Quantidade Utilizada
Gatos	Machos e Fêmeas	25	0

São Paulo, 08 de fevereiro de 2023

Prof. Dr. Marcelo Bahía Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO

Autor: Kato, Roberta Patricia

Título: AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DO USO DA DEXMEDETOMIDINA VIA TRANSMUCOSA ORAL PARA SEDAÇÃO DE GATOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Date: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.

Instituição: _____

Julgamento:

Prof.

Instituição: _____

Julgamento:

Prof.

Instituição: _____

Julgamento:

DEDICATÓRIA

Dante, meu filho, razão de todo meu esforço e aos animais que mesmo sem falar, tanto nos ensinam.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo amor e por me proporcionar tantas oportunidades de aprendizado.
À minha família por nunca duvidarem, e por muitas vezes, acreditarem mais em mim, do que eu mesma.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Denise Tabacchi Fantoni por ter acreditado e me guiado durante todo este trabalho.

Aos meus amigos, e colegas de pós-graduação por toda troca, incentivo, lágrimas e risadas.

Aos veterinários que colaboraram com este trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

“Os médicos-veterinários devem se esforçar continuamente e estar abertos ao conhecimento sobre gatos, pois esses animais não revelam seus segredos com facilidade; ao contrário, as pistas só se tornam evidentes àqueles que as observam com atenção.” (Little, 2012).

RESUMO

Kato, R. P. **AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DO USO DA DEXMEDETOMIDINA VIA TRANSMUCOSA ORAL PARA SEDAÇÃO DE GATOS**. 2023. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A dexmedetomidina é uma medicação utilizada para sedação de felinos domésticos e possui efeitos cardiovasculares importantes. Nosso objetivo foi avaliar comparativamente os efeitos ecocardiográficos e o grau de sedação de duas diferentes apresentações de dexmedetomidina: em gel e líquida administradas pela via transmucosa oral em gatos saudáveis. Treze animais participaram do estudo e foram divididos em dois grupos: DexG40 (n=6) que recebeu Cloridrato de Dexmedetomidina gel 0,01%, e DexL10 (n=7) recebeu 10 µg/kg de dexmedetomidina na forma líquida 0,5mg/ml. Os animais foram avaliados quanto ao grau de sedação, escala comportamental, frequência cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva (PAS), tempo de preenchimento capilar (TPC) e ecocardiograma transtorácico nos momentos: basal e 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a aplicação da medicação. O grupo DexG40 composto por: 4 fêmeas e 2 machos, média de peso de $2,94 \pm 0,46$ Kg, média de idade $1,15 \pm 0,08$ anos e sem raça definida. O Grupo DexL10 composto por: três machos e quatro fêmeas, média de peso de $4,62 \pm 1$ Kg e a média de idade foi de 2 ± 1 anos. No grupo DexG40 houve queda da FC, da FR, PAS, velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo (VmaxAo), fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), aumento da onda A mitral (A) e queda da relação entre as ondas E e A mitral (E/A). O grupo DexL10 apresentou queda de FC, FR, débito cardíaco, VmaxAo, FEVE, onda A e aumento de E/A mitral e grau de sedação, com $p < 0,05$. Concluímos que a dexmedetomidina na dose de 10 µg/kg na forma líquida via transmucosa oral pode ser uma opção para sedações leves em animais saudáveis, com pouca repercussão hemodinâmica. A apresentação em gel fornecida para este estudo não se mostrou efetiva para sedação dos animais.

Palavras Chave: Anestesia, Dexmedetomidina, Gatos, Sedação, Débito cardíaco.

ABSTRACT

Kato, R. P. **ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF THE USE OF DEXMEDETOMIDINE VIA ORAL TRANSMUCOSAL FOR SEDATING CATS.**

2023. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Dexmedetomidine is a medication used for sedation of domestic felines and has important cardiovascular effects. Our objective was to comparatively evaluate the echocardiographic effects and the degree of sedation of two different presentations of dexmedetomidine: gel and liquid administered by oral transmucosal route in healthy cats. Thirteen animals participated in the study and were divided into two groups: DexG40 (n=6) that received Dexmedetomidine Hydrochloride gel 0.01%, and DexL10 (n=7) received 10 µg/kg of dexmedetomidine 0.5mg/ml in liquid form. The animals were evaluated for the degree of sedation, behavioral scale, heart rate (HR), non-invasive blood pressure (SBP), capillary refill time (CPT) and transthoracic echocardiogram at baseline and 5, 15, 30, 60, 90 and 120 minutes after medication application. The DexG40 group was composed of: 4 females and 2 males, mean weight of 2.94 ± 0.46 Kg, mean age 1.15 ± 0.08 years and no defined breed. The DexL10 Group was composed of: three males and four females mean weight of 4.62 ± 1 kg and mean age was 2 ± 1 years, 5 animals were mixed breed, 1 Bengal and 1 Siamese. In the DexG40 group, there was a decrease in HR, RR, SBP, maximum left ventricular outflow velocity (VmaxAo), left ventricular ejection fraction (LVEF), increase in the mitral A wave (A) and a decrease in the ratio between the E waves and A mitral valve (E/A). The DexL10 group showed a decrease in HR, RR, cardiac output, VmaxAo, LVEF, A wave and an increase in mitral E/A and degree of sedation, with $p < 0,05$. We conclude that oral transmucosal dexmedetomidine at a dose of 10 µ/kg in liquid form may be an option for light sedation in healthy animals, with little hemodynamic repercussions. The gel presentation provided for this study was not effective for sedating the animals.

Keywords: Anesthesia, Dexmedetomidine, Cats, Sedation, Cardiac Output

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Animal do grupo DexL10 30 minutos após receber dexmedetomidina via transmucosa oral – olhos com terceira pálpebra aparente. Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).	45
Figura 2: Animal do grupo DexG40 30 minutos após receber dexmedetomidina via transmucosa oral. Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).	46
Figura 3: mucosa oral antes da aplicação da dexmedetomidina via transmucosa oral . Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).	47
Figura 4: mucosa oral 15 minutos após aplicação da dexmedetomidina via transmucosa oral . Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Escala de sedação	26
Tabela 2: Representação da média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), débito cardíaco (DC), volume sistólico de ventrículo esquerdo (VS), gradiente de pressão (PG), velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo (VmaxAo), fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), onda E mitral (E), onda A mitral (A), relação entre as ondas E e A mitral (E/A), escala de sedação modificado de Wagner e colaboradores (2017), escore modificado de Orlando e colaboradores (2015). nos animais dos grupos DexG40 e DexL10 nos diferentes tempos de avaliação – FMVZ – São Paulo, 2022.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: valores médios e do desvio padrão da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.	32
Gráfico 2: valores da média e do desvio padrão da frequência respiratória (FR) em movimentos respiratórios por minuto (mrpm), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	34
Gráfico 3: valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) em milímetros de mercúrio (mmHg), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	35
Gráfico 4: valores médios e do desvio padrão do Débito Cardíaco (DC) em mililitros (ml), dos animais que receberam dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.	36
Gráfico 5: valores médios e do desvio padrão do Volume Sistólico (VS) em mililitros (ml) dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.	37
Gráfico 6: valores médios e do desvio padrão da Integral Velocidade-Tempo do fluxo aórtico (VTI) em centímetros (cm) dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	38
Gráfico 7: valores médios e do desvio padrão do Gradiente de Pressão (PG) e milímetros de mercúrio (mmHg) dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022– FMVZ - 2022.....	39
Gráfico 8: valores médios e do desvio padrão da velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo (VmaxAo) em metros por segundo (m/s), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	40

Gráfico 9: valores médios e do desvio padrão da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) em porcentagem (%), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	41
Gráfico 10: valores médios e do desvio padrão da Onda E mitral em metros por segundo (m/s), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	42
Gráfico 11: valores médios e do desvio padrão da Onda A mitral em metros por segundos (m/s), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	43
Gráfico 12: valores médios e do desvio padrão da relação entre as ondas E e A mitral, dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.	44
Gráfico 13: valores médios e desvio padrão da escala de sedação modificado de Wagner et al, 2017, dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	45
Gráfico 14: valores médios e desvio padrão da escala de sedação modificado de Orlando et al, 2015, dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Onda A mitral
ATR	Área transversal da aorta
DC	Débito cardíaco
DexG40	40 μ /kg dexmedetomidina gel
DexL10	10 μ /kg dexmedetomidina líquida
E	Onda E mitral
E/A	Relação entre as ondas E e A mitral
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
FR	Frequência respiratória
HOVET	Hospital veterinário
PAS	Pressão arterial sistólica
PG	Gradiente de pressão
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TB	Tempo basal
TPC	Tempo de preenchimento capilar
T5	5 minutos após aplicação da medicação
T15	15 minutos após aplicação da medicação
T30	30 minutos após aplicação da medicação
T60	60 minutos após aplicação da medicação
T90	90 minutos após aplicação da medicação
T120	120 minutos após aplicação da medicação
USP	Universidade de São Paulo
VCI	Departamento de cirurgia
VmaxAo	Velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo
VS	Volume sistólico
VTI	Integral velocidade tempo

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	O Gato	20
2.2	Dexmedetomidina	20
2.3	Ecocardiografia	22
3	OBJETIVO	23
4	JUSTIFICATIVA.....	23
5	METODOLOGIA	23
5.1	Animais	23
5.1.1	Crterios de incluso.....	23
5.1.2	Crterios de excluso.....	23
5.2	Delineamento experimental	24
5.2.1	Local de realizao do estudo	24
5.2.2	Ambientao	24
5.2.3	Plano de estudo	24
5.3	AVALIAO.....	26
5.3.1	Grau de Sedao	26
5.3.2	Resposta comportamental	27
5.3.3	Avaliao ecocardiografica	28
5.3.4	Momentos de Avaliao.....	29
5.4	Ocorrncias de efeitos adversos	29
6.	Anlise Estatstica	29
7.	CALCULO AMOSTRAL	30
8.	RESULTADOS	31
8.1	Frequencia Cardíaca	32
8.2	Frequencia Respiratória	34
8.3	Pressao Arterial Sistólica.....	35
8.4	Dbito Cardíaco	36
8.5	Volume Sistólico do Ventrículo Esquerdo.....	37

8.6	Integral Velocidade-Tempo do fluxo aórtico	38
8.7	Gradiente de Pressão	39
8.8	Velocidade Máxima em saída do ventrículo esquerdo	40
8.9	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo	41
8.10	Onda E.....	42
8.11	Onda A Mitral.....	43
8.12	Relação entre as Ondas E e A mitral.....	44
8.13	Sedação	45
8.14	Escore Comportamental.....	46
8.15	Efeitos Adversos	47
9.	Discussão	48
10.	Limitações	54
11.	Conclusões	55
12.	Referências	56

1. INTRODUÇÃO

O gato doméstico (*Felis catus*) tem sido cada vez mais considerado como membro da família e se tornou um dos animais domésticos mais populares do mundo. Uma estimativa mundial de 2009 relata que existem mais de 600 milhões de indivíduos domiciliados (DRISCOLL et al, 2009) sendo que no Brasil são aproximadamente 22 milhões de gatos (IBGE, 2013). São capazes de experimentar uma série de emoções como felicidade, ansiedade e medo. A análise de seu comportamento e a leitura corporal pode ajudar a entender o que estão sentindo e se estão física e mentalmente saudáveis (CFMV, 2018), pontos fundamentais do bem-estar do indivíduo. Além disso, é crescente a preocupação com relação ao bem-estar nesta espécie.

A dexmedetomidina é um fármaco agonista α_2 adrenérgico, que promove sedação, analgesia e relaxamento muscular, e efeito periférico cardiovascular direto de vasoconstrição, podendo até causar hipertensão (FLACKE et al, 1993). As ações sedativas e analgésica são dose-dependentes, possibilitam uma série de utilizações deste fármaco. Os efeitos sedativos da dexmedetomidina podem ser influenciados por estresse e ansiedade, devido ao efeito competitivo da adrenalina nos adrenorreceptores (GRINT et al, 2009).

Sua meia-vida depende do tempo de infusão. É altamente lipofílica e apresenta 93,7% de ligação às proteínas plasmáticas (BEGATINI et al., 2002). Sofre ampla biotransformação hepática e é excretada 95 % pela urina e 4% nas fezes (HATSCHBACH et al., 2006).

Ademais, a contração da musculatura lisa das artérias é mediada pelo receptor α_2 adrenérgico, tendo um o efeito vasoconstritor. Isso acarreta na consequente elevação da pressão arterial sistêmica. Portanto, os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina incluem a diminuição da frequência cardíaca, resposta bifásica de pressão arterial; aumento da resistência vascular sistêmica e aumento da pressão venosa central (RAUSER et al., 2012). Estudos da dexmedetomidina empregada cães saudáveis e adultos demonstram alterações hemodinâmicas dose-dependentes (VILLELA et al., 2003).

Como a dexmedetomidina promove esses efeitos cardiovasculares, o ecocardiograma torna-se uma ferramenta de avaliação, pois é um exame não

invasivo completo e abrange aspectos estruturais e funcionais do coração, avaliando, também, os grandes vasos (CAMPOS FILHO, et al., 2004). Pode fornecer dados importantes para compreender os mecanismos subjacentes à instabilidade hemodinâmica e efeito de fármacos (GASPAR et al., 2018).

A sedação de gatos é importante em diversas situações, por se tratar de uma espécie que tem comportamento muito peculiar, sobretudo quando em ambientes estranhos. Sendo assim, é muito frequente se recorrer à sedação para situações como transporte, pequenos procedimentos não invasivos, exames e para diminuição de stress por fatores ambientais, entre outros (AVMA, 2018).

Opções de fármacos sedativos ou ansiolíticos apresentam limitações de duração e efetividade e efeitos adversos. Além disso, quando se emprega por via subcutânea ou intramuscular, existe maior dificuldade na administração em pacientes estressados ou assustados. Uma medicação que apenas requer administração na mucosa oral vem em encontro a sanar a diminuição do estresse de aplicação, menor risco ao paciente e ao tutor, possibilitando uma sedação de baixo risco para pequenos procedimentos (SMITH, 2020). A via de administração pela mucosa oral é uma alternativa que, além de demandar pouca contenção física do animal, exige pouca habilidade técnica de quem administra. O efeito de primeira passagem hepática da administração por via oral de fármacos não ocorre na administração transmucosa oral, uma vez que o fármaco já atinge concentrações plasmáticas terapêuticas, uma vez que a região é ricamente vascularizada (MESSENGER et al., 2016).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Gato

A população de gatos de estimação vem aumentando em países desenvolvidos, e uma das características mais apreciadas é a menor necessidade de cuidados que eles requerem (AVMA, 2018).

São caçadores solitários de pequenos roedores e outras pragas, e esta foi um atributo que os tornou animal de estimação. Sendo assim, seu comportamento não foi muito alterado ao longo dos anos por seleção genética. São animais sociais, que interagem preferencialmente com animais da mesma colônia, mostram medo ou comportamento defensivo em ambientes estranhos. (RODAN et. al, 2011).

Os proprietários de gatos se sentem desconfortáveis ao procurar o serviço veterinário (AVMA, 2018) e um dos fatores é o comportamento relacionado ao estresse do animal (RODAN et. al, 2011). O medo e a ansiedade são fatores de comportamento inadequado e agressivo, apresentados por gatos no serviço veterinário (RODAN, 2015).

Gatos podem demonstrar ansiedade, agressividade e medo através de diferentes comportamentos. Os veterinários precisam aprender a reconhecer os primeiros sinais de medo e ansiedade, e trabalhar de forma preventiva para evitar que animal se torne agressivo evitando assim, acidentes com membros da equipe e clientes. Uma alternativa é providenciar medicações via-oral para diminuir o medo (RODAN, 2011).

Diversas medicações via transmucosa oral já foram utilizadas para sedação de outras espécies (GARDNER et. al, 2010; KASTEN et. al, 2018).

Na espécie felina, a administração de gabapentina via oral e detomidina via transmucosa oral demonstraram certo grau de sedação e diminuição de ansiedade, facilitando a manipulação do animal e diminuindo o estresse causado pela visita ao veterinário (van HAAFTHEN et. al., 2017; SMITH et. al. 2020).

2.2 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um medicamento amplamente utilizado para diferentes situações como sedação e analgesia para facilitar a realização de

exames, a anestesia e pacientes em cuidados intensivos. É um agonista dos receptores α_2 adrenérgicos e exibe uma ampla gama de efeitos que incluem sedação, propriedades anestésicas, analgésicas e simpatolíticas (GERLACH et. al, 2007, GREWAL et. al; MANTZ et. al, 2011).

Os receptores α_2 -adrenérgicos estão presentes em diferentes tecidos, como no sistema nervoso central, no trato gastrointestinal e no pâncreas. Atuam inibindo os canais de cálcio, inibindo a liberação de noradrenalina, podendo causar agregação plaquetária, contração da musculatura lisa vascular, inibição da liberação de insulina (RANG, 2001).

Como agonista de receptor α_2 -adrenérgico, a dexmedetomidina atua principalmente em todos os subtipos de receptores α_2 pré-sinápticos, sendo 1620 vezes mais potente como agonista de receptor α_2 do que como agonista de receptor α_1 . A redução da excitabilidade dos neurônios centrais se dá através da ativação de proteína G acoplada a canais iônicos de potássio causando uma hiperpolarização neuronal (COURSIN et. al., 2001, VITAL, et. al, 2011).

Durante a década de 1990, seu uso foi aprovado nos Estados Unidos para sedações curtas, com menos de 24 horas, via infusão intravenosa contínua em adultos severamente doentes, internados em unidades de terapia intensiva (COURSIN, et al. 2001).

Hoje, seu uso já foi diversificado e a dexmedetomidina é utilizada em diferentes vias. Em pediatria pode ser utilizada via intranasal, produzindo efeito sedativo, porém com alguns efeitos cardiovasculares como diminuição da frequência cardíaca (POONAI et. al., 2020).

A ação vasoconstritora na musculatura lisa das artérias por ação em receptor alfa-1 adrenérgico ocasiona o aumento da pressão arterial sistêmica e, por consequência, a diminuição da frequência cardíaca (GRASSO et al, 2015).

Na medicina veterinária, é utilizada por diferentes vias e com diferentes finalidades: como sedativo, medicação pré-anestésica, adjuvante anestésico (PAN, et. al; ERICKSON, et. al, 2021).

Em felinos, arritmias cardíacas como parada sinusal, bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau, taquiarritmias supraventriculares e complexos ventriculares prematuros estiveram presentes em animais que receberam 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina via intramuscular e foram

anestesiados com quetamina ou propofol (McSWEENEY, 2012). A concentração plasmática de dexmedetomidina está diretamente ligada aos efeitos adversos, tais como a diminuição da frequência cardíaca e do índice cardíaco, aumento da resistência vascular periférica, além de produzir mais efeitos hemodinâmicos (PYPENDOP et al., 2011).

2.3 Ecocardiografia

O ecocardiograma é um exame de imagem amplamente utilizado na medicina veterinária, que permite uma visualização não invasiva e não ionizável do interior do coração, incluindo suas estruturas. Imagens dinâmicas da contração cardíaca são criadas com o modo de movimento bidimensional, enquanto o fluxo sanguíneo pode ser analisado através do ultrassom Doppler. Com estas ferramentas é possível avaliar as estruturas internas do coração, sua função, o fluxo sanguíneo e o miocárdio, além de possibilitar a visualização de possíveis defeitos (BOON, 2011). Em gatos, os valores de referência e a padronização do exame ecocardiográfico já foram bem estabelecidos (BROWN, et. al. 2003, SOARES, et. al. 2005, CARVAHO, et. al. 2006, MADRON, et. al.2012).

Dentre as doenças cardíacas, as cardiomiopatias são as mais comuns em gatos domésticos e diferentes formas já foram identificadas, sendo a cardiomiopatia hipertrófica a mais encontrada. Os animais podem se apresentar assintomáticos, na forma subclínica da doença, e o seu diagnóstico se dá através do exame ecocardiográfico (KITTLESON, et. al. 2021).

O ecocardiograma é um importante instrumento, tanto para o diagnóstico de determinadas doenças, quanto para o planejamento anestésico, otimizando o cuidado individualizado ao paciente (CLARK, et.al. 2020).

Porém, devido ao posicionamento, alguns animais necessitam de sedação para diminuir estresse e não alterar o resultado do ecocardiograma (RODAN, 2011). Diversos protocolos sedativos já foram estudados para a realização deste exame (PHILIP, et. al. 1985, WARD, et. al.2012, JOHARD, et. al.2017).

3 OBJETIVO

Avaliar comparativamente os efeitos ecocardiográficos e o grau de sedação de duas diferentes apresentações de dexmedetomidina: em gel e líquida administradas pela via transmucosa oral em gatos saudáveis

4 JUSTIFICATIVA

Trata-se de um estudo que realizado para dar suporte técnico ao emprego de uma via alternativa de administração de fármaco com excelente ação sedativa, possibilitando a utilização para procedimentos ambulatoriais, realização de exames ou quaisquer procedimentos de curta duração, com o objetivo de facilitar e promover a diminuição do estresse de aplicação na espécie.

5 METODOLOGIA

5.1 Animais

Antes do início da etapa experimental, o presente projeto foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ-USP para prévia aprovação. Foi proposto também um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o qual foi assinado por todos os proprietários que concordaram com a participação de seus animais no estudo.

5.1.1 Critérios de inclusão

Foram utilizados 13 animais da espécie felina, saudáveis (classificação ASA I), de ambos os sexos, com idade entre um a oito anos, com temperamento que permitiram seu manejo e permanência do local de estudo.

5.1.2 Critérios de exclusão

Animais com qualquer comorbidade no momento da avaliação clínica, gestantes, com histórico de hipersensibilidade à dexmedetomidina ou substâncias relacionadas, animais indóceis, assustados ou de difícil manejo foram excluídos do estudo.

5.2 Delineamento experimental

5.2.1 Local de realização do estudo

Hospital Veterinário (HOVET) - Departamento de Cirurgia (VCI)

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP)

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87

São Paulo, Cidade Universitária - Butantã, São Paulo – SP. CEP: 05508-270

5.2.2 Ambientação

Os animais compareceram ao local de estudo com jejum de sólidos de 8 horas e ingestão de água liberada até o momento de chegada. Inicialmente estes animais foram ambientados durante uma hora em uma sala preparada para o experimento, local no qual foi feita a observação do comportamento destes, isolado de outros animais e na presença de somente dois pesquisadores pertencentes à equipe.

5.2.3 Plano de estudo

Ensaio clínico no qual os animais do estudo foram divididos em dois grupos:

- Grupo DexG40, composto por seis animais. Os animais deste grupo receberam 40 μ /kg de dexmedetomidina¹ na forma de gel administrado pela via transmucosa oral do palato duro. O fármaco foi fornecido pelo laboratório Vetnil.
- Grupo DexL10, composto de sete animais os quais receberam 10 μ g/kg de dexmedetomidina² na forma líquida em mucosa oral, depositada entre a região dos dentes molares e a face interna da bochecha.

¹ Cloridrato de Dexmedetomidina 0,01% - 0,09 mg de dexmedetomidina (0,1 mg de cloridrato de dexmedetomidina) por g do produto

² (Dexdomitor® 0,5mg/ml – Zoetis)

Todos os animais foram observados em um período de duas horas, de forma a avaliar os parâmetros, seu comportamento, verificar eficácia sedativa neste período e possíveis efeitos colaterais. Cada animal ficou isolado e foi considerado uma unidade experimental.

5.3 AVALIAÇÃO

Tanto o grau de sedação quanto a resposta comportamental foram avaliadas por escores próprios.

5.3.1 Grau de Sedação

Para avaliação dos efeitos sedativos do fármaco foi utilizada a escala proposta por Wagner et. al (2017) descrita a seguir, bem como a monitoração dos parâmetros vitais como frequência cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva pelo método doppler (PAS), tempo de preenchimento capilar (TPC). Foi realizado ecocardiograma transtorácico em alguns momentos específicos para avaliar possíveis efeitos hemodinâmicos.

Tabela 1: Escala de sedação (Modificado de Wagner et al, 2017).

Postura	
<ul style="list-style-type: none"> ● Em estação ● Letárgico mas em estação ● Deitado mas capaz de levantar ● Deitado mas com dificuldade de levantar ● Incapaz de se levantar 	0 1 2 3 4
Reflexo Palpebral	
<ul style="list-style-type: none"> ● Ativo ● Demorado, mas com reflexo corneal total. ● Demorado, mas com reflexo corneal parcial. ● Ausente 	0 1 2 3
Posição dos Olhos	
<ul style="list-style-type: none"> ● Centralizado ● Rotacionado para frente/para baixo, mas não recoberto pela 3ª pálpebra. ● Rotacionado para frente/para baixo e recoberto pela 3ª pálpebra 	0 1 2
Relaxamento de língua e mandíbula	

<ul style="list-style-type: none"> • Tônus mandibular normal, forte reflexo de vômito. • Tônus reduzido, porém ainda moderado reflexo de vômito. • Tônus bem reduzido, leve reflexo de vômito. • Perda do tônus mandibular e sem reflexo de vômito 	0 1 2 3
Resposta a barulho (palmas)	
<ul style="list-style-type: none"> • Reação de resposta a barulho normal (cabeça rotacionada na direção do ruído/encolhido) • Reação de resposta a barulho diminuída (rotação de cabeça reduzida/ encolhimento mínimo) • Ausência de resposta 	0 1 2
Resistência quando colocado em decúbito lateral	
<ul style="list-style-type: none"> • Muita resistência, talvez não aceitando esta posição. • Pouca resistência, mas aceitando esta posição. • Mínima resistência, permissivo. • Sem resistência 	0 1 2 3
Atitude/Aparência geral	
<ul style="list-style-type: none"> • Excitável • Desperto e normal • Tranquilo • Estupor (Inconsciência) 	0 1 2 3
Score total	

5.3.2 Resposta comportamental

Os gatos foram pontuados em cada etapa da avaliação: durante a remoção da caixa/gaiola, durante a auscultação e durante a avaliação da pressão arterial de acordo com escore modificado de Orlando et al (2015)

baseado na resposta comportamental de gatos. Desta maneira, foram avaliados seis diferentes comportamentos (vocalização, luta, agressão, hipersalivação, resposta de imobilidade e respiração com a boca aberta) em uma escala de 0-4 (0 = nenhum, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = intenso, 4 = muito intenso para completar o exame). As pontuações de cada comportamento para cada etapa do exame foram somadas originando uma pontuação total. Esta avaliação foi realizada em cada momento de avaliação.

5.3.3 Avaliação ecocardiográfica

A avaliação hemodinâmica foi realizada através de ecocardiograma, este foi realizado pelo mesmo avaliador, cardiologista voltado a ecocardiografia, utilizando equipamento GE - Vivid q, com transdutor cardíaco setorial GE 6S-RS. O acesso utilizado foi o paraesternal esquerdo (BOON, 2011).

A avaliação da função diastólica foi realizada através da mensuração das ondas E, A e relação E/A, que foram obtidas pela janela apical quatro câmaras esquerda, onde o volume foi posicionado a fim de obter o fluxo transmitral ótimo. A onda espectral do fluxo aórtico foi obtida colocando o volume da amostra abaixo da válvula aórtica. A integral da velocidade-tempo do fluxo aórtico (VTI) foi calculada tracejando o limite externo do fluxo espectral. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada a partir das dimensões do VE (DE MADRON, 2015).

O diâmetro do anel aórtico foi obtido através de medida realizada logo abaixo da inserção das cúspides aórticas, em sístole, e a área transversal da aorta (ATR) foi calculada pela fórmula, correspondendo ao raio do anel. O cálculo do volume sistólico (VS) foi obtido multiplicando o VTI pela ATR, e o débito cardíaco (DC) foi obtido através da fórmula: $DC = (VTI \times ATR) \times FC$, sendo FC a frequência cardíaca (BERGAMASCHI et al, 2019).

5.3.4 Momentos de Avaliação

Os parâmetros vitais e os escores de sedação foram avaliados nos seguintes momentos:

TB - Tempo basal - imediatamente após o período de adaptação do animal com avaliação de ecocardiograma

T5 - 5 minutos após a administração do fármaco

T15 - 15 minutos após a administração do fármaco

T30 - 30 minutos após a administração do fármaco com avaliação de ecocardiograma

T60 - 60 minutos após a administração do fármaco com avaliação de ecocardiograma

T90 - 90 minutos após a administração do fármaco

T120 - 120 minutos após a administração do fármaco com avaliação de ecocardiograma

5.4 Ocorrências de efeitos adversos

A ocorrência de efeitos adversos foi avaliada durante todo o período de observação. Episódios como náusea, êmese, salivação intensa foram registrados na ficha de avaliação para comparação posterior.

6. Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o software GraphPad Prism versão 6.0. Os parâmetros fisiológicos obtidos foram submetidos à Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA), seguida do pós-teste de Dunnett sendo comparados os resultados obtidos no momento basal (TB) com aqueles obtidos após a administração do fármaco. Para análise de peso, idade e tempo de sedação, foi utilizado o teste T não pareado. Os escores de sedação foram comparados entre os grupos e momentos pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de pós-teste de Dunn e entre os tempos avaliados com o teste de Friedman, seguido de pós-teste de Dunn.

A diferença foi considerada significativa para $p < 0,05$.

[1] GraphPad Software Inc., La Jolla, EUA

7. CÁLCULO AMOSTRAL

Após autorização da CEUA/FMVZ – USP realizamos estudo piloto e segundo a calculadora de N amostral, disponível no site: <http://www.sealedenvelope.com>, 2 pacientes eram suficientes para ter 90% de chance de detectar, como significativo ao nível de 5%, um aumento na medida de sedação com resultado primário de 0,43 antes da aplicação da medicação e 6,43 após aplicação da medicação.

8. RESULTADOS

Inicialmente foram selecionados 15 animais para participar do estudo. Entretanto, dois animais foram excluídos porque demonstraram comportamento agressivo durante avaliação basal.

Sendo assim, 13 animais foram considerados aptos para o estudo: o grupo DexG40 foi composto por 6 animais: 4 fêmeas e 2 machos, média de peso de $2,94 \pm 0,46$ Kg, média de idade $1,15 \pm 0,08$ anos e sem raça definida. O Grupo DexL10 foi composto por 7 animais: três machos e quatro fêmeas, média de peso de $4,62 \pm 1$ Kg e a média de idade foi de 2 ± 1 anos, 5 animais eram sem raça definida, 1 animal da raça bengal e 1 animal da raça siamês.

A média e o desvio padrão dos parâmetros avaliados nos seus respectivos grupos e tempos de avaliação estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Representação da média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), débito cardíaco (DC), volume sistólico de ventrículo esquerdo (VS), gradiente de pressão (PG), velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo (VmaxAO), fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), onda E mitral (E), onda A mitral (A), relação entre as ondas E e A mitral (E/A), escala de sedação modificado de Wagner e colaboradores (2017), escore modificado de Orlando e colaboradores (2015). nos animais dos grupos DexG40 (1) e DexL10 (2) nos diferentes tempos de avaliação – FMVZ – São Paulo, 2022

Parâmetros	Grupos	Momentos							p
		TB	T5	T15	T30	T60	T90	T120	
FC (bpm)	1	181,33	170,17	164,17	153,50	157,50 \pm 4,25	151,50	168,50	0,007
	2	\pm 2,67	\pm 3,58	\pm 3,92	\pm 6,75	124,14 \pm 24,57	\pm 1,25	\pm 2,25	
		168,86	160,43	137,14	121,00 \pm 21		131,57	153,14	0,0036
		\pm 1,07	\pm 11,21	\pm 15,07			\pm 26,79	\pm 31,57	
FR (mrpm)	1	38,67 \pm 2,67	40,67 \pm 0,33	37,33 \pm 0,67	36,67 \pm 0,33	36,33 \pm 1,83	40,00 \pm 2,00	38,00 \pm 1,00	0,0036
	2	49,14 \pm 2,57	46,29 \pm 1,14	39,43 \pm 0,29	38,29 \pm 1,14	38,57 \pm 1,29	37,71 \pm 3,14	40,57 \pm 3,71	
PAS (mmHg)	1	129,17	125,00	114,00	115,00	122,67 \pm 13,67	108,33	110,83	0,038
	2	\pm 2,08	\pm 7,50	\pm 8,00	\pm 7,50	127,86 \pm 11,07	\pm 10,83	\pm 4,58	
		145,00 \pm 7,5	153,57	140,71	141,43		128,57	124,29	p>0,05
			\pm 14,29	\pm 4,64	\pm 9,29		\pm 0,71	\pm 2,86	
DC (ml/min)	1	770 \pm 80	-	-	710 \pm 10	580 \pm 290	-	540 \pm 270	p>0,05
	2	2.035,27	1.873,28	1.746,58	1.495,03	1.579,60 \pm	1.598,14	1.790,43	
		\pm 705,46	\pm 684,71	\pm 695,71	\pm 627,13	669,85	\pm 654,32	\pm 706,47	0,007
		4,27 \pm 0,48	-	-	4,60 \pm 0,31	3,70 \pm 1,85	-	3,26 \pm 1,63	
VS (ml)	2	12,60 \pm 4,47	11,97 \pm 4,16	12,66 \pm 4,67	12,37 \pm 4,66	12,65 \pm 4,73	12,33 \pm 4,31	12,34 \pm 4,07	0,7
VTI (cm)	1	9,15 \pm 0,33	-	-	9,88 \pm 0,04	9,88 \pm 0,00	-	8,72 \pm 0,00	p>0,05
	2	10,93 \pm 0,59	10,47 \pm 0,81	10,74 \pm 0,13	10,53 \pm 0,21	10,87 \pm 0,14	10,79 \pm 0,76	10,61 \pm 1,64	
PG (mmHg)	1	3,80 \pm 0,02	-	-	3,56 \pm 0,17	3,76 \pm 0,001	-	3,19 \pm 0,00	0,0085
	2	4,91 \pm 0,30	4,10 \pm 0,24	3,65 \pm 0,15	3,38 \pm 0,16	3,44 \pm 0,29	4,03 \pm 0,41	4,16 \pm 0,19	
VmaxAO (m/s)	1	0,97 \pm 0,003	-	-	0,94 \pm 0,02	0,96 \pm 0,001	-	0,89 \pm 0,001	0,0115
	2	1,10 \pm 0,04	1,00 \pm 0,03	0,94 \pm 0,01	0,91 \pm 0,93	0,93 \pm 0,04	1,00 \pm 0,05	0,96 \pm 0,05	
FEVE (%)	1	91 \pm 2,00	-	-	82,5 \pm 1,25	85,17 \pm 0,58	-	87,17 \pm 0,08	0,0309
	2	80,14 \pm 1,57	72,00 \pm 3,50	64,29 \pm 0,64	65,86 \pm 3,43	65,86 \pm 1,43	71,43 \pm 0,21	76,00 \pm 1,50	
ONDA E (m/s)	1	0,65 \pm 0,02	-	-	0,73 \pm 0,02	0,68 \pm 0,002	-	0,67 \pm 0,001	p>0,05
	2	0,72 \pm 0,04	0,75 \pm 0,01	0,77 \pm 0,03	0,79 \pm 0,06	0,75 \pm 0,05	0,69 \pm 0,03	0,74 \pm 0,002	
ONDA A (m/s)	1	0,41 \pm 0,01	-	-	0,45 \pm 0,001	0,49 \pm 0,001	-	0,42 \pm 0,001	0,0075
	2	0,53 \pm 0,01	0,51 \pm 0,01	0,40 \pm 0,02	0,41 \pm 0,005	0,43 \pm 0,06	0,47 \pm 0,03	0,55 \pm 0,03	
E/A (m/s)	1	1,60 \pm 0,02	-	-	1,73 \pm 0,08	1,29 \pm 0,002	-	1,55 \pm 0,001	0,0104
	2	1,44 \pm 0,09	1,57 \pm 0,07	2,04 \pm 0,03	2,13 \pm 0,23	2,01 \pm 0,16	1,52 \pm 0,01	1,34 \pm 0,08	
SEDAÇÃO	1	-	-	0,83 \pm 0,83	1,00 \pm 0,93	0,67 \pm 0,87	0,83 \pm 0,83	0,50 \pm 0,71	0,3006
	2	0,43 \pm 0,29	0,57 \pm 0,21	3,14 \pm 0,57	6,43 \pm 1,29	7,86 \pm 2,70	5,00 \pm 2,00	1,29 \pm 0,86	
COMPORTAMENTAL	1	3,17 \pm 0,42	2,33 \pm 0,83	2,50 \pm 2,75	2,83 \pm 3,58	3,33 \pm 5,83	3,67 \pm 4,67	3,00 \pm 2,00	0,65
	2	1,57 \pm 0,79	1,71 \pm 0,14	1,00 \pm 0,50	0,57 \pm 0,29	0,57 \pm 0,29	0,71 \pm 0,36	1,00 \pm 0,50	

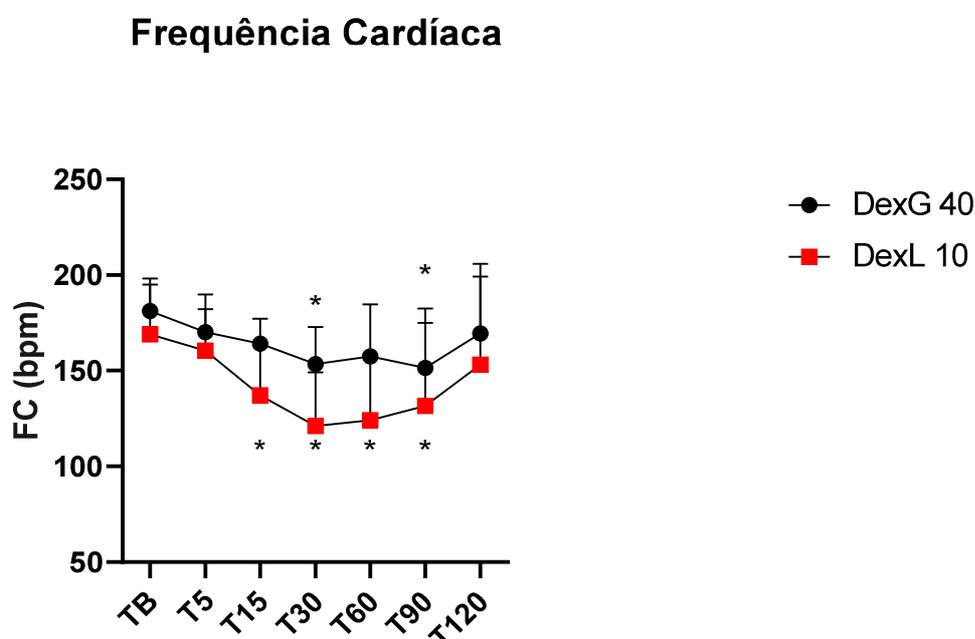
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica. DC: débito cardíaco; VS: Volume Sistólico; VTI: integral velocidade-tempo; PG: gradiente de pressão; VmaxAO: velocidade máxima em saída de aorta; FEVE: fração de ejeção em ventrículo esquerdo; ONDA E: onda E mitral; ONDA A: onda A mitral; E/A: relação entre as ondas E e A mitral. SEDAÇÃO: escala de sedação modificado de Wagner e colaboradores (2017); COMPORTAMENTAL: escore modificado de Orlando e colaboradores (2015). TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.1 Frequência Cardíaca

Houve diferença significativa dos valores de frequência cardíaca em relação ao tempo basal em T30, e T90 no grupo DexG40 e em T15, T30, T60 e T90 no grupo DexL10. Os valores médios e o desvio padrão da frequência cardíaca estão representados no gráfico 1.

Gráfico 1: valores médios e do desvio padrão da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



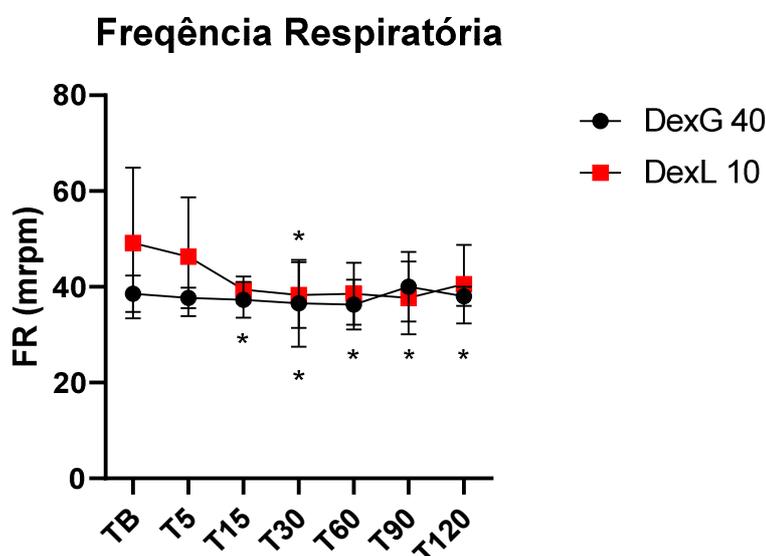
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: FC: frequência cardíaca; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral. .

8.2 Frequência Respiratória

Houve diferença significativa dos valores de frequência respiratória em relação ao tempo basal em T15, T30, T60, T90 e T120 no grupo DexL10, enquanto no grupo DexG40 só houve alteração em T30. A média e o desvio padrão da frequência cardíaca estão representados no gráfico 2.

Gráfico 2: valores da média e do desvio padrão da frequência respiratória (FR) em movimentos respiratórios por minuto (mrpm), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



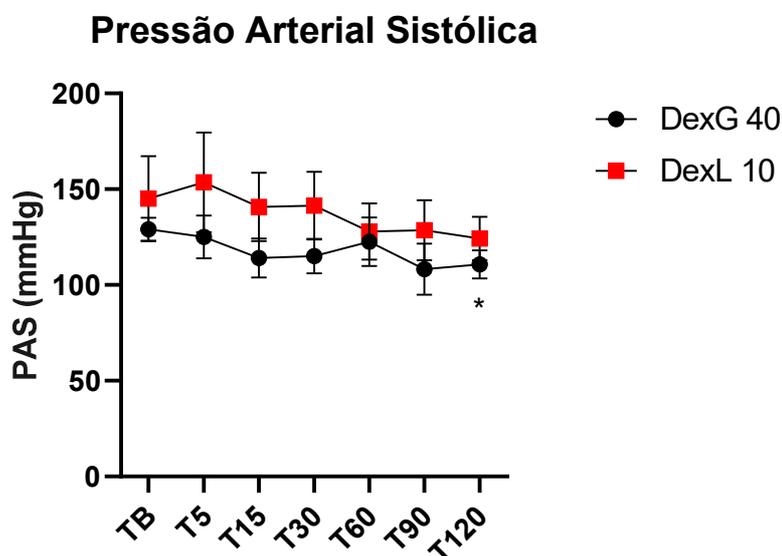
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: FR: frequência respiratória; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.3 Pressão Arterial Sistólica

No grupo DexG40 houve alteração significativa dos valores de pressão arterial em T120. No grupo DexL10 não houve diferença significativa da pressão arterial sistólica em nenhum tempo avaliado. A média e o desvio padrão da pressão arterial sistólica estão demonstradas no gráfico 3.

Gráfico 3: valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) em milímetros de mercúrio (mmHg), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



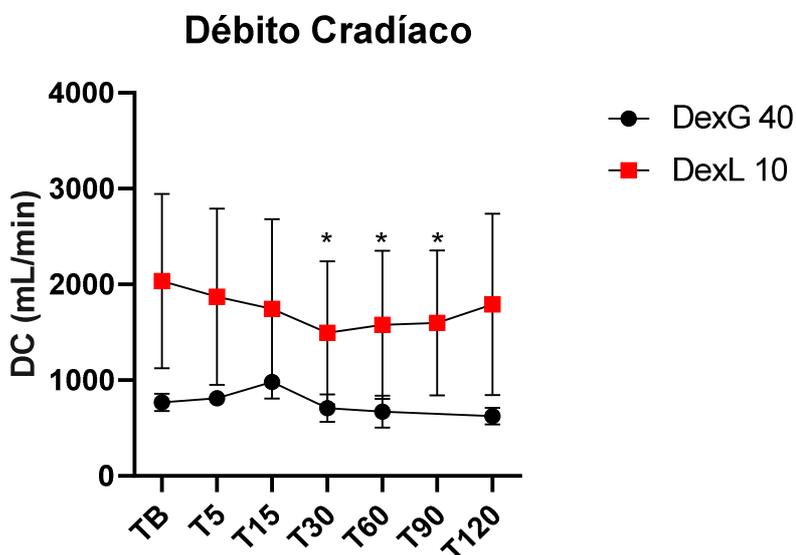
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: PAS: Pressão Arterial Sistólica; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.4 Débito Cardíaco

Houve uma diferença significativa durante os momentos T30, T60, T90 no grupo DexL10, com diminuição do débito cardíaco de 26,5%, 22,3% e 21,4% respectivamente, em relação ao tempo basal. O grupo DexG40 não apresentou alteração de débito cardíaco. A representação da média e do desvio padrão estão representados no gráfico 4.

Gráfico 4: valores médios e do desvio padrão do Débito Cardíaco (DC) em mililitros (ml), dos animais que receberam dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



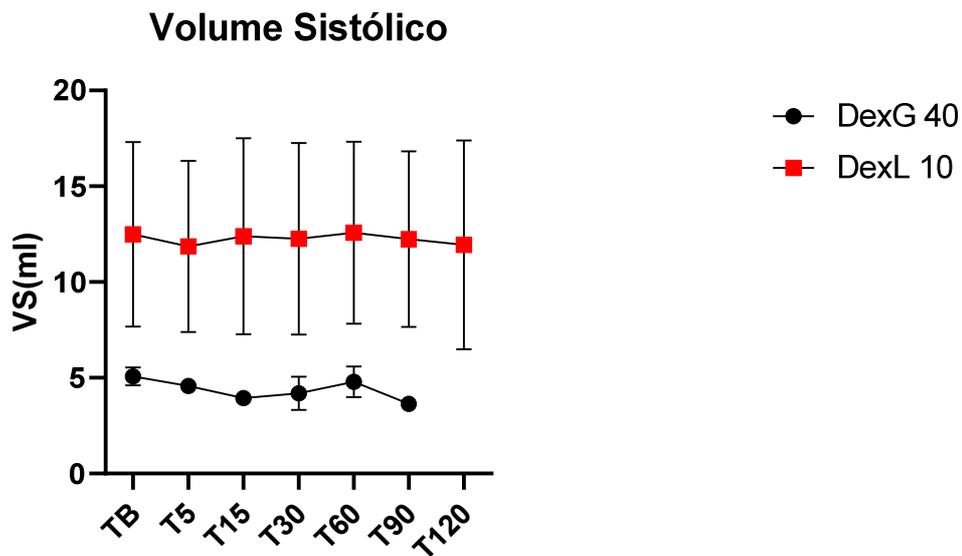
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: DC: Débito Cardíaco; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.5 Volume Sistólico do Ventrículo Esquerdo

Não houve alteração estatisticamente significativa no volume sistólico durante os tempos avaliados. A média e o desvio padrão estão representados no gráfico 5.

Gráfico 5: valores médios e do desvio padrão do Volume Sistólico (VS) em mililitros (ml) dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



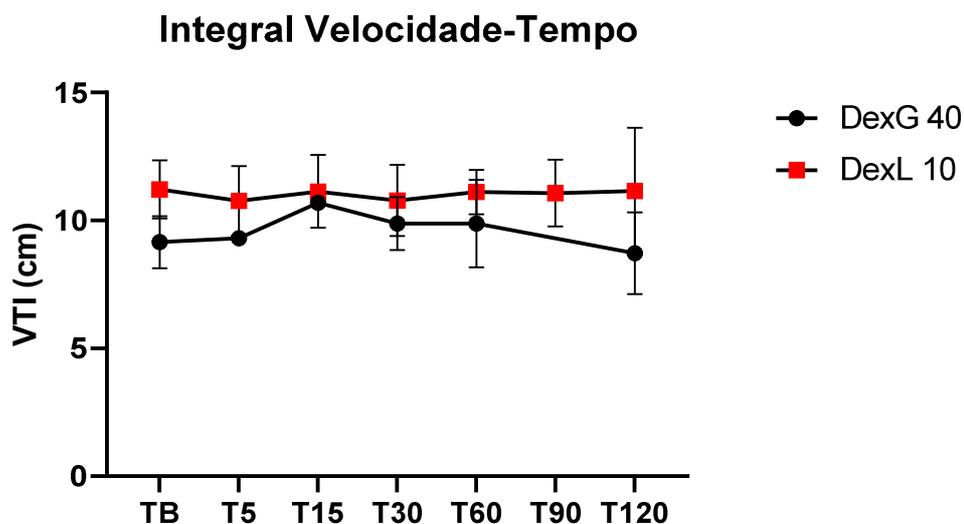
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: VS: Volume Sistólico; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.6 Integral Velocidade-Tempo do fluxo aórtico

Não houve alteração estatística da Integral Velocidade-Tempo nos tempos avaliados. A representação da média e do desvio padrão estão demonstrados no gráfico 6.

Gráfico 6: valores médios e do desvio padrão da Integral Velocidade-Tempo do fluxo aórtico (VTI) em centímetros (cm) dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



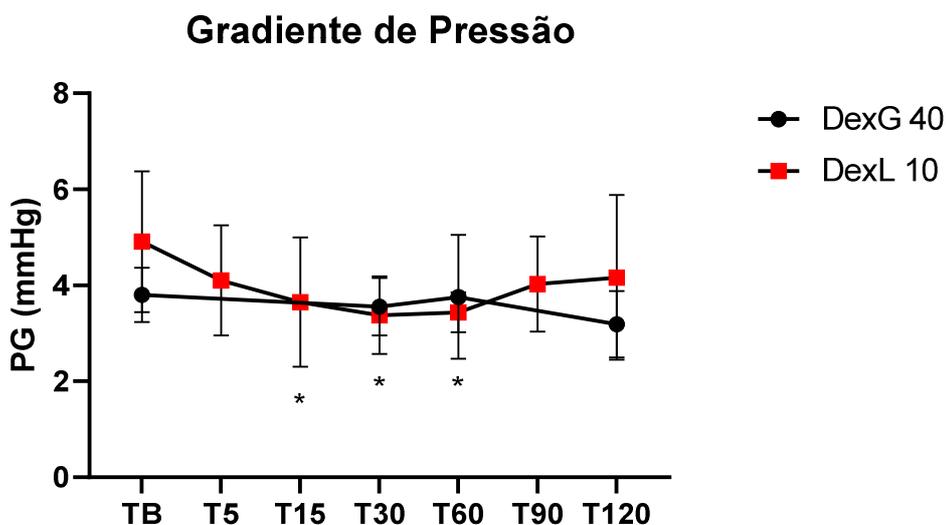
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: VTI: Integral Velocidade-Tempo; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.7 Gradiente de Pressão

No grupo DexL10 houve diferença estatística com diminuição do gradiente de pressão nos tempos T15, T30 e T60. No grupo DexG40 não houve alteração. A média e o desvio padrão estão representados no gráfico 7.

Gráfico 7: valores médios e do desvio padrão do Gradiente de Pressão (PG) e milímetros de mercúrio (mmHg) dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022– FMVZ - 2022



Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

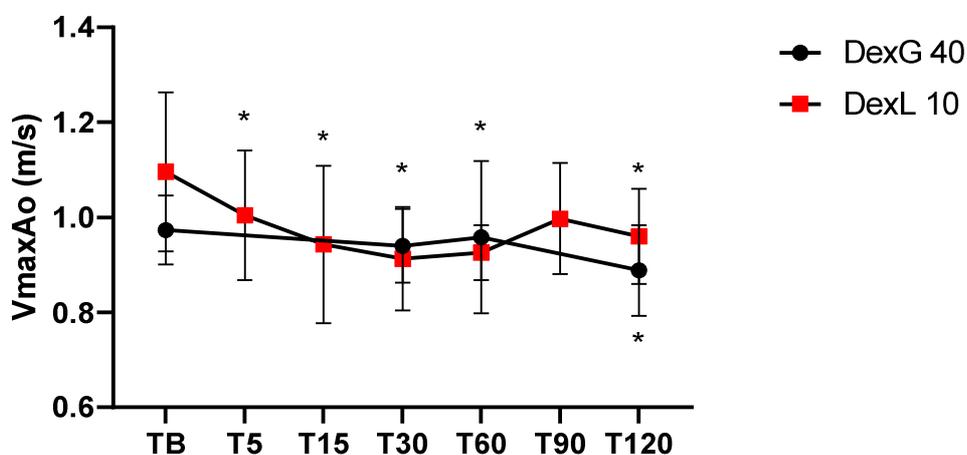
Legenda: PG: Gradiente de Pressão; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.8 Velocidade Máxima em saída do ventrículo esquerdo

No grupo DexG40 houve diferença estatística em T120, enquanto no grupo DexL10 houve alteração significativa com queda dos valores da velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo nos tempos T5, T15, T30, T60 e T120. A média e o desvio padrão estão representados no gráfico 8.

Gráfico 8: valores médios e do desvio padrão da velocidade máxima em saída de ventrículo esquerdo (V_{maxAo}) em metros por segundo (m/s), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.

Velocidade Máxima em Saída de Ventrículo Esquerdo



Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

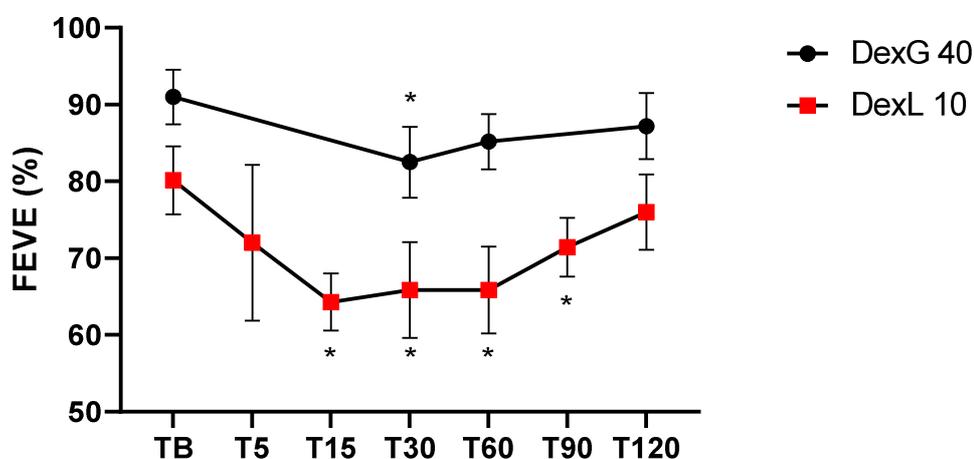
Legenda: V_{maxAo} : Velocidade máxima em saída de Aorta; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.9 Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo

No grupo DexG40 houve diminuição significativa da FE em T30, já no grupo DexL10 a diminuição ocorreu nos tempos T15, T30, T60 e T90. A média e o desvio padrão estão representados no gráfico 9.

Gráfico 9: valores médios e do desvio padrão da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) em porcentagem (%), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.

Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo



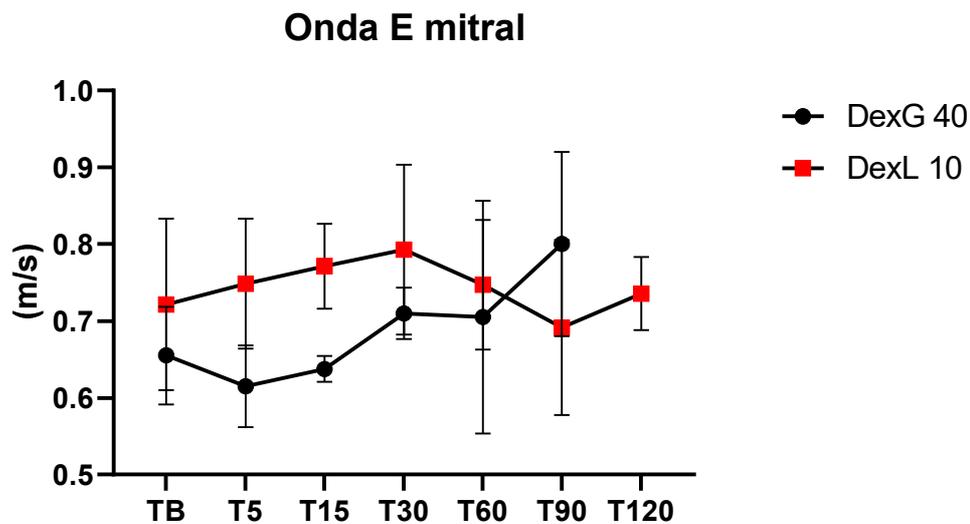
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.10 Onda E

Não houve alteração estatística significativa da onda E mitral nos momentos avaliados. A representação da média e do desvio padrão está representado no gráfico 10.

Gráfico 10: valores médios e do desvio padrão da Onda E mitral em metros por segundo (m/s), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



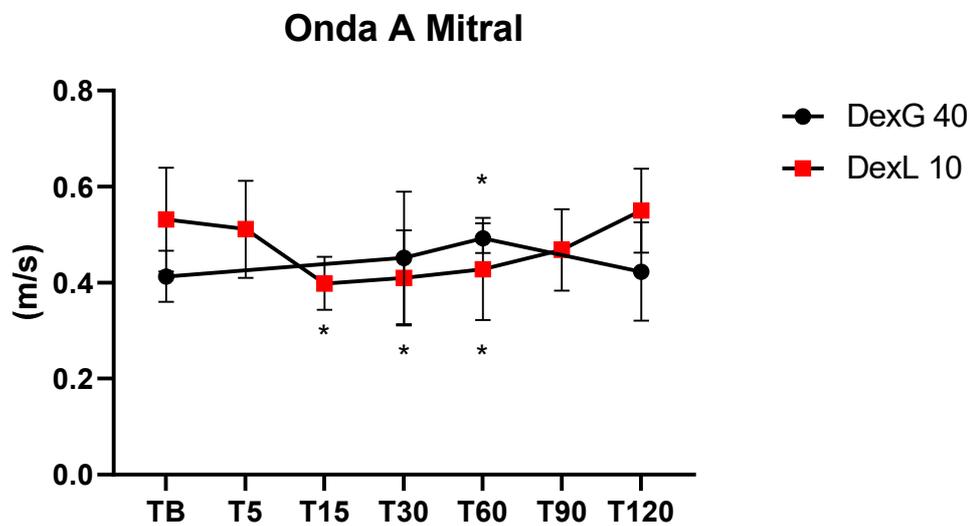
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.11 Onda A Mitral

O grupo DexG40 apresentou aumento significativo da velocidade da onda A em T60, enquanto no grupo DexL10, durante os momentos T15, T30 e T60, a velocidade da onda A diminuiu de maneira significativa quando comparada ao tempo basal. A representação da média e do desvio padrão está representado no gráfico 11.

Gráfico 11: valores médios e do desvio padrão da Onda A mitral em metros por segundos (m/s), dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



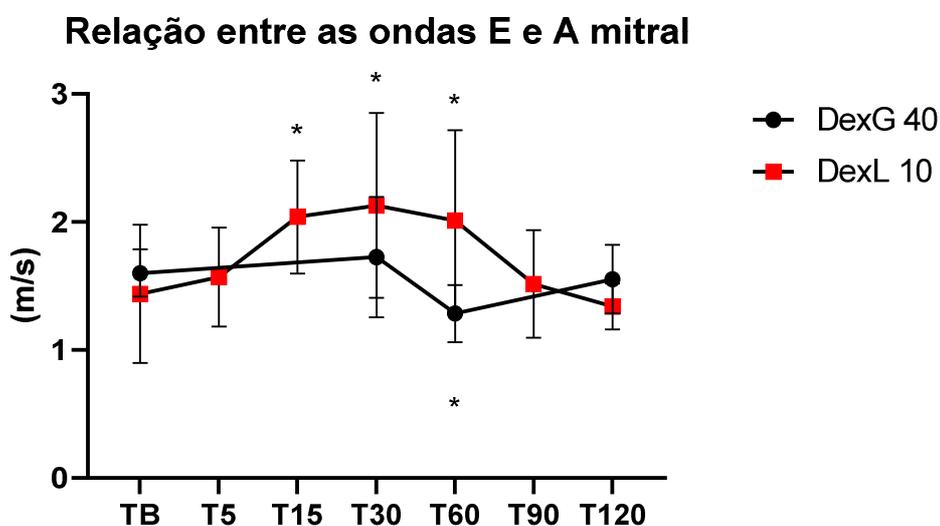
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.12 Relação entre as Ondas E e A mitral

O grupo DexG40 apresentou alteração estatística durante T60. Porém o grupo DexL10 apresentou alteração estatística significativa na relação entre as ondas E e A mitral nos tempos T30, T60 e T90. A média e o desvio padrão estão representados no gráfico 12.

Gráfico 12: valores médios e do desvio padrão da relação entre as ondas E e A mitral, dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



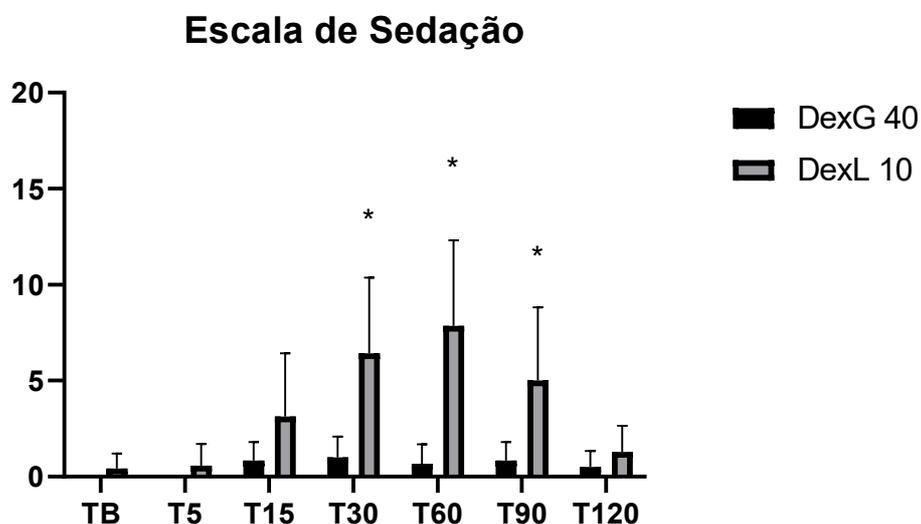
Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: E/A: relação entre as ondas E e A mitral; TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.13 Sedação

Em relação ao grau de sedação, os animais do grupo DExL10 apresentaram diferença estatística com maior grau de sedação em T30, T60 e T90 em relação ao tempo basal (TB). O Grupo DexG40 não apresentou grau de sedação satisfatório tendo-se em vista os baixos escores obtidos. A média e o desvio padrão da escala de sedação estão demonstradas no gráfico 13.

Gráfico 13: valores médios e desvio padrão da escala de sedação modificado de Wagner et al, 2017, dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.



Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.



Figura 1: Animal do grupo DexL10 30 minutos após receber dexmedetomidina via transmucosa oral – olhos com terceira pálpebra aparente. Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).



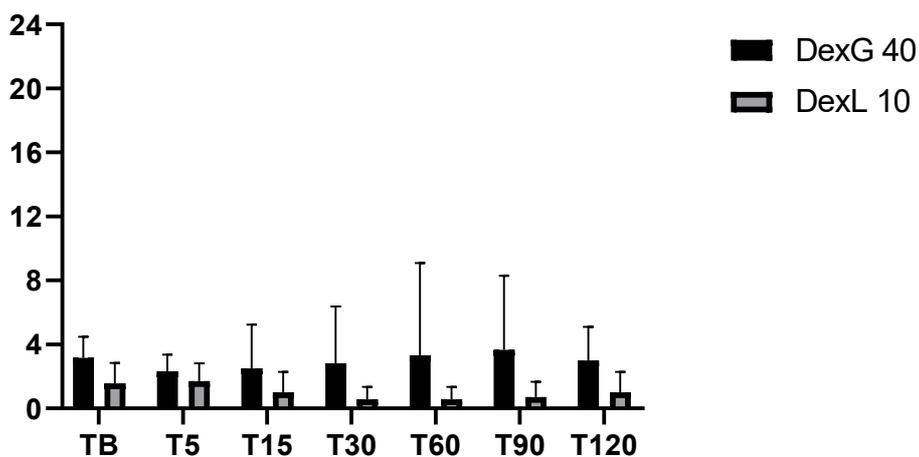
Figura 2: Animal do grupo DexG40 30 minutos após receber dexmedetomidina via transmucosa oral. Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).

8.14 Escore Comportamental

Não houve alterações significativas no escore comportamental dos animais durante os momentos avaliados. A média e o desvio padrão do escore comportamental estão representados no gráfico 14.

Gráfico 14: valores médios e desvio padrão da escala de sedação modificado de Orlando et al, 2015, dos animais que receberam a dexmedetomidina em gel (DexG40) ou líquida (DexL10) durante os diferentes tempos de avaliação – FMVZ – 2022.

Escore Comportamental



Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022)

Legenda: TB: tempo basal; T5, T15, T30, T60, T90, T120: 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da dexmedetomidina via transmucosa oral.

8.15 Efeitos Adversos

No grupo DexL10 2 animais, 28,57% da amostra, apresentaram êmese, com 13 e 15 minutos após a aplicação da dexmedetomidina via transmucosa oral.

Ainda no grupo DexL10 os 7 animais apresentaram mucosa oral pálida após a aplicação da dexmedetomidina via transmucosa oral.



Figura 3: mucosa oral antes da aplicação da dexmedetomidina via transmucosa oral . Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).



Figura 4: mucosa oral 15 minutos após aplicação da dexmedetomidina via transmucosa oral . Fonte: Serviço de anestesia do VCI/HOVET – FMVZ/USP (2022).

No grupo DexL10 insuficiência valvar aórtica, de leve a moderada, foi encontrada em 4 animais dos sete animais estudados, entre T15 e T90 e somente um animal apresentava escape de valva aórtica em tempo basal. Insuficiência de valva mitral, de leve a moderada, foi encontrado em 5 animais do mesmo grupo, entre T15 e T60, nenhum animal apresentava escape em TB. No grupo DexG40 não houve escapes ou insuficiências valvares.

9. Discussão

A administração da dexmedetomidina pela via transmucosal na dose de 10mcg/kg promoveu sedação efetiva e poucas alterações cardiovasculares significativas. Este achado é importante, pois o emprego deste fármaco nesta via, poderia se constituir em uma alternativa à administração da dexmedetomidina pela via intramuscular, uma vez que em gatos, esta via de aplicação pode ser muito estressante além de vir acompanhada de efeitos cardiovasculares mais proeminentes. Por outro lado, a apresentação em gel empregada no presente estudo, não foi efetiva no tangente a sedação.

Nos dois grupos estudados a frequência cardíaca apresentou diminuição, porém o grupo DexL10 apresentou diminuição significativa da frequência cardíaca em mais momentos, diferentemente do grupo DexG40. Esse efeito já era esperado, tendo sido demonstrado em estudos anteriores, realizados tanto na espécie felina quanto em outras espécies, como humanos e cães (Mendes et al. 2003, Kuusela et.al., 2006 e McMORROW, 2012). A diminuição da frequência cardíaca é um efeito secundário a vasoconstrição ocasionada pela ação do medicamento nos receptores pós-sinápticos localizados na musculatura lisa vascular (SPINOSA et.al., 2011).

A dexmedetomidina tem efeito hemodinâmico relacionado à concentração plasmática (PYPENDOP, 2011), ou seja, quanto mais alta a concentração plasmática, maior é a vasoconstrição, resultando em uma hipertensão transitória acompanhada de bradicardia, efeito da ativação dos barorreceptores. Conforme a concentração plasmática diminui, a vasoconstrição atenua, e há a ativação dos receptores α^2 nas células endoteliais vasculares, o que resulta em vasodilatação. Com a também ativação dos receptores α^2 pré-sinápticos, há a inibição da liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático e o aumento da atividade vagal, ocasionando a fase hipotensora do medicamento (WEERINK et.al., 2017). No presente estudo não foram avaliadas as concentrações plasmáticas do medicamento nos gatos estudados, porém o fato de ocorrer bradicardia significativa, pressupõe-se que o fármaco foi absorvido de maneira efetiva pela via transmucosal.

A administração de 10µg/kg de dexmedetomidina na forma líquida apresentou significativa queda do débito cardíaco, observado através da análise ecocardiográfica, nos mesmos tempos de redução da frequência cardíaca. Estudos anteriores, nos quais os animais receberam dexmedetomidina por via intramuscular ou intravenosa, demonstraram o mesmo resultado (BIERMANN, 2012; CARVALHO, 2019). O grupo DesxG40 não apresentou o mesmo efeito.

O padrão-ouro para mensuração do débito cardíaco é o método de termo diluição através da cateterização da artéria pulmonar (SHIH, 2011), porém tanto o ecocardiograma transesofágico, quanto o ecocardiograma transtorácico mostraram boa correlação de obtenção dos valores de débito cardíaco (MARCELINO et.al., 2006; MANTOVANI et.al, 2017), tornando-se uma alternativa não invasiva.

O débito cardíaco é o resultado da multiplicação da frequência cardíaca pelo volume sistólico (VINCENT, 2008). A sua diminuição no grupo DexL10 nos mesmos momentos nos quais se observou bradicardia, demonstra a importância da frequência para manutenção do débito cardíaco nesta espécie.

A associação de atropina, um modulador da frequência cardíaca, com dexmedetomidina em cães foi desencorajado pelos pesquisadores, pois, apesar da queda da frequência cardíaca não ser significativa, arritmias cardíacas importantes foram observadas durante o estudo (CONGDON, 2011). Na espécie felina, animais pré-medicados com atropina e sedados com dexmedetomidina apresentaram maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e hipertensão (MONTEIRO et.al., 2009).

O volume sistólico não apresentou queda significativa neste estudo, apesar de se encontrar redução do débito cardíaco. O volume sistólico é o volume de sangue ejetado pelo ventrículo a cada batimento cardíaco, ele depende de três fatores: contratilidade, propriedade do músculo cardíaco em desenvolver força para ejetar o sangue; pré-carga, volume de sangue ventricular ao final da diástole e pós-carga, resistência à ejeção ventricular (GOUVEA, 1992).

A lei de Frank-Starling descreve que, quanto maior é a distensão do músculo cardíaco, maior será a sua contração e por consequência, maior a quantidade de sangue ejetado para a aorta. Sendo assim, a bradicardia

aumenta o tempo de enchimento ventricular, distendendo as fibras miocárdicas e produzindo assim, um maior volume sistólico (GUYTON; HALL, 2011).

Ao administrar a dexmedetomidina, esperava-se que o volume sistólico diminuísse, pois há um aumento da resistência vascular periférica, como descrito anteriormente. Porém a diminuição da frequência cardíaca que ocorre aumenta o tempo de enchimento ventricular, compensando o aumento da pós-carga e contribuindo para a manutenção do volume sistólico semelhante ao encontrado em TB.

A velocidade máxima em saída aórtica e o gradiente de pressão diminuíram significativamente no grupo DexL10, enquanto que no grupo DexG40 somente em um tempo analisado houve diminuição da velocidade máxima em saída aórtica. Enquanto que o gradiente de pressão não apresentou alteração significativa quando comparado ao TB. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos anteriores nos quais os autores atribuíram esse resultado ao aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da frequência cardíaca, efeito da administração da dexmedetomidina discutido anteriormente (JOHARD, et. al. 2018; COTÊ, et. al. 2022).

O gradiente de pressão e a velocidade de saída aórtica auxiliam no diagnóstico de lesões obstrutivas em vias de saída de ventrículo esquerdo (HARRIS, KUPPURAO, 2016). Estudo anterior demonstrou que a aplicação da Demetomidina, fármaco que também pertence à família dos agonistas de adrenoceptores α^2 , em gatos com obstrução dinâmica de via de saída de ventrículo esquerdo tiveram diminuição da obstrução quinze minutos após a administração do medicamento, não sendo realizadas avaliações em outros momentos (LEIGH, et. al. 2002).

O ciclo cardíaco é composto por dois períodos, a diástole, quando ocorre o relaxamento do músculo cardíaco e o preenchimento de suas câmaras, e a sístole, na qual ocorre a contração miocárdica. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é a fração de volume de sangue impulsionada através da aorta (GUYTON; HALL, 2011).

A avaliação da função sistólica ventricular é uma importante ferramenta, pois sua disfunção é um preditor de evolução clínica para doenças cardiovasculares, por ser dinâmica a função ventricular pode progredir ou regredir dependendo do tratamento instituído. A FEVE é um parâmetro de

avaliação sistólica no ecocardiograma e envolve cálculo de volumes ventriculares (GOLDFEDER; LARSSON, 2015). É considerado um dos parâmetros de contratilidade ventricular (LAMONT, et.al., 2002).

É dependente de diversos fatores, incluindo a pré-carga, a pós-carga, contratilidade, distensibilidade, coordenação da contração e frequência cardíaca (BOON, 2011).

No presente estudo, obteve-se um decréscimo importante nos valores da FEVE nos mesmos tempos da frequência cardíaca e do débito cardíaco no grupo DexL10. O grupo DexG40 apresentou queda importante nos valores de FEVE em apenas um momento.

Esse resultado se deve a combinação da diminuição da contratilidade somada ao aumento da pós-carga. Resultado semelhante foi encontrado em estudo anterior, no qual gatos sedados pela via intramuscular com uma combinação de dexmedetomidina e butorfanol para doação de sangue apresentaram diminuição significativa da função sistólica (READER, et.al., 2021).

Apesar da queda da frequência cardíaca, do débito cardíaco, e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresentarem queda significativa, somente no grupo DexG40 houve uma queda da pressão arterial em T120 em relação ao TB, porém não foi considerado um efeito adverso, pois permaneceu dentro do intervalo de normalidade. Em estudo anterior a fase hipotensora apresentou-se em 25% dos animais estudados (SELM, 2003).

Quando o ventrículo esquerdo contrai, ejeta sangue para as artérias sistêmicas, criando pressão, essa pressão é o produto entre débito cardíaco e resistência periférica (GUYTON, 1988), com isso podemos inferir que a resistência vascular periférica foi suficiente para manter a pressão arterial dentro do intervalo de normalidade.

A análise da função diastólica esquerda é uma importante ferramenta de avaliação de doenças cardiovasculares. Em gatos, a disfunção diastólica é um evento inicial e pode ocorrer em animais assintomáticos, sem remodelamento ventricular e/ou alterações da função sistólica ou diminuição de débito cardíaco (SCHOBBER; CHETBOUL, 2015).

O enchimento ventricular ocorre em dois momentos, durante o relaxamento ventricular, no qual a pressão intraventricular é menor que a pressão intra-

atrial, fazendo com que o sangue flua dos átrios para os ventrículos, o chamado enchimento rápido ventricular, representado pela onda E no ecocardiograma. Ao final do relaxamento ventricular há a contração atrial, fazendo com que parte do sangue que sobra no átrio vá para os ventrículos, representada pela onda A no ecocardiograma (BOON, 2011).

Neste estudo, a onda E mitral não apresentou alteração em nenhum grupo estudado, enquanto a onda A mitral apresentou diminuição significativa no grupo DexL10. Como há uma diminuição da frequência cardíaca, há mais tempo para o enchimento ventricular, como discutido anteriormente, com isso permanece menor quantidade de sangue no átrio, fazendo com que a onda A fique menor durante a contração atrial. No grupo DexG40, houve aumento da onda A em um momento e, como não houve alteração da frequência cardíaca no mesmo momento, não houve aumento do enchimento ventricular durante a diástole, fazendo com que uma quantidade maior de sangue permanecesse no átrio.

Somente o grupo DexL10 apresentou insuficiências valvares. Estudos anteriores, nos quais gatos receberam dexmedetomidina combinada com outras medicações e em diferentes vias de administração, apresentaram o mesmo resultado (JOHARD, et.al. 2017; CARVALHO, et.al. 2019; READER, et.al. 2019). As insuficiências se resolveram durante o período avaliado e não apresentaram impactos hemodinâmicos, porém é necessária a realização de mais estudos a fim de verificar os impactos da administração de dexmedetomidina em gatos portadores de doenças cardiovasculares.

A mucosa oral pálida, que os animais apresentaram, ocorre pela vasoconstrição local causada pela dexmedetomidina, estudo anterior encontrou resultado semelhante (PORTERS, 2015).

Os animais do grupo DexL10 apresentaram diminuição da frequência respiratória, mas a mantiveram dentro do intervalo de normalidade para a espécie, esse resultado se deve ao fato de que os animais apresentaram maior grau de sedação, ficando mais tranquilos durante o período avaliado.

O uso da dexmedetomidina como sedativo em gatos é muito comum na prática clínica, sendo utilizado para diminuição do estresse causado pela visita ao veterinário e realização de alguns procedimentos (LEFMAN, 2017). Ademais, seu uso combinado com outros medicamentos é indicado por

diretrizes que visam um manejo mínimo estresse para gatos (RODAN et. al., 2022).

Diversos estudos demonstraram bom efeito sedativo na espécie felina quando administrados via intramuscular como medicação pré-anestésica, permitindo que pequenos procedimentos, como obtenção de acesso vascular, fossem realizados com maior facilidade (SELMI, 2003; SLINGSBY et.al., 2009; CARVALHO, 2019).

No presente estudo, a dose de 40µg/kg de dexmedetomidina na formulação em gel oferecida não promoveu efeitos comportamentais nos gatos estudados, ao contrário do que foi encontrado em estudo anterior na espécie canina, no qual uma subdose de dexmedetomidina em gel foi suficiente para ter efeito ansiolítico durante queima de fogos em cães que apresentavam fobia a barulho (KORPIVAARA, 2017).

Os animais do grupo DexG40 não apresentaram grau de sedação satisfatório e, apesar de não ter apresentado diferença estatística significativa na escala comportamental, os animais do presente grupo não permitiram posicionamento para realização do exame ecocardiográfico em todos os tempos estipulados.

O grupo que recebeu a dose de 10µg/kg na forma líquida apresentou grau de sedação suficiente para realização de exame ecocardiográfico sem sinais de estresse em todos os tempos estipulados, porém sem perda de consciência, corroborando com Santos (2010) que, ao comparar diferentes vias de administração, observou que os pacientes que recebiam a medicação via transmucosa oral apresentavam menor sedação que os animais que recebiam a medicação via intramuscular.

Alguns fatores podem contribuir para a diminuição da biodisponibilidade quando administrados via transmucosa oral, como ingestão do medicamento, que causa absorção gástrica e hipersalivação, alterando o pH oral e por consequência diminuindo a absorção do medicamento por essa via (ROBERTSON, 2003).

Em cães, a administração da dexmedetomidina líquida via transmucosa oral apresentou grau de sedação satisfatório, com duração prolongada (DENT, 2019).

10. Limitações

Como citado anteriormente, a dexmedetomidina tem efeito hemodinâmico relacionado à concentração plasmática (PYPENDOP, 2011) e nós não fizemos a mensuração da concentração plasmática de dexmedetomidina dos animais estudados para correlacioná-la com os efeitos observados.

Os efeitos sedativos da dexmedetomidina podem ser influenciados por estresse e ansiedade, devido ao efeito competitivo da adrenalina nos adrenerreceptores (GRINT et al, 2009). Apesar de o experimento ser realizado em sala exclusiva com somente dois avaliadores presentes, não foi realizado em ambiente totalmente isento de eventuais estímulos sonoros externos, contribuindo para os resultados encontrados.

11. Conclusões

Nos gatos estudados, a dexmedetomidina na dose de 10 μ /kg na forma líquida via transmucosa oral pode ser uma opção para sedações leves, procedimentos de curta duração em animais saudáveis. Entretanto, recomenda-se cautela em animais que possam apresentar instabilidade hemodinâmica, e devido às alterações ecocardiográficas apresentadas, não recomendamos esta medicação, na dose estudada, para realização de ecocardiograma. A apresentação em gel fornecida para este estudo não se mostrou efetiva para sedação dos animais. A ecocardiografia foi uma ferramenta importante no monitoramento do débito cardíaco dos animais estudados.

12. Referências

AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION (AVMA). **AVMA** Pet Ownership & Demographics Sourcebook. 2018. Disponível em: <<https://www.avma.org/sites/default/files/resources/AVMA-Pet-Demographics-Executive-Summary.pdf>>.

BAGATINI, A., GOMES, C.R., MASELLA, M.Z., REZER, G. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, V.52, p 606-617, 2002.

BERGAMASCHI, V et. al. Avaliação ecocardiográfica transtorácica do débito cardíaco feita por médicos da unidade de terapia intensiva em pacientes críticos sob ventilação mecânica. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v.69, n1, p 20-26, jan 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.09.004>>

BIERMANN, K., HUNGERBÜHLER, S., MISCHKE, R., KÄSTNER, S. B. R.. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary anesthesia analgesia**. V.39 (2), p. 137-150, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00699.x>>

BOON, J. A., **Veterinary Echocardiography**, Ed Wiley-Blacwel, Cap 2, p 55-57, 2011.

BROWN, D.J., RUSH, J.E., MACGREGOR, J., ROSS, J.N., Jr, BREWER, B. and RAND, W.M. M-Mode Echocardiographic Ratio Indices in Normal Dogs, Cats, and Horses: A Novel Quantitative Method. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 17:653-662, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02496.x>>

CAMPOS FILHO, O. et al. Diretriz para Indicação e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica. **Arq. Brasileiro Cardiologia**. V82 (suppl 2), 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000800002>>.

COURSIN D.B., COURSIN D.B., MACCIOLI, G.A. Dexmedetomidine. **Critical Care**. V.7, p.221-226, 2001.

CARVALHO, R.O., ARAÚJO, R.B., SILVA, E.F. Ecocardiografia modo Doppler pulsado em gatos clinicamente sadios. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**. V.58, n3, p.333 = 340, 2006.

CARVALHO, E.R., CHAMPION, T., AMBROSINI, F., SILVA, G.A., FREITAS, G.C., VILANI, R.G.D.O.C.. Dexmedetomidine low dose followed by constant rate infusion and antagonism by atipamezole in isoflurane-anesthetized cats: an echocardiographic study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, V.46, p.43-54, 2019.

CLARK, L., KAVANAGH, J.A., PANG, D. S. J., GURNEY, M. A., BRADBROOK, C. A., GIBSON, S. M., OLIVEIRA, P. Impact of preanaesthetic echocardiography on the planned anaesthetic management of cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. V.47, p. 614 – 620, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.04.003>>

COTÊ, E., ZWICKER, L. A., ANDERSON, E.L., STRYHN, H., YU, J., ANDERSEN, E.. Effects of dexmedetomidine and its reversal with atipamezole on echocardiographic measurements and circulating cardiac biomarker concentrations in normal cats. **JVMA**, 2022 Feb 16;260(8):1-9. Disponível em:<[doi: 10.2460/javma.21.06.0299](https://doi.org/10.2460/javma.21.06.0299). PMID: 35175929>

CONGDON, J.M., MARQUEZ,M., NIYOM, S., BOSCAN,P., Administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. **JAVMA**. V.239: (1), p. 81-89, 2011. Disponível em:<<https://doi.org/10.2460/javma.239.1.81>>

CFMV, Campanha de Bem-estar Animal, 2018. Disponível em: <<https://www.cfmv.gov.br/bem-estar-animal-9/comunicacao/campanhas/bem-estar-animal/2018/10/11/>>

DENT, B.T., AARNES, T.K., WAVREILLE, V.A., LAKRITZ, J., LERCHE, P., KUKANICH, B., PEREIRA, C.H.R., BEDNARSKI, R.M., Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of Oral Transmucosal and Intravenous Administration of Dexmedetomidine in Dogs. **American Journal of Veterinary Research**. V. 80, N 10, p.969-975, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.2460/ajvr.80.10.969>>

DRISCOLL, C.A., MACDONALD, D.W., O'BRIEN, S.J.. From Wild Animals to Domestic Pets, an Evolutionary View of Domestication. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. V. 106 (Suppl 1), p 9971-9978, 2009. Disponível em:<<https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.0901586106>>

ERICKSON, A., HARBIN, J., MACPHERSON, J., RUNDLE, K., OVERALL, K.L. A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. **Canadian Veterinary Journal**. V.69(2), p. 952-960, 2021. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8360309/>>.

FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. Segunda edição. São Paulo: Editora Roca, 2010.

FLACKE, W.E., FLACKE J.W., BLOOR B.C., et al. Effects of Dexmedetomidine on Systemic and Coronary Hemodynamics in the Anesthetized Dog. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**. V.7, p. 41-49, 1993.

FRANZINI DE SOUZA C.C., DIAS D.P.M., SOUZA R.N.D., MEDEIROS M.A.D. Use of behavioural and physiological responses for scoring sound sensitivity in dogs. **PLoS ONE** 13(8): e0200618, 2018.

FOX, P. R., BOND, B. R., PETERSON, M. E.. Echocardiographic reference values in healthy cats sedated with ketamine hydrochloride. **American Journal of veterinary research** V. 47, N7, p. 1479 – 1484, 1985.

GARDNER, R.B, WHITE G.W., RAMSEY D.S., et al. Efficacy of sublingual administration of detomidine gel for sedation of horses undergoing veterinary and husbandry procedures under field conditions. **JAVMA** 2010; 237: 1459–1464.

GASPAR, A., RONCO-ALBUQUERQUE JR, R. Avaliação hemodinâmica não invasiva por ecocardiograma Doppler. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. V30(3), p.385-393, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180055>>

GERLACH, A.T., DASTA, J.F. Dexmedetomidine: An Update Review. **The Annals of Pharmacotherapy**. V41. p.245-254, 2007. Disponível em:<<https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1345/aph.1H314>>

GOLDFEDER, G.T., LARSSON, M.H.M.A.; Exame Ecocardiográfico. In: JERICÓ, M.M., KOGIKA, M.M., ANDRADE NETO, J.P., **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**, 1.ed. Rio de Janeiro, Roca, 2015, p. 1082 - 1093

GOUVEA, F., FERREIRA, E., CAMPOS, A.P., PEREIRA, M.F., FERREIRA Jr, W., ISKIN, D., MANZONI, M.H., BATISTA, M.P.. Monitorização Hemodinâmica: Métodos Invasivos. **Rev Bras Anest.** V.42: (1), p. 21- 40, 1992

GRASSO, S.C., KO, J.C., WEIL, A.B., et al. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. V.246(7), p.754-746, 2015.

GREWAL, A. Dexmedetomidine: New Avenues. **Journal of Anesthesiology Clinical Pharmacology**. V. 27, p. 297-302, 2011. Disponível em:<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161450/pdf/JOACP-27-297.pdf>>

GRINT, N.J., BURFORD, J., DUGDALE, A.H.A.. Does Pethidine Affect the Cardiovascular and Sedative Effects of Dexmedetomidine in Dogs? **Journal of Small Animal Practice**. V 50, 2009. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x> >

GUYTON, A.C. Pressão arterial sistêmica e hipertensão. In: GUYTON, A. C. Fisiologia Humana. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 243-255.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. O músculo cardíaco; o coração como uma bomba e a função das válvulas cardíacas. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. (Ed.). **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 107–119.

HARRIS,P., KUPPURAO, L.. Quantitative Doppler echocardiography. **BJA Education**. V.16 (2), p. 46–52, 2016. Disponível em: < doi: 10.1093/bjaceaccp/mkv015>.

HATSCHBACH, E., MASSONE, F., SANTOS, G.J. von G., BEIER, S.L. Paramétrica da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. **Ciência Rural**. V.36, p.536–543,2006. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0103-84782006000200027>>

IBGE, População de animais de estimação no Brasil, 2013. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf/view>>

JOHARD, E., TIDHOLM, A., LJUNGVALL, I., HÄGGSTRÖM, J., HÖGLUND, K. Effects of sedation with dexmedetomidine and buprenorphine on echocardiographic variables, blood pressure and heart rate in healthy cats.

Journal of Feline Medicine and Surgery. Vol. 20(6) 554–562, 2018.

Disponível em:

<<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1098612X17720327>>

KASTEN, J.I., MESSENGER, K.M., CAMPBELL, N.B. Sedative and cardiopulmonary effects of buccally administered detomidine gel and reversal with atipamezole in dogs. **American Journal of Veterinary Research.** V.79, p.1253–1260,2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.2460/ajvr.79.12.1246>>

KITTLESON, M.D., CÔTÉ, E. The feline cardiomyopathies: 1. general concepts. **Journal of Feline Medicine and Surgery.** V.23(11), p. 1009-1027, Nov 2021.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8723176/pdf/10.1177_1098612X211021819.pdf>

KORPIVAARA,M., LAAPAS, K., HUHTINEN, M., SCHÖNING, B., OVERALL, K., Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs—a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. **VetRecord.** V. 180, p.356-362, 2017.

KUUSELA E, et.al.Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol–isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research.** V. 62, p. 1073–1080, 2001. Disponível em:

<<https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1073>>

LEFMAN, S.H., PRITTIE, J.E.. Psychogenic stress in hospitalized veterinary patients: Causation, implications and therapies. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** V.29, p. 107-120, 2019. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1111/vec.12821>>

LEIGH, A. L., BULMER, B. J., SISSON, D. D., GRIMM, K.A., TRANQUILLI, W.J., Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. **JAVMA**, Vol 221, No. 9, November 1, 2002.

McMORROW, S. P., THOMAS, A. Dexmedetomidine Sedation Uses in Pediatric Procedural Sedation Outside the Operating Room. **Pediatric Emergency Care**. V. 28, p. 292-296, 2012. Disponível em: <[http:// doi: 10.1097/PEC.0b013e3182495e1b](http://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182495e1b)>

McSWEENEY, P.M., MARTIN, D.D., RAMSAY, D.S., McKUSICK, B.C.. Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine used as a preanesthetic prior to general anesthesia in cats. **JAVMA**. Vol 240, No. 4, February 15, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.2460/javma.240.4.404>>

MADRON, E; CHETBOUL, V.; BUSSADORI, C. **Clinical Echocardiography of the Dog and Cat**. St. Louis Missouri: Elsevier, p: 3-19, p: 21-38, 2015.

MANTOVANI, M.M., FANTONI, D.T., GIMENES, A.M., CASTRO, J.R., FLOR, P.B., IDA, K.K., SCHWARTZ, D.S.. Clinical monitoring of cardiac output assessed by transoesophageal echocardiography in anaesthetised dogs: a comparison with the thermodilution technique. **BMC Vet Res**. Nov 9;13(1):325, 2017. Disponível em: <[doi: 10.1186/s12917-017-1227-9](https://doi.org/10.1186/s12917-017-1227-9)>

MANTZ, J., JOSSERAND, J., HAMADA, S. Dexmedetomidine: new insights. *European Journal of Anesthesiology*. V. 28, p. 3-6, 2011. Disponível em: <[doi:10.1097/EJA.0b013e32833e266d](https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833e266d)>

MENDES, G.M., SELMI, A.L., ARBUDO-SELMÍ, G.R., LINS, B.T., FIGUEIREDO, J.P. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. V.5, p 265-270, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016%2FS1098-612X%2803%2900053-6>>

MARCELINO, P., GERMANO, N., MARUM, S., FENANDES, A.P., RIBEIRO, P., LOPES, M.G.. Haemodynamic Parameters Obtained by Transthoracic Echocardiography and Swan-Ganz Catheter Comparative Study in Liver Transplant Patients. **Acta Med Port.** V.19, p. 197-206, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.20344/amp.933>>

MESSENGER, K., HOPFENSBERGER, M., KNYCH, J., PAPICH, M. Of the Oral-Transmucosal Treatment in Dogs. **American Journal of Veterinary Research.** V.77,p.413–420, 2016.

MONTEIRO, E.R., CAMPAGNOL, D., PARRILHA, L. R., FURLAN, L.Z.. Evaluation of cardiorespiratory effects of combinations of dexmedetomidine and atropine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery.** V.11, p. 783-792, 2009. Disponível em: <[doi:10.1016/j.jfms.2008.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.12.008)>

PAN, S-Y., GANG, L., LIN, J-H, JIN, Y-P. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Premedication in Balanced Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis in Dogs. **Animals.** V.11, 3254. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ani11113254>>

POONAI, N., SPOHN, J. et.al. Intranasal Dexmedetomidine for Procedural Distress in Children: a Systematic Review. **Pediatrics.** V.145 N1, p.1-12, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1542/peds.2019-1623>>

PORTERS, N., de ROOSTER H., BOSMANS T, BAERT K, CHERLETt M, CROUBELS S, De BACKERr P, POLIS I. Pharmacokinetics of oral transmucosal and intramuscular dexmedetomidine combined with buprenorphine in cats. **J Vet Pharmacol Ther.** Apr;38(2):203-8. 2015. Disponível em: <[doi: 10.1111/jvp.12172](https://doi.org/10.1111/jvp.12172)>

PYPENDOP, B.H., BARTER, L.S., STANLEY, S.D., ILKIW, J.E.. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Anaesthesia Analgesia.** V. 38 (6), p 555-567, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00663.x>>

ORLANDO, J.M., CASE, B.C, THOMSON, A.E.; GRIFFITH, E. SHERMAN, B.L. Use of oral trazodone for sedation in cats: a pilot study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. p.1-7, 2015.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M. Transmissão Noradrenérgica. In: RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M, **Farmacologia**. 4 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p. 116-135, 2001.

RAUSER, P., PFEIFR, J., PROKS, P., STEHLÍK, L. Effect of medetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-butorphanol combinations on intraocular pressure in healthy dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia** . V.39, p.301–305, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00703.x>>

READER, R.C., YANG, V.K., BABYAK, J. M., ABELSON, A.L., The effects of two intramuscular sedation protocols on echocardiographic variables in cats following sedation and blood donation. **J Vet Emerg Crit Care**. V. 31, p.256–262, 2021.

ROBERTSON, S.A., LASCELLES, B.D.X., TAYLOR, P.M., SEAR, J.W.. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration, **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, V. 28, p. 453-460, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00677.x>>

RODAN, I. et. al. AAFP na ISFM Feline-Friendly Handling Guideline. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. V.13. p. 364-375, 2011. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1016/j.jfms.2011.03.012>>.

RODAN, I. et.al, 2022 AAFP/ISFM Cat Friendly Veterinary Interaction Guidelines Approach and Handling Techniques. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, V.24, p.1093–1132, 2022. Disponível em: <[doi:10.1177/1098612X221128760](https://doi.org/10.1177/1098612X221128760)>

RODAN, I. Compreensão e Manuseio Amistoso dos Gatos. In: LITTLE, Susan (Ed.). **O Gato Medicina Interna**. 1ed. Rio de Janeiro, Roca, p. 25-50, 2015.

SANTOS, L.C.P., LUDDERS, J.W., ERB, H.N., BASHER, K.L., KIRCH, P., GLEED, R.D.. Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. V. 37, p: 417-424, 2010.

Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1467-2995.2010.00555.x>>

SCHOBBER, K.E., CHETBOUL, V.. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: hemodynamic determinants and pattern recognition. **Journal of Veterinary Cardiology**. V. 17, S102 - S133, 2015.

SELMÍ, A.L., MENDES, G. M., LINS, B.T., FIGUEIREDO, J.P., BARBUDO-SELMÍ, G.R.. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidinebutorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **JAVMA**, Vol 222, No. 1, January 1, 2003

SHEPPARD, G., MILLS, D.S. Evaluation of Dog-Appeasing Pheromone as a Potential Treatment for Dogs Fearful of Fireworks. **Veterinary Record**. 152, 432-436.

SHIH, A.; MAISENBACHER, H.W., BANDT, C., RICCO, C., BAILEY, J., RIVERA, J., ESTRADA, A.; Assessment of cardiac output measurement in dogs by transpulmonary pulse contour analysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. V. 21(4), pp 321–327, 2011. Disponível em: <doi:10.1111/j.1476-4431.2011.00651.x>

SLINGSBY, L.S., TAYLOR, P.M., MONROE, T.. Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a comparison between intramuscular and oral transmucosal administration. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, V11, p.829-834, 2009. Disponível em: <doi:10.1016/j.jfms.2009.03.009>

SOARES, E.C., LARSSON, M.H.M.A., DANIEL, A.G.T., FANTAZZINI, M.M., YAMAKI, F. L., PEREIRA, R.C. Indices ecodopplercardiográficos de função diastólica de gatos saudáveis não sedados. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.35, n.6, p.1357-1362, nov-dez, 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cr/a/thsWDhrRWMvJvwDS86vp7WQ/?format=pdf&lang=pt>>

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L. Tranquilizantes, Antidepressivos, Agonistas de α^2 -Adrenoceptores e Relaxantes Musculares de Ação Central. In: SPINOSA,S., GÓRNIAC, S.L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, p.157-169, 2011.

VAN HAAFTEN K.A., FORSYTHE L.R.E., STELOW E.A., et al. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **JAVMA**; 251: 1175–118, 2017.

VILLELA, N.R., NASCIMENTO JUNIOR, P., CARVALHO, L.R.. Efeitos Cardiovasculares de Duas Doses de Dexmedetomidina. Estudo Experimental em Cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. V53: 6, p. 784-786, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-70942003000600009>>

VINCENT, J.L. Uderstanding Cardiac Output. **Critical Care**. V. 12(4):174, 2008. Disponível em: <doi: 10.1186/cc6975>

VITAL, M.A.B.F., ACCO, A. Agonista e Antagonista Adrenérgico. In: SPINOSA,S., GÓRNIAC, S.L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, p. 77-91, 2011.

WARD, J. L., SCHOBBER, K. E., FUENTES, V. L., BONAGURA, J. D.. Effects of sedation on echocardiographic variables of left atrial and left ventricular function in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.

V. 14:10, 678-685, 2012. Disponível em:
<<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1098612X12447729>>

WEERINK, M.A.S., STRUYS, M.M.R.F., HANNIVOORT, L.N., BARENDT, C.R.M., ABSALOM, A.R., COLIN, P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. **Clin Pharmacokinet**. Aug; V 56(8), p. 893-913. Disponível em: <doi: 10.1007/s40262-017-0507-7>