

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS
CURSO DE MESTRADO**

**AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO, DAS ALTERAÇÕES
ELETROCARDIOGRÁFICAS E DA DOPPLERVELOCIMETRIA RENAL
UTILIZANDO DETOMIDINA, MEDETOMIDINA E DEXMEDETOMIDINA
ASSOCIADO A S-CETAMINA EM FELINOS DOMÉSTICOS**

KAREN FERNANDA DA SILVA

CAMPO GRANDE - MS

AGOSTO DE 2018

KAREN FERNANDA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO, DAS ALTERAÇÕES
ELETROCARDIOGRÁFICAS E DA DOPPLERVELOCIMETRIA RENAL
UTILIZANDO DETOMIDINA, MEDETOMIDINA E DEXMEDETOMIDINA
ASSOCIADO A S-CETAMINA EM FELINOS DOMÉSTICOS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias, como parte das exigências
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências Veterinárias

Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Oliveira
Frazílio

CAMPO GRANDE - MS

AGOSTO DE 2018

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais pelo imenso apoio, força e companherismo durante toda minha vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e à Nossa Senhora do Perpétuo Socorro, sem Eles nada seria possível, só Eles sabem todas as dificuldades para a realização e conclusão desse trabalho. Agradeço à minha mãe por ter me ensinado a ter fé em todas as circunstâncias e a acreditar que existe Alguém superior que nos mantém firmes e fortes.

Aos meus pais, que apesar de muitos problemas, sempre estiveram ao meu lado, me dando suporte para enfrentar cada etapa até aqui concluída. Sempre me apoiaram na vida acadêmica, apesar de nenhum ter concluído o ensino superior, entendem todas as dificuldades e compreendem, com um pouco de tristeza, a minha ausência em alguns momentos. Amo vocês!

À minha irmã pelos momentos de descontração em casa, e pelas tentativas de me fazer relaxar em meio à toda a confusão desses últimos dois anos.

Ao meu orientador prof. Dr. Fabrício de Oliveira Frazílio pela oportunidade que tive de trabalhar na anestesiologia desde 2012. Foi o responsável por me mostrar o quão desafiador e divertido pode ser esse mundo, já falei no meu TCC há 5 anos, que foi como um pai para mim.

Ao M.V. Paulo Henrique de Affonseca Jardim, meu colega de mestrado e amigo, que me ajudou a superar todos os surtos e dificuldades do mestrado, sempre ao meu lado.

À duas amigas especiais. Que honra poder chamá-la de amiga prof Dra Larissa Avila, minha mãe desde a graduação, foi Deus que colocou essa pessoa no meu caminho. Minha estagiária, filha, irmã Maria Clara agradeço pelas palavras incentivadoras durante os quatro anos.

Agradeço aos residentes e professores que me ajudaram na execução desse trabalho, laboratório de patologia clínica, residentes e estagiários do setor de anestesiologia e emergência veterinária.

Aos proprietários que cederam seus animais para a realização desse estudo.

Meus agradecimentos especiais à Fundect pela bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE QUADROS E TABELAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
1) INTRODUÇÃO	12
2) OBJETIVO GERAL	13
2.1) Objetivos específicos	13
3) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1) Receptores adrenérgicos	15
3.2) Fármacos agonistas adrenérgicos	15
3.2.1) Efeitos dos fármacos agonistas adrenérgicos (simpatomiméticos)	15
3.2.2) Detomidina	18
3.2.3) Medetomidina	19
3.2.4) Dexmedetomidina	19
3.3) Cetamina	20
3.4) Avaliação da injúria renal	21
3.4.1) UPC e GGT urinária	21
3.4.2) Dopplervelocimetria renal	23
4) MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1) Animais e local de estudo	26
4.2) Critérios de inclusão	26

4.3) Grupos experimentais	27
4.4) Avaliação de sedação e antinocicepção	27
4.5) Dopplervelocimetria renal	29
4.6) Conduta clínica	29
4.7) Método estatístico	31
5) RESULTADOS	32
6) DISCUSSÃO	45
7) CONCLUSÃO	51
8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Avaliação de sedação utilizando a Escala de Classificação Numérica usada para gatos conforme Porters et al. (2014) - (score x tempo) nos grupos GDEX, GDETO GMEDETO.....**33**
- Figura 2.** Avaliação de antinocicepção utilizando o analgesímetro digital Von Frey (unidade g x tempo) nos três grupos avaliados (GDEX, GDETO E GMEDETO).....**34**
- Figura 3.** Avaliação de antinocicepção utilizando a escala anológica e visual através da resposta do paciente ao pinçamento do ápice da orelha, pele e cauda, conforme Porters et al. (2014), nos três grupos estudados (GDEX, GDETO E GMEDETO).....**35**
- Figura 4.** Gráficos apresentando os parâmetros fisiológicos (FC, FR, PAS e T°C) nos tempos de avaliação, nos três grupos estudados (GDEX, GDETO E GMEDETO).....**36**
- Figura 5.** Comparação do parâmetro FC entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO E GMEDETO).....**37**
- Figura 6.** Comparação do parâmetro PAS entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO, GMEDETO).....**38**
- Figura 7.** Comparação do parâmetro FR entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO, GMEDETO).....**38**
- Figura 8.** Comparação da variação da temperatura entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO, GMEDETO).....**39**
- Figura 9.** Comparação da densidade urinária nos três tempos de avaliação (MB, M6h e M24h), entre os grupos GDEX, GDETO E GMEDETO.....**42**
- Figura 10.** Gráficos com a comparação nos três momentos de avaliação (MB, M6h e M24h) da UPC e GGT urinária entre os três grupos GDEX, GDETO E GMEDETO.....**43**
- Figura 11.** Medianas dos índices de resistividade renal dos gatos dos grupos GDEX, GDETO e GMEDETO nos quatro tempos de avaliação.....**44**

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Avaliação de sedação: Escala de Classificação numérica usada para gatos. Conforme Porters et. al., 2014.....**28**

Tabela 1. Avaliação de sedação: tabela descritiva simples para colocação de cateter intravenoso (cinco minutos após aplicação do fármaco).....**28**

Tabela 2. Médias e desvios padrão dos valores de Von Frey nos grupos e tempos avaliados.....**34**

Tabela 3. Comparação do resultado das análises hemogasométricas de sangue venoso avaliados durante a primeira hora de sedação entre os grupos GDEX, GDETO E GMEDETO (média \pm DP).....**41**

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adenocorticotrófico
FC	Frequência cardíaca
<i>f</i>	Frequência respiratória
UPC	Relação proteína creatinina urinária
GGT	Gama glutamiltranspeptidase
LRA	Lesão renal aguda
IRA	Injúria renal aguda
IR	Índice de resistividade renal
Na	Sódio
K	Potássio
Cl	Cloreto
pCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
SpO ₂	Saturação de oxigênio no sangue
BE	Base excess
HCO ₃	Bicarbonato
mg	Miligrama
µg	micrograma
ALT	Alanina aminotransferase
PPT	Proteínas plasmáticas totais
VPC	Contração ventricular prematura
BAV	Bloqueio atrioventricular
PAS	Pressão arterial sistólica

RESUMO

Felinos são animais suscetíveis a desenvolver patologias renais e muitos não permitem manipulação sem sedação e esse é um ponto chave para o veterinário anestesista, sendo assim deve-se estabelecer protocolos seguros e que sejam eficientes, sem causar grandes alterações no organismo dos felinos, já que alterações hemodinâmicas muito intensas podem desencadear lesão renal aguda. Esse trabalho avaliou três protocolos com s-cetamina (5 mg/kg) associada à dexmedetomidina 7 µg/kg (GDEX), medetomidina 25 µg/kg (GMEDETO) e detomidina 60 µg/kg (GDETO) IM ,quanto aos seus efeitos sedativos, antinociceptivos, hemodinâmicos, eletrocardiográficos e dopplervelocimétricos renais, além de análises de UPC e GGT urinária para identificação de lesão renal aguda. O tempo de latência dos grupos variou entre 4 e 5 minutos, sendo que 1 animal do GMEDETO demorou 13 minutos. Não foi observado diferença estatística quanto a antinocicepção com o método de avaliação von Frey, porém o GDEX se mostrou superior quanto ao piçamento de pele em comparação ao GDETO. Os grupos não apresentaram diferença quanto ao período de sedação, ambos ficaram em torno de 1h sedados, e após 4h estavam completamente recuperados. As alterações eletrocardiográficas encontradas foram arritmia sinusal, BAV e parada sinusal, e ainda o GMEDETO apresentou VPC até 30 minutos após sedação, não sendo relacionado à alterações hidroeletrólíticas. Todos apresentaram bradicardia, bradpneia e aumento de PAS. Um animal do GDEX apresentou intensa taquicardia e hipotensão no M2h. Pela ação dos alfa dois adrenérgico no pâncreas todos os animais apresentaram hiperglicemia. Os animais apresentavam-se com hiperlactatemia e após sedação os valores se normalizaram (abaixo de 3,2 mmol/l). Com relação a detecção de lesão renal aguda, podemos concluir que nas primeiras 24h após a sedação não houveram indícios de lesão, porém os animais do GDETO apresentaram valores crescentes de UPC até 24h após a sedação, terminando as análises como proteinúricos.

Palavras-chave: agonistas alfa 2 adrenérgicos, índice de resistividade renal, gatos, hemodinâmica, doppler

ABSTRACT

Felines are animals susceptible to develop renal pathologies and many do not allow manipulation without sedation and this is a key point for the anesthetist veterinarian, so it is necessary to establish safe and efficient protocols without causing great changes in the body of the felines, since very hemodynamic changes can trigger acute renal injury. This study evaluated three protocols with s-ketamine (5 mg / kg) associated with dexmedetomidine 7 µg / kg (GDEX), medetomidine 25 µg / kg (GMEDETO) and detomidine 60 µg / kg (GDETO) IM, as to its sedative effects, antinociceptive, hemodynamic, electrocardiographic and renal Doppler velocimetric tests, as well as UPC and urinary GGT analyzes to identify acute renal injury. The latency time of the groups varied between 4 and 5 minutes, and 1 animal of the GMEDET took 13 minutes. No statistical difference was observed for antinociception with the von Frey method, but the GDEX was superior in relation to the skin pinching in comparison to the GDETO. The groups did not present any difference regarding the sedation period, both were sedated for 1h, and after 4h they were fully recovered. The electrocardiographic alterations were sinus arrhythmia, AVB and sinus arrest, and the GMEDETO presented VPC up to 30 minutes after sedation, and was not related to hydroelectrolytic alterations. All presented bradycardia, bradypnoea and increased SBP. A GDEX animal presented intense tachycardia and hypotension in M2h. By the action of alpha 2 adrenergic in the pancreas all the animals presented hyperglycemia. The animals presented with hyperlactatemia and after sedation the values normalized (below 3.2 mmol / l). Regarding the detection of acute renal injury, we can conclude that in the first 24 hours after sedation there were no indications of injury, but the animals of the GDETO showed increasing values of UPC up to 24h after sedation, ending the analyzes as proteinuric.

Key words: alpha 2 adrenergic agonists, renal resistivity index, cats, hemodynamics, Doppler

1) INTRODUÇÃO

Os felinos domésticos são animais de difícil abordagem e contenção devido à própria natureza da espécie, considerada mais sensível ao estresse e ao ambiente adverso. Apesar de domesticáveis, diversos animais são ferozes e atacam a qualquer manipulação, gerando riscos à saúde dos tutores e dos profissionais da saúde que trabalham diretamente com esta espécie, devido à capacidade de transmissão de zoonoses por mordeduras (como a raiva) e por arranhaduras (esporotricose). (FIOCRUZ, 2003)

Doenças transmissíveis por esses animais aos humanos podem ser fatais como no caso da raiva ou causar sérias lesões infectantes como a esporotricose e doenças bacterianas que são agravadas em pessoas imunocompetentes como crianças, idosos e portadores de doenças crônicas, podendo também levar à morte (FIOCRUZ, 2003).

A contenção química de gatos bravos, medrosos ou estressados é um procedimento clínico importante para reduzir o estresse da manipulação e o risco de lesões, tanto para os animais quanto para seus manipuladores (RODAN et al., 2003). O uso criterioso de sedativos ou outros agentes com propriedades anestésicas ou analgésicas pode ser útil para a contenção química (SELMÍ et al., 2011).

A sedação, principalmente em gatos, pode causar alterações significativas na pressão arterial o que pode levar, dependendo do grau de depressão, à lesão renal aguda (LEMKE, 2013).

As doenças renais têm alta morbidade em animais idosos, principalmente nos gatos. A ocorrência dessas afecções parece estar aumentando com a expectativa de vida dos animais de estimação (NEWL et al., 1999). Além da idade avançada, é sabido, também, que a doença renal é uma importante causa de morbidade e mortalidade em felinos domésticos, especialmente os idosos, e que sua prevalência tem aumentado cada vez mais (LULICH et al., 1992). Entretanto, existem poucos estudos na literatura avaliando a dopplervelocimetria renal correlacionando com possíveis lesões renais agudas (LRA) em felinos domésticos sedados.

Desta forma, é preciso que protocolos seguros sejam elaborados para os felinos sem causar grandes alterações hemodinâmicas, e que confirmem sedação eficiente por tempo adequado.

Diversos gatos atendidos nos hospitais veterinários e nas clínicas são desconhecidos quanto ao seu estado de saúde, peso, idade e temperamento. Estes fatores são considerados de risco para esses animais ao serem submetidos à sedação. Sendo assim, é preciso que além da segurança farmacodinâmica e farmacocinética do anestésico, é preciso que a dose, mesmo que maior do que a preconizada, seja também considerada segura e possibilidade de reversão, como no caso dos agonistas alfa-2 adrenérgicos.

Diante da necessidade de protocolos sedativos mais seguros e completos para o paciente felino, este trabalho justifica-se na necessidade de um protocolo rápido, eficaz, que evite o estresse excessivo e que cause poucas alterações hemodinâmicas. Além destes requisitos, haverá a procura por mais dados sobre analgesia e alterações hemodinâmicas a respeito dos agonistas alfa-2 em gatos, que são escassos na literatura, por se tratar de uma espécie de difícil manipulação, mais agressiva que as demais, sendo mais um desafio para sua utilização em pesquisas.

2) OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito sedativo / anestésico, antinociceptivo, hemodinâmico, dopplervelocimétrico renal e eletrocardiográfico da S-cetamina quando associada à detomidina, medetomidina ou dexmedetomidina para procedimentos ambulatoriais em felinos domésticos.

2.1) Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito sedativo da aplicação intramuscular da s-cetamina quando associada à detomidina, medetomidina ou dexmedetomidina.
- Avaliar e comparar o efeito antinociceptivo dos respectivos grupos experimentais nos felinos de modo a associar à prática de pequenos procedimentos

invasivos como limpeza e sutura de ferimentos, coleta de amostras para exames laboratoriais (sangue, citologia), cateterismo.

- Analisar o eletrocardiograma e correlacionar às alterações dos traçados eletrocardiográficos aos fármacos utilizados ou a distúrbios eletrolíticos.
- Comparar as alterações hemodinâmicas ocorridas entre os grupos experimentais.
- Avaliar o grau de LRA pelos métodos GGT urinária, UPC urinário e mensurar o calibre das artérias renais, determinando o parâmetro dopplervelocimétricos para as artérias renais, o índice de resistividade renal (IR).

3) REVISÃO DE LITERATURA

3.1) Receptores adrenérgicos

Os receptores adrenérgicos são glicoproteínas responsáveis, no sistema nervoso autônomo simpático, pela ação adrenérgica. São divididos basicamente em dois grupos: receptores alfa e beta, e os receptores alfa são, ainda, subdivididos em alfa 1 e alfa 2 adrenérgicos (GUYTON, 2006).

Os alfa - 1 são pós - sinápticos e se localizam na musculatura lisa vascular, promovem vasoconstrição e efeitos simpatomiméticos. Já os receptores alfa 2 adrenérgicos podem ser pré ou pós - sinápticos e estão espalhados por todo o organismo (GUYTON, 2006; SOUZA, 2006). Quando pré - sinápticos, vão regular a liberação de noradrenalina e ATP, e quando pós - sinápticos promovem vasoconstrição, pois geralmente estão localizados no tecido vascular e em alguns órgãos (pâncreas, rins, fígado). Com o auxílio de técnicas moleculares, já foram descobertos novos subtipos dos receptores α - 2, que são:

- a) α 2a são os principais responsáveis pela sedação e analgesia supraespinal, bradicardia e hipotensão;
- b) α 2b responsáveis pela bradicardia, vasoconstrição periférica e analgesia espinal;
- c) α 2c responsáveis pela modulação da analgesia espinal e possivelmente termorregulação;
- d) α 2d são semelhantes com os α 2a. (SOUZA, 2006)

Os fármacos utilizados em medicina veterinária que possuem efeito agonista alfa-2 adrenérgicos também possuem efeito agonista em receptores alfa-1. Isso resulta em reação paradoxal (excitação) e aumento da atividade motora. A explicação para estes episódios está na seletividade para os receptores alfa-2, ou seja, quanto menor a relação alfa-2/alfa-1 maior a chance de rigidez muscular e outras alterações. (KURT et al., 2017)

3.2.1) Efeitos dos fármacos agonistas adrenérgicos (simpatomiméticos)

As ações dos medicamentos considerados agonistas adrenérgicos ou simpatomiméticos podem ser resumidas em sete categorias principais, e essas são variáveis e de intensidades variáveis:

1- ação excitatória periférica sobre a musculatura lisa de vasos sanguíneos que irrigam a pele, os rins e mucosas;

2- ação inibitória periférica sobre a musculatura lisa intestinal, brônquios e vasos sanguíneos que irrigam os músculos;

3- ação excitatória cardíaca (aumento da frequência cardíaca e da força de contração);

4- aumento da glicogenólise no fígado e liberação de ácidos graxos do tecido adiposo;

5- modulação da insulina, renina e hormônios hipofisários;

6- estimulação respiratória, aumento do estado de vigília e da atividade psicomotora e;

7- inibição ou liberação de neurotransmissores (ações pré - sinápticas)

De maneira geral, os efeitos dos agonistas nos receptores alfa-2 adrenérgicos estão ligados a ampla distribuição dos receptores por todo o organismo. (SPINOZA et al., 2006; KURT et al., 2017).

Os agonistas alfa-2 causam a redução da liberação de norepinefrina e podem impedir a ligação dessa substância no receptor. Além disso, possui ação também em tronco encefálico, em uma região conhecida como *locus coeruleus*, que possui o maior número de células noradrenérgicas, e na medula lateral rostroventral, ambas são as principais áreas de efluxo simpático (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN et al., 2009; KURT et al., 2017).

Aplicações destes fármacos por via arterial, de forma acidental, podem levar à ocorrência de excitação, rigidez muscular e convulsões. Também podem ocorrer episódios de excitação paradoxal e ausência de sedação em pacientes que estão com medo ou estressados. Isso ocorre pela grande quantidade de catecolaminas endógenas ocupando estes receptores (KURT et al., 2017).

A analgesia é em decorrência de ligações com receptores em vários pontos da medula espinhal e supra - espinhal. Normalmente essas ligações ocorrem no

tronco encefálico e receptores do corno dorsal da medula.

Em geral, as principais alterações cardiovasculares observadas são bradicardia e hipertensão. Essa é em decorrência do aumento da resistência vascular sistêmica, e que por ação vagal leva à bradicardia. Essas modificações, tão evidentes no sistema cardiovascular, são resultantes da redução da liberação pré-sináptica de noradrenalina. Além da bradicardia podemos observar bloqueios atrioventriculares, aumento da pressão venosa central e redução no débito cardíaco e volume sistólico (KURT et al., 2017)

A diminuição do débito cardíaco é secundária à bradicardia, o organismo tenta manter a pressão arterial em valores fisiológicos, mesmo com o aumento da resistência vascular sistêmica. Isso prejudica a circulação para órgãos que não são vitais como tecido adiposo, músculo esquelético, entre outros (GUYTON, 2006; KURT et al., 2017)

A depressão respiratória, induzida pela sedação com fármacos agonistas alfa 2 adrenérgicos, é secundária a depressão do sistema nervoso central. Alguns autores afirmam que essa característica está relacionada com dose, via de aplicação e associação realizada com os fármacos desse grupo.

As alterações observadas são a diminuição na frequência respiratória, alterações no padrão ventilatório, redução na pressão parcial de oxigênio e aumento de gás carbônico sanguíneo, ocasionado pela ação desse grupo farmacológico nos centros respiratórios superiores (KASTNER et al., 2007).

A ação em receptores adrenérgicos faz com que os fármacos desse grupo causem o aumento da diurese. Antigamente era relacionado com efeito osmótico em decorrência do aumento da glicose, que é causada pela inibição da liberação de insulina, pela ativação de adrenorreceptores no pâncreas (SAHA, et. al, 2005).

Porém, hoje já foi comprovado que os agonistas alfa 2 diminuem a secreção de ACTH (hormônio adenocorticotrófico) e ADH (hormônio antidiurético) pela hipófise e são capazes de inibir a liberação de renina, sendo esses os dois mecanismos responsáveis pelo aumento da diurese (ENGLAND & CLARKE, 1996; MUIR III & HUBBELL, 2009).

Os receptores alfa-2 adrenérgicos centrais são os principais responsáveis por causar efeitos proeminentes de sedação e analgesia, levando desta forma a

utilização destes agentes em gatos (GRANHOLM et al., 2006). Dentre os mais utilizados, nesse grupo, podemos citar a xilazina, detomidina, medetomidina e a dexmedetomidina.

O alfa-2 agonista mais utilizado é a xilazina devido ao baixo custo e acessibilidade, entretanto em estudos realizados em gatos, constatou-se que o seu uso leva à bradicardia (MORAIS et al., 2004) e consequente queda da pressão arterial mesmo que associado com cetamina. Alguns autores relatam a intensa depressão cardiopulmonar causada por essa associação (COLBY E SANFORI 1982). Quando comparada aos demais agonistas alfa-2 no mercado, a xilazina é a que possui a menor seletividade de ligação ao receptor alfa-2/alfa-1. A ligação aos receptores alfa-1 está relacionada à rigidez muscular, excitação e convulsão, o que leva a xilazina a ser o alfa-2 agonista menos seguro a ser utilizado no mercado (LEMKE, 2013).

3.2.2) Detomidina

Comercializado na forma de sal cloridrato de detomidina, ela é um derivado imidazólico alcalóide, com seletividade alfa 2 /alfa 1 de 260, e possui características lipofílicas que lhe confere rápida absorção, grande distribuição e afinidade pelo sistema nervoso central (KURT et al., 2017).

Primeiramente utilizada para sedação em equinos, hoje já é administrada em ruminantes, pequenos animais e felinos selvagens. Por ser uma medicação desenvolvida para equinos, a via de aplicação mais comum é a intravenosa, mas alguns trabalhos comparam esta com a intramuscular ou ainda a sublingual.

Grimsrud et. al. (2009) afirmam que a meia vida de eliminação da detomidina, na dose de 30 µg/kg, é de 53 minutos, quando aplicada pela via intramuscular. Em compensação, quando a mesma dose foi realizada pela via intravenosa, a sua meia vida de eliminação ficou em 26 minutos. Já a forma em gel sublingual, na dose de 40 µg/kg, apresentou uma biodisponibilidade quase 16% menor que a aplicação intramuscular, na mesma dose, porém com menores efeitos cardiovasculares, ataxia e mesmo grau de sedação (KAUKINEN, et al., 2009; KAUKINEN, et. al., 2011).

As alterações cardiovasculares se iniciam após 2 minutos da aplicação intravenosa, com redução da frequência cardíaca e pode ocorrer o desenvolvimento de arritmias como bloqueios atrioventricular ou sinoatrial (LEMKE, 2013; LIN, 2013). A ação é semelhante à xilazina, porém 10 vezes mais potente, sendo que a dose de 20 µg/kg acarreta mesma sedação, porém efeito mais prolongado que 1 mg/kg de xilazina (HODGSON & DUNLOP, 1990; GUEDES & NATALINI, 2002)

3.2.3) Medetomidina

A medetomidina é um alfa-2 agonista adrenérgico, altamente seletivo, sendo ela a mistura racêmica de outros dois enantiômeros ópticos, no qual um deles, a dexmedetomidina, tem potência duas vezes maior que sua mistura racêmica e, é considerada também, dez vezes mais potente que a xilazina (SAVOLA et al., 1985; LEMKE, 2013). Seu uso em gatos tem efeitos sedativos semelhantes à utilização de várias doses de romifidina (NAVARRETE et al., 2011).

Assim como outros agonistas alfa-2, a medetomidina provoca alterações cardiovasculares dependentes da dose iniciando-se por vasoconstrição periférica, aumento da pressão arterial e bradicardia reflexa de modo a tentar diminuir a pressão arterial. Desta forma, quando comparada à romifidina, a medetomidina apresentou bradicardia apenas por 1 hora enquanto que a romifidina apresentou bradicardia por 3 horas (LEMKE, 2013; NAVARRETE et al., 2011).

Proporciona analgesia pela via epidural em cães e gatos, na dose de 15 µg/kg, com duração de até oito horas. Os efeitos sistêmicos são menores, porém ainda podem apresentar arritmia sinusal em decorrência do atraso na transmissão do impulso elétrico no nodo atrioventricular. (VESAL, et. al., 1996)

3.2.4) Dexmedetomidina

É o enantiômero dextrógiro da medetomidina, com alta seletividade entre alfa 2/ alfa 1 de 1620. Proporciona boa analgesia, sedação e relaxamento muscular, contudo não promove depressão respiratória como os outros fármacos do grupo (KURT et al., 2017)

Estudos que relacionam a capacidade de sedação da medetomidina quando comparada à dexmedetomidina mostram que não há diferenças significativas, e que o pico de relaxamento muscular ocorre em aproximadamente 20 minutos (SCROLLAVEZZA et al., 2009). Quanto ao tempo de decúbito esternal não há diferenças significativas entre o uso de dexmedetomidina e medetomidina em gatos, entretanto o tempo médio para se levantar foi menor para a dexmedetomidina do que para a medetomidina (BRUNIGES et al., 2015). Também não há diferenças significativas entre as duas medicações quanto aos parâmetros de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial ou temperatura corporal (GRANHOLM et al., 2006).

Felinos tratados com 4 µg/kg de dexmedetomidina, pela via intramuscular, apresentaram redução na frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e êmese, além de proporcionar um relaxamento mandibular e depressão do reflexo laringotraqueal. A êmese é em decorrência da ativação de receptores alfa-2 e relaxamento do esfíncter esofágico (SOUZA, 2006).

Em cães a dose é de 1 a 10 µg/kg, podendo ser observada bradicardia de aproximadamente duas horas, ela interfere na condução do impulso atrioventricular. Barbosa et. al. (2007) observaram que a dose de 3 µg/kg de dexmedetomidina reduz o número de complexos ventriculares prematuros em cães anestesiados com sevoflurano e submetidos à infusão de adrenalina.

3.3) Cetamina

A cetamina é uma mistura racêmica, contendo dois enantiômeros, cetamina S e R e que age antagonizando os receptores N-metil D-aspartato (NMDA). A cetamina S é rapidamente eliminada, por isso proporciona melhor controle da anestesia, além da recuperação mais rápida, com a utilização de doses menores. Quando comparada à cetamina racêmica, sua potência é de duas a três vezes maior (KURT, et al, 2017).

O uso da cetamina-s ainda foi pouco relatado em gatos. Entretanto, nas espécies em que foi utilizada, como em cães, este anestésico dissociativo apresenta menores efeitos estimulatórios quando comparado à cetamina na forma racêmica

(JACOBSON & HARTSFIELD, 1993). Estudos como de Casoni et al., (2015), comprovam que a dose de s-cetamina pode ser reduzida quando comparada à dose da cetamina racêmica para indução anestésica em cães.

Wetzel & Ramsay (1998), demonstraram que a associação de detomidina e cetamina pela via oral em gatos domésticos proporcionou um método eficaz e confiável para sedação nesta espécie. Entretanto, a detomidina produziu efeito hipotensivo e bradicárdico de forma dose dependente em gatos domésticos. (SAVOLA et al., 1985). Entretanto, nosso grupo de pesquisa demonstrou recentemente que a detomidina associada a cetamina em algumas onças pardas apresentou efeitos arritmogênicos e hipertensivos (ALBUQUERQUE, et. al. 2016).

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos em geral provocam alterações cardiovasculares como bradicardia, arritmias como os bloqueios atrioventriculares, redução do débito cardíaco e hipotensão (GOLDEN et al., 1998) enquanto que a cetamina provoca efeitos que antagonizam a atividade depressora dos agonistas alfa-2 adrenérgicos, como taquicardia e hipertensão (LIN, 2013).

A detecção de algumas destas alterações cardiovasculares pode ser realizada pelo eletrocardiograma (ECG), que consiste em um método não invasivo para detecção de arritmias e distúrbios de condução (GOODWIN, 2002), além de sugerir desequilíbrios eletrolíticos como do potássio (PINHO et al., 2003). O eletrocardiograma é a representação gráfica da despolarização e repolarização elétrica do miocárdio, podendo sugerir algumas alterações como o aumento de câmaras cardíacas, desequilíbrio eletrolítico e intoxicações por alguns fármacos (NELSON & COUTO, 2001).

3.4) Avaliação da injúria renal aguda

3.4.1) UPC (relação proteína : creatinina urinária) e GGT (gama glutamil transpeptidase) urinária

Sabe-se que os rins recebem pouco mais de 20% do fluxo sanguíneo e que a redução abrupta desse pode causar lesão renal aguda por desencadear lesão tubular aguda, mais especificamente necrose. A identificação precoce é de extrema

importância para a tentativa de reverter ou retardar a progressão da lesão (Ross 2011; Kellum et al. 2013).

Para a avaliação da função renal deve-se avaliar a taxa de filtração glomerular, e o método mais utilizado é a mensuração da creatinina sérica, porém faz-se a avaliação de maneira indireta (BRAUN et al, 2003). Pelo seu grande tamanho molecular, ela não é reabsorvida durante a filtração glomerular, sendo quase que totalmente excretada pela via renal.

Porém, só se altera quando há comprometimento de pelo menos 3/4 ou 75% do funcionamento desse órgão. Ou seja, não é capaz de detectar graus leves de perda da função renal, não sendo a mais indicada para o diagnóstico precoce de lesão renal.

Existem estudos com o uso de biomarcadores urinários que podem indicar essa lesão de maneira mais precoce, entre eles encontramos a gama glutamiltransferase urinária (GGT urinária) e a relação proteína creatinina urinária (UPC).

A GGT urinária é uma enzima que se localiza na borda em escova dos túbulos proximais renais, apresenta elevado peso molecular e por isso não é filtrada pelos glomérulos, e a atividade urinária dessa enzima é considerada principalmente como sendo de origem tubular em vez de derivado do filtrado glomerular (HEIENA et al, 1991; CLEMO 1998). Assim quando está presente na urina indica injúria renal, e é considerada um marcador precoce de lesão. Pode-se considerar que proteínas e enzimas tubulares representam disfunção ou lesão tubular devido a reabsorção ineficiente ou vazamento, respectivamente.

Especialmente a GGT urinária tem se mostrado sensível como biomarcador de lesão precoce durante a utilização de aminoglicosídeos, principalmente a gentamicina, em cães. Existe a diferença que na rotina clínica a lesão/necrose já aconteceu, e *in vitro* a mesma é desencadeada (GRECO 1985; RIVERS 1996).

A proteinúria pode ser de origem pré, renal ou pós renal. Normalmente quando exclui-se lesões com hematúria ou inflamação do trato urinário, a proteína excretada é de origem renal (pode ser tubular ou glomerular) e indica lesão (POLZIN et al, 1997). A diferenciação entre lesão tubular e glomerular pode ser a magnitude

da proteinúria, sendo as lesões de origem glomerular as que possuem maiores valores de proteína urinária (CHEW & DIBARTOLA, 1992, POLZIN et al, 1997).

A proteinúria é em decorrência do avanço da doença renal, por causa da hiperfiltração glomerular, isso pode ser encontrado em cães e gatos (JACOB et al, 2005; SYME et al, 2006).

Proteínas de baixo peso molecular são excretados diariamente pela urina, e em pouca quantidade, isso é considerado normal (valores entre 10 e 30mg/kg). Os túbulos proximais possuem células epiteliais que são capazes de reabsorver proteínas, por endocitose, do filtrado glomerular. (GRAUER 2011).

Os valores considerados normais de UPC para gatos ficam em torno de 0,15 - 0,2 (SYME et al, 2006). Já em animais com doença renal crônica os valores estão aumentados, podendo encontrar valores entre 0,4 a 0,6. (KING et al, 2007, CASTRO et al, 2009). Ainda existem os animais com valores extremamente elevados $UPC > 1$, isso ocorre, geralmente, em animais com falência renal progressiva próximo ao estágio terminal (KUWAHARA et al, 2006).

3.4.2) Dopplervelocimetria renal

A dopplervelocimetria, nada mais é, do que uma ultrassonografia com doppler vascular que possibilita a observação em tempo real de estruturas anatômicas e do fluxo dinâmico vascular (NOVELLAS, et. al., 2007). Doppler pode ser definido como a alteração de frequência das ondas sonoras que refletem no sangue, em relação ao transdutor (CARVALHO, et. al., 2009).

Outro modo é o Doppler colorido, que pode ser definido como a sobreposição à imagem do modo B mapeando deslocamento de frequências de toda a imagem ou parte dela, decodificada em cores. (CARVALHO, 2009). Essas cores são diferenciadas pelo sentido do fluxo, alterado a tonalidade observada pelo executor da técnica. Convencionou-se que a tonalidade vermelha é para o fluxo em direção ao transdutor e azul em direção contrária (CARVALHO, et. al., 2009).

Na medicina humana é muito utilizado, porém na veterinária há o problema do paciente ser pouco colaborativo para a realização do exame, e em alguns momentos ser necessária a sedação desses. A partir desse momento os pacientes sofrem

alterações hemodinâmicas por ação dos fármacos, e a interpretação do exame pode ficar comprometida, ainda mais porque as alterações encontradas pelo doppler podem significar alguma patologia (LEES, et. al., 2004; FERNANDIS, et. al., 2013).

Entre as artérias que podem ser avaliadas por esse exame, temos as artérias renais, porém, alguns estudos evidenciam que algumas doenças produzem maiores alterações nas artérias arqueadas, sendo desta maneira mais importantes para o diagnóstico de algumas patologias (NOVELLAS, et. al., 2007; SARAIVA, 2010).

Como o rim é um órgão que recebe em torno de 20% do débito cardíaco, doenças ou alterações que tenham componente vascular importante, acarretam alterações também nesse órgão, pois o controle vascular é realizado pelo sistema justaglomerular (SARAIVA, 2010).

Como citado acima, tanto os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos quanto à cetamina podem causar alterações hemodinâmicas importantes tais como a hipotensão ou a hipertensão arterial sistêmica, condições que interferem severamente na hemodinâmica renal. Portanto, a avaliação precoce dessas lesões depende do estudo da hemodinâmica renal. A dopplervelocimetria renal é uma técnica complementar que tem numerosas aplicações na avaliação do aparelho urinário (CERRI et al., 1998; NEWL et al., 1999; RIVERS et al., 1997), pois é capaz de fornecer dados importantes para avaliar doenças renais devido à capacidade de analisar a fisiologia renal por meio da análise dos fluxos sanguíneos.(RIVERS et al., 1997).

O índice de resistividade renal mede a resistência arterial nos vasos periféricos calculando a relação entre o pico da velocidade sistólica e a velocidade diastólica final. Essa análise é importante quando se avalia conformidade e resistência vascular, lembrando que o doppler não diferencia os tipos de doença renal.

Sabe-se que o índice de resistividade renal é maior em artérias maiores, como as artérias renais, e ocorre redução gradual até as artérias arqueadas conforme ramificação no parênquima renal (NOVELLAS, 2007; TIPISCA et al., 2015). Nos casos de hipertensão ou doença tubular-intersticial, os valores do índice podem estar aumentados, fazendo que os valores das artérias renais se aproximem dos valores das artérias arqueadas (LEE & GRANT, 2002; MOGHAZI et al, 2005).

O aumento do índice de resistividade renal inicial não está só associado a uma maior resistência vascular, mas pode ser associada a uma menor complicação vascular e lesões do tecido renal. Alguns estudos já mostraram que a adesão vascular e lesões no tecido renal são os principais fatores que alteram o índice de resistividade renal (KAYA, 2012; TIPISCA et al., 2015).

Sabe-se que gatos com doença renal apresentam índice de resistividade maior que gatos saudáveis (LEE & GRANT, 2002; NOVELLAS, 2007). A explicação para isso é que durante a lesão glomerular/tubular ou vascular ocorre vasoconstrição, fazendo com que a resistência vascular aumente (KAYA, 2012).

Matos et. al (2017) observaram uma tendência entre o aumento do índice de resistividade renal e aumento de creatinina sérica em gatos, principalmente em animais com lesões mais graves. Também observaram que 75% dos doentes apresentavam aumento de UPC de origem exclusivamente renal.

4) MATERIAIS E MÉTODOS

4.1) Animais e local do estudo

O trabalho foi realizado, após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, processo nº 815/2016, e foi conduzido no laboratório de técnica cirúrgica da FAMEZ - UFMS (Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia), na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. As avaliações foram realizadas por 2 (dois) médicos veterinários, que foram os mesmos durante todo o experimento e de maneira encoberta.

Compuseram o estudo 24 gatos, sendo 16 (66,7%) machos e 8 (33,3%) fêmeas, sem raça definida, com idades variando entre 6 e 48 meses, com peso médio de 3,4 kg \pm 0,7. Todos cedidos para a experimentação após esclarecimento e assinatura do termo consentimento pelo tutor.

4.2) Critérios de inclusão

Todos os animais foram submetidos a exame físico, coleta de sangue para realização de hemograma e bioquímica sérica (ALT, GGT, uréia, creatinina, PPT e frações) e eletrocardiograma basal.

O eletrocardiograma foi realizado em sala isolada, para evitar estresse e agitação dos animais. Os gatos foram colocados em decúbito lateral direito sobre um tapete emborrachado, com a intenção de isolar o paciente da mesa, evitando assim qualquer alteração eletrocardiográfica, os eletrodos foram posicionados nos membros torácicos na região do cotovelo e nos membros pélvicos na região do joelho, e umidificados com álcool ou gel para melhorar captura do sinal. Todos foram avaliados em monitor multiparamétrico e registrado em tecnologia eletrônica brasileira (TEB) a uma velocidade de 50 mm/s os traçados nas derivações DI, DII, DIII, aVF, aVL e aVR, assim como avaliações de ritmos, eixo cardíaco, amplitude e

duração da onda P, duração do intervalo PR e QT, duração e amplitude do complexo QRS, na derivação DII, com o tempo de 2 (dois) minutos.

Os animais foram incluídos no experimento após os resultados de todos os exames estarem dentro dos valores normais de referência para a espécie e se não apresentassem nenhuma alteração eletrocardiográfica.

4.3) Grupos experimentais

Os animais foram alocados em 3 grupos aleatoriamente. Antes da sedação foi realizado jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 4 horas, e um novo exame físico que avaliou os parâmetros considerados basais do paciente frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica por método doppler (PAS) e temperatura retal (TR).

Então foram compostos os seguintes grupos/protocolos abaixo:

- **Grupo Detomidina-S-Cetamina (GDeto):** Detomidina¹ (60 µg/kg) + S-cetamina²(5 mg/kg).
- **Grupo Medetomidina-S-Cetamina (GMedeto):** Medetomidina³ (25 µg/kg) + S-cetamina (5 mg/kg).
- **Grupo Dexmedetomidina-S-Cetamina (GDex):** Dexmedetomidina⁴ (7µg/kg) + S-cetamina (5 mg/kg).

4.4) Avaliação da sedação e antinocicepção

Todas as avaliações de sedação e antinocicepção foram realizadas por dois observadores, os mesmos durante todo experimento, e de maneira encoberta (cega).

A avaliação de sedação foi realizada conforme Porters et al. (2014), utilizando-se a tabela de Escala de Classificação Numérica usada para gatos por Slingsby et al., (1998); Ansah et al., (2000) e Porters et al., (2014) (Quadro 1).

¹ Detomidin 1% - Lab. Syntec

² Ketamin 50mg/ml – Lab. Cristália Prod. Quim. Farm. Ltda

³ Domitor 1mg/ml – Lab. Pfizer – EUA

⁴ Dexdomitor 0,5mg/ml – Lab. Zoetis

Quadro 1. Avaliação de sedação: Escala de Classificação numérica usada para gatos. Conforme Porters et. al., 2014.

Escore Definição	
0	Completamente acordado, capaz de levantar e andar, postura normal
1	Capaz de levantar, mas cambaleante ao tentar andar
2	Decúbito esternal, capaz de manter a cabeça erguida, ocasionalmente faz tentativas frustradas de se levantar
3	Decúbito lateral, responsivo a leve acariciamento e palmas (pode levemente levantar a cabeça, cauda ou membros)
4	Decúbito lateral, não responsivo a leve acariciamento e palmas

Após a realização da sedação o felino foi avaliado quanto o grau de sedação, também, pelo uso da tabela descritiva simples para colocação de cateter intravenoso (Tabela 1.). Essa avaliação foi realizada após cinco minutos da aplicação dos fármacos por via intramuscular.

Escore	Classificação	Descrição
0	Muito difícil	Impossível realizar cateterismo ou gato exige muita contenção
1	Difícil	Gato exige uma boa contenção, tentando mover
2	Fácil	Contenção mínima exigida
3	Muito fácil	Muito fácil, gato não responde a estímulos

Tabela 1. Avaliação de sedação: tabela descritiva simples para colocação de cateter intravenoso (cinco minutos após aplicação do fármaco). Conforme Porters et. al., 2014.

A avaliação de antinocicepção foi realizada utilizando-se a escala analógica dinâmica e visual através da resposta do paciente ao pinçamento do ápice externo da orelha com as unhas conforme Porters et al., (2014). E o teste de analgesímetro digital de von Frey eletrônico, como método subjetivo. Foi marcado um ponto no centro do coxim plantar do membro pélvico esquerdo, onde foi realizado a avaliação.

Foram realizadas 3 mensurações por avaliador, sem valor de corte, até retirada do membro, vocalização ou movimento de olhar para o membro. Após a avaliação de todos os tempos, foram realizadas as médias de todos os instantes e realizada a estatística com esses valores.

4.5) Dopplervelocimetria renal

Após tricotomia abdominal, o animal foi posicionado em decúbito dorsal, e os rins foram examinados por meio de planos de cortes longitudinais, transversais e coronais. A avaliação ultrassonográfica consistiu do calibre das artérias renais e o índice de resistividade renal (IR). Para a avaliação da dopplervelocimetria renal foram utilizados os momentos experimentais: momento basal (MB), momento 20 minutos (M20), momento 40 minutos (M40), momento 1 hora (M1h). Foi utilizado aparelho ultrassonográfico (Esaote®, My Lab 30 Gold Vet) e gel para contato em toda a região.

4.6) Conduta clínica

No dia anterior ao procedimento, os gatos eram preparados com a realização da tricotomia abdominal e cateterizados na veia jugular esquerda com cateter 20G, para coleta de sangue para hemogasometria. No dia do experimento os animais foram contidos manualmente para a aplicação do sedativo por via intramuscular no músculo quadríceps. Em seguida, ficavam soltos para observação do tempo de latência das associações, e após 5 minutos, todos os pacientes eram cateterizados com cateter de calibre 24G na veia cefálica direita e mantidos em fluidoterapia a 5ml/kg/h de Ringer Lactato.

Em seguida, os animais foram colocados em decúbito dorsal e o eletrocardiograma foi conectado aos seus respectivos pontos dando início ao registro eletrocardiográfico, esse permaneceu pelo período de 60 minutos de monitoração (tendo fim no momento em que se completasse a primeira hora após a aplicação do sedativo - M1h).

A primeira avaliação de sedação com a introdução do cateter, após 5 minutos da aplicação dos fármacos. A avaliação completa de sedação foi realizada 15 minutos após a aplicação do anestésico, consistindo primeiramente dos efeitos sedativos, seguidos dos efeitos antinociceptivos.

O grau de sedação dos felinos foi analisado através da Escala Classificatória Numérica de 0 a 4 para gatos conforme Porters et al., (2014) nos momentos MB, M15, M30, M45, M1h, M2h, M4h e M6h. Os efeitos antinociceptivos foram avaliados através da Escala Analógica Dinâmica e Visual de 0 mm a 100 mm através do pinçamento no ápice externo da orelha com as unhas e, resposta à estímulos mecânicos com von Frey eletrônico. Este parâmetro foi avaliado nos momentos MB, M30, M1h, M2h, M4h e M6h.

A aferição dos parâmetros dos felinos foram realizados nos momentos experimentais: momento basal (MB), momento 20 minutos (M20), momento 40 minutos (M40), momento 1 hora (M1h), momento 2h (M2h), momento 4 horas (M4h), momento 6 horas (M6h) e momento 24 horas (M24h).

Em cada momento foi avaliado:

- **Frequência cardíaca (FC)** em batimentos por minuto (bpm) por meio de monitor multiparamétrico e ausculta torácica;
- **Frequência respiratória (f)** em movimentos por minuto por meio de inspeção da movimentação torácica;
- **Temperatura retal (TR)** em °C, mensurada com termômetro clínico digital;
- **Pressão arterial não invasiva por meio doppler vascular**, com manguito de tamanho adequado - até no máximo 40% da circunferência do membro, posicionado sobre o terço proximal da região radioulnar do membro torácico esquerdo.
- **Hemogasometria de sangue venoso** em amostra de 0,6ml de sangue, coletado por punção da veia jugular esquerda em seringa especial para hemogasometria, sendo levada para análise imediata em aparelho específico. As colheitas foram realizadas durante o período de sedação, totalizando 4 colheitas, nos momentos MB, M20, M40 e M1h.

Para a avaliação da dopplereciliometria renal foram utilizados os momentos experimentais: momento basal (MB), momento 20 minutos (M20), momento 40 minutos (M40), momento 1 hora (M1h).

4.7) Método estatístico utilizado

Os resultados obtidos foram analisados nos diferentes tempos e grupos, e as variáveis foram avaliadas pelo teste de Kruskal - Wallis, seguido pelo teste de Dunn, quando apresentaram diferença para comparação dos diferentes tempos de observação de um mesmo grupo e entre grupos E para os dados paramétricos foi utilizado o método ANOVA (análise de variância), seguido de teste Tuckey. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas após teste de normalidade de Shapiro Wilk. E as análises foram efetuadas empregando-se o programa SAS (Statistical Analysis System). A randomização dos animais foi feita por meio de sorteio realizado previamente por software gerador de números aleatórios.

5) RESULTADOS

O tempo de latência de sedação dos fármacos foi semelhante entre os três grupos, sendo de $4 \pm 1,19$ minutos no GDEX, $4 \pm 1,31$ minutos no GDETO e $5 \pm 3,28$ minutos no GMEDETO. Esse último apresentou um animal com o tempo de latência de sedação em torno de 13 minutos.

Dos 24 animais sedados, 7 (29,2%) apresentaram êmese após a aplicação de uma das associações, dentre esses animais, 3 (42,9%) eram do GMEDETO, e 2 (28,57%) animais de cada um dos grupos restantes, GDEX e GDETO. Ainda do GDEX, 3 animais apresentaram rigidez ou tremores musculares após a aplicação, com duração de aproximadamente 10 minutos.

O uso dos agonistas alfa 2 adrenérgicos, nas doses utilizadas, não apresentou diferença entre si na avaliação de colocação do cateter após cinco minutos da aplicação. Todos os animais estavam suficientemente sedados para a realização desse procedimento sem contenção, todos os 24 apresentaram escore 3 (máximo) nessa avaliação.

Ainda com relação a sedação, todos animais dos três grupos estavam com o escore máximo de sedação até o momento M30. A partir desse momento os animais do GDEX começaram a superficializar gradualmente, até estarem totalmente acordados ao M4h. Os outros dois grupos (GMEDETO e GDETO) apresentaram superficialização da sedação de maneira rápida, porém até o momento M1h GMEDETO e M45 GDETO apresentavam escore máximo de sedação, saltando para o escore 1 no momento seguinte. Todos os animais estavam com o escore de sedação 0 (totalmente acordados) no momento M4h, não foram observados diferença entre os grupos (Figura 1.).

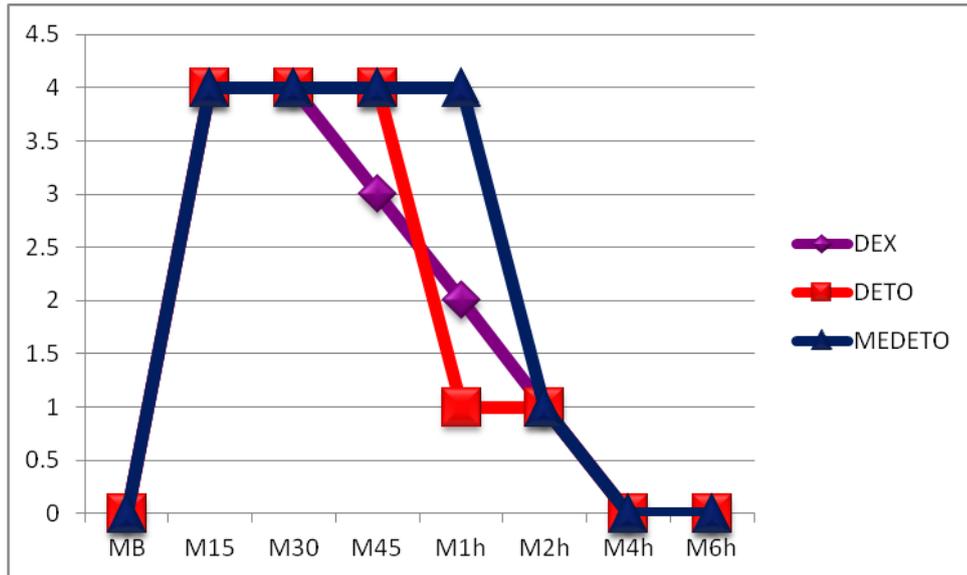


Figura 1. Avaliação de sedação utilizando a Escala de Classificação Numérica usada para gatos conforme Porters et al. (2014) - (score x tempo) nos grupos GDEX, GDETO E GMEDETO.

Também observou-se o mesmo comportamento entre as avaliações de antinocicepção, com o uso do analgésimetro eletrônico von Frey e pinçamento de pele. Os 24 felinos apresentaram os valores mais elevados no momento M30, com redução gradual até completar 2 horas.

Observando os valores obtidos com o uso do analgésimetro eletrônico von Frey entre os grupos, observou-se que o GMEDETO apresentou os valores mais elevados em todos os momentos estudados, exceto no M2h, que o GDEX mostrou-se maior. O GDEX também teve uma avaliação no momento M4h por conta de um único animal. Não foi encontrado diferença entre os grupos nos tempos avaliados. No grupo GDEX a diferença foi significativa entre os tempos MB/M30 e M30/M2h, no GDETO foi observado diferença significativa entre os tempos MB/M30, M30/M1h e M30/M2h e no GMEDETO apresentou diferença significativa entre os tempos MB/M30 e M30/M2h (Tabela 2; Figura 2).

Na avaliação de antinocicepção (pinçamento) observou-se diferença significativa entre os tempos em todos os grupos, no GDEX entre MB-M30, M30-M1h/M2h/M4h e M1h-M6h; GDETO MB-M30, M30-M2h/M4h/M6h e M1h-M2h/M6h; e GMEDETO MB-M30, M30-M2h/M4h/M6h e M1h-M4h/M6h. E foi observado diferença

estatística na avaliação entre os grupos GDEX e GDETO no momento M30 (Figura 3).

Grupo/tempo	MB	M30	M1h	M2h
GDEX	328 ±116.22 ^B	789.75±157.24 ^A	409.7±157.6 ^{AB}	243.48±59.6 ^B
GDETO	284.93±127.78 ^B	799.14±140.55 ^A	330.52±154.5 ^B	167.71±31.35 ^B
GMEDETO	283.49±140.09 ^B	848.95±182.44 ^A	428.16±259.47 ^{AB}	179.77±30.73 ^B

Tabela 2. Médias e desvio padrão do Von Frey em gatos nos grupos GDEX, GDETO e GMEDETO nos diferentes tempos de avaliação. Letras semelhantes indicam diferença não significativa entre os tempos ($\alpha=0,05$).

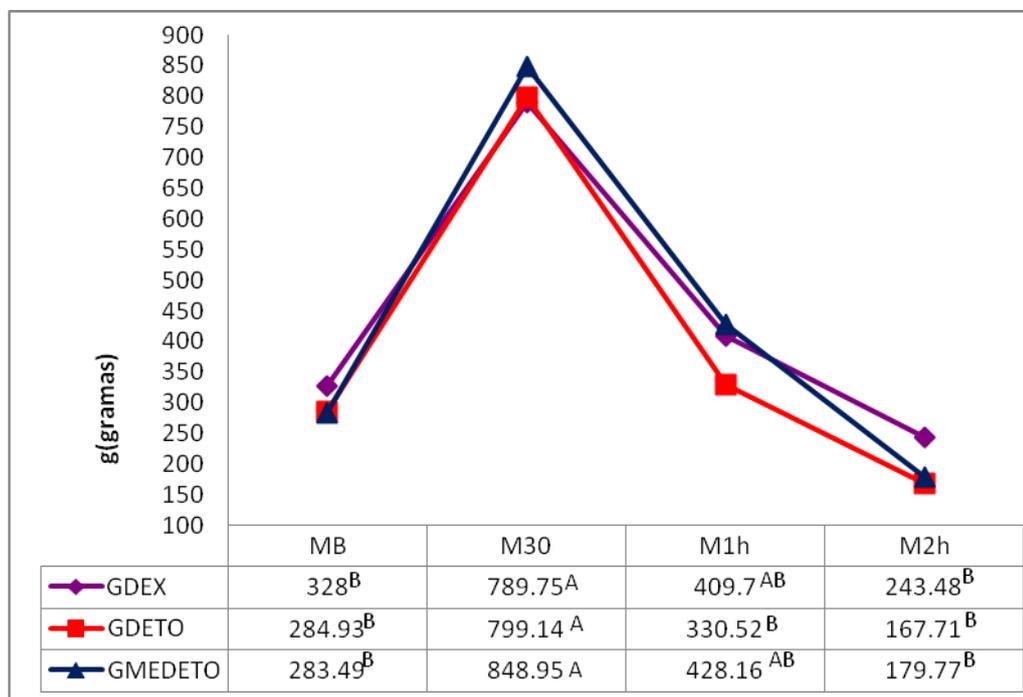


Figura 2. Avaliação de antinocicepção utilizando o analgesímetro digital Von Frey (unidade g x tempo) nos três grupos avaliados (GDEX, GDETO E GMEDETO). Letras semelhantes indicam diferença não significativa entre tempos ($\alpha=0,05$)

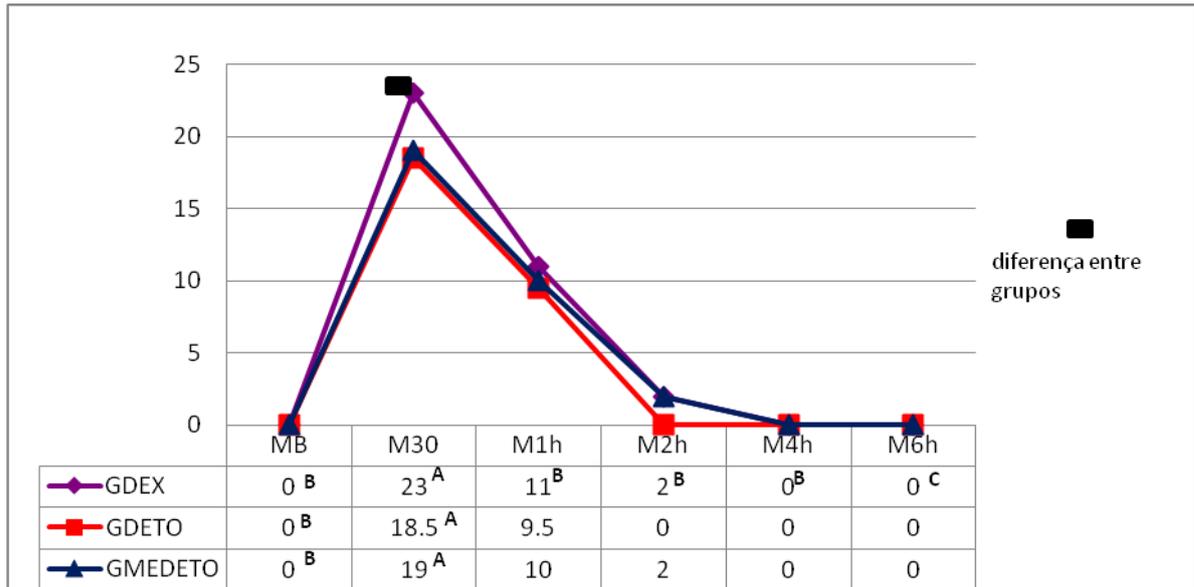


Figura 3. Avaliação de antinocicepção utilizando a escala análogica e visual através da resposta do paciente ao pinçamento do ápice da orelha, pele e cauda, conforme Porters et al. (2014), nos três grupos estudados (GDEX, GDETO E GMEDETO). Letras semelhante indicam diferença não significativa entre os tempos ($\alpha=0,05$). ■ Indica diferença significativativa entre grupo GDEX e GDETO ($\alpha=0,05$).

De maneira geral, todos os gatos apresentaram redução acentuada da frequência cardíaca durante a primeira hora de sedação.

O comportamento dos parâmetros avaliados são semelhantes entre os grupos, observou-se bradicardia, em maior ou menor grau, até o momento M1h, hipertensão e bradipnéia mais acentuadas no momento M20 e redução gradual da temperatura até o M1h. Os animais do GDEX foram os que se mantiveram mais estáveis hemodinamicamente na primeira hora de sedação, porém nas avaliações sucessivas apresentaram hipotensão com intensa taquicardia, chegando a frequência de 268 bpm no momento M2h com hipotensão de 84 mmHg (PAS). Com tendência a normalização desses parâmetros a partir do momento M4h (Figura 4).

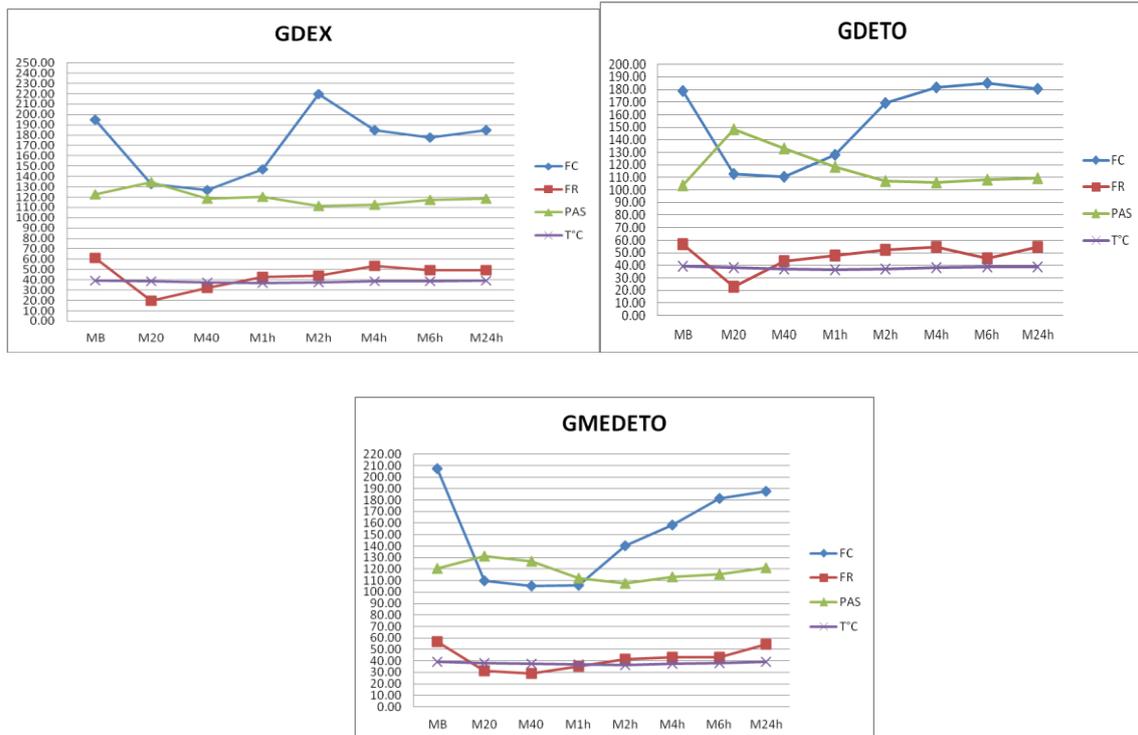


Figura 4. Comportamento dos parâmetros fisiológicos (FC, FR, PAS e T°C) nos tempos de avaliação, nos três grupos estudados (Gdex, Gdeto e Gmedeto).

Comparando os três grupos, isolando cada parâmetro avaliado, encontramos FC variando muito entre os tempos, com bradicardia intensa nos tempos M20, M40 e M1h em todos os grupos, porém o GDEX apresentou grande taquicardia após sedação no momento M2h. Apesar disso, todos apresentaram um padrão semelhante, fazendo intensa bradicardia durante a sedação, apresentando diferença estatística entre o GDEX e GMEDETO no momento M2h. Estatisticamente, a diferença foi significativa entre os momentos, GDEX MB-M20/M40, M20-M2h, M40-M2h/M4h/M24h, GDETO entre os momentos, M20-M4h/M6h/M24h e M40-M4h/M6h/M24h; e GMEDETO entre MB-M20/M40 e M20-M2h/M4h/M6h/M24h (Figura 5).

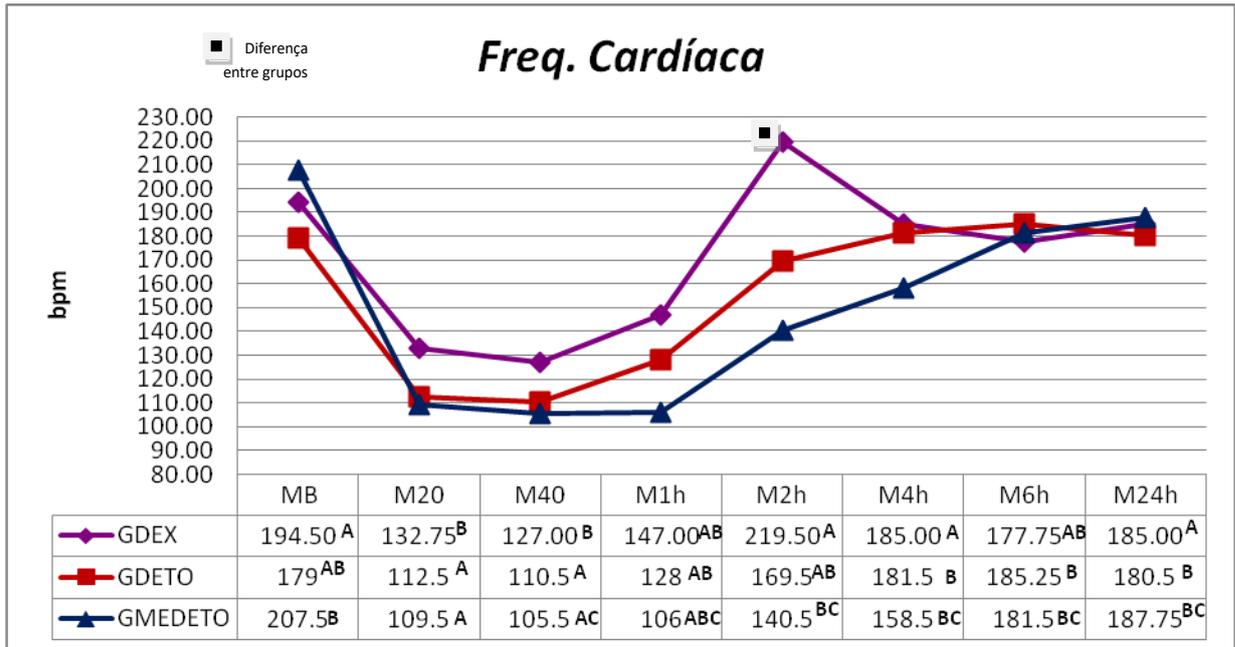


Figura 5. Comparação do parâmetro FC entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO E GMEDETO). Letras semelhantes indicam diferença não significativa entre os tempos e ■ indica diferença significativa entre grupos GDEX e GMEDETO ($\alpha=0,05$).

A PAS apresentou grande elevação após 20 minutos de sedação em todos os grupos, porém no GDETO está muito mais evidente que nos demais grupos. Também observou-se que houve redução até completar 2h do momento da sedação, com tendência de se normalizar até completar 24h, não apresenta diferença significativa entre os grupos. Foi encontrado diferença entre os tempos em todos os grupos, sendo está significativa no GDETO entre os tempos MB-M20 e M40 e entre M20-M2h, M4h, M6h e M24h; GDEX e GMEDETO não apresentaram diferença (Figura 6).

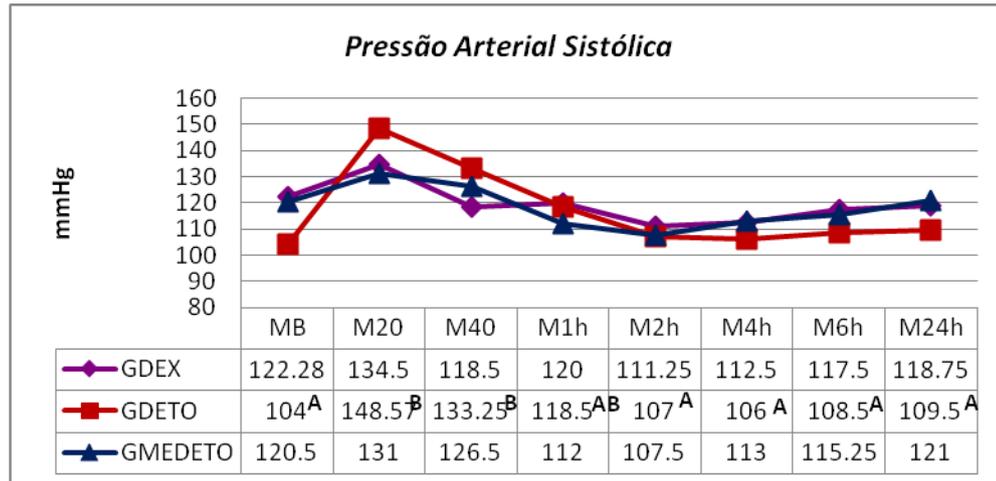


Figura 6. Comparação do parâmetro PAS entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO, GMEDETO). Letras semelhantes indicam diferença não significativa entre os tempos ($\alpha=0,05$).

A *f* apresentou grande redução em todos os grupos, comparando do momento basal, ficando o GDEX e GDETO com os menores registros, porém apresentaram diferenças significativas entre os momentos GDEX MB-M20/M40 e M40-M4h/M6h/M24h; GDETO M20-M4h/M24h e GMEDETO MB-M40 e M40-M24h (Figura 7).

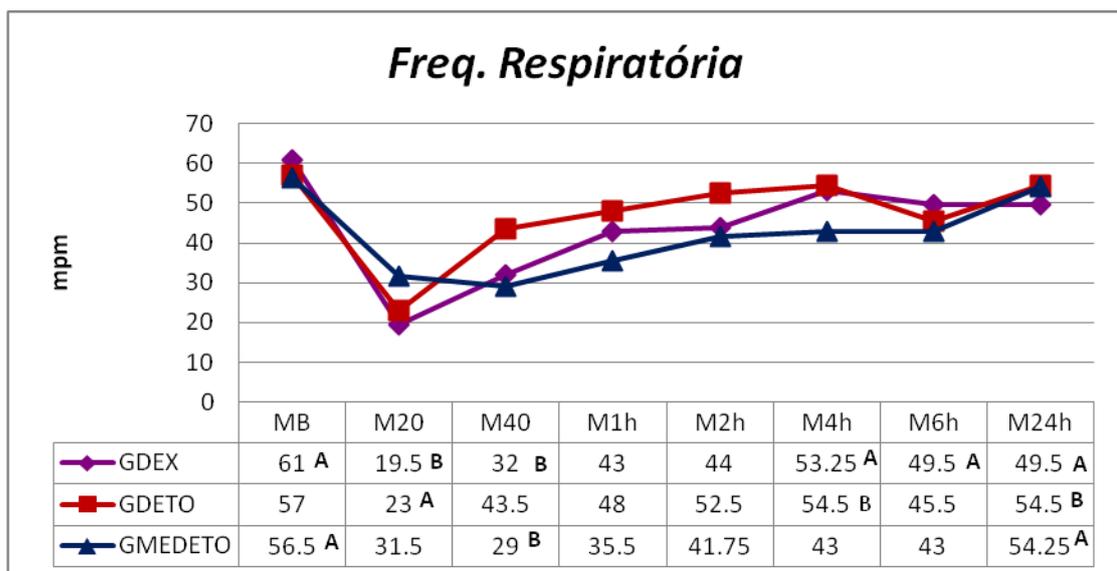


Figura 7. Comparação do parâmetro FR entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO, GMEDETO). Letras semelhantes indicam diferença não significativa entre os tempos ($\alpha=0,05$).

A temperatura foi reduzindo gradualmente até o M1h nos grupos GDEX e GDETO, porém o grupo GMEDETO apresentou essa redução até o M2h. Após esses momentos, todos os animais retornaram a temperatura normal, sem a necessidade de aquecimento (Figura 8).

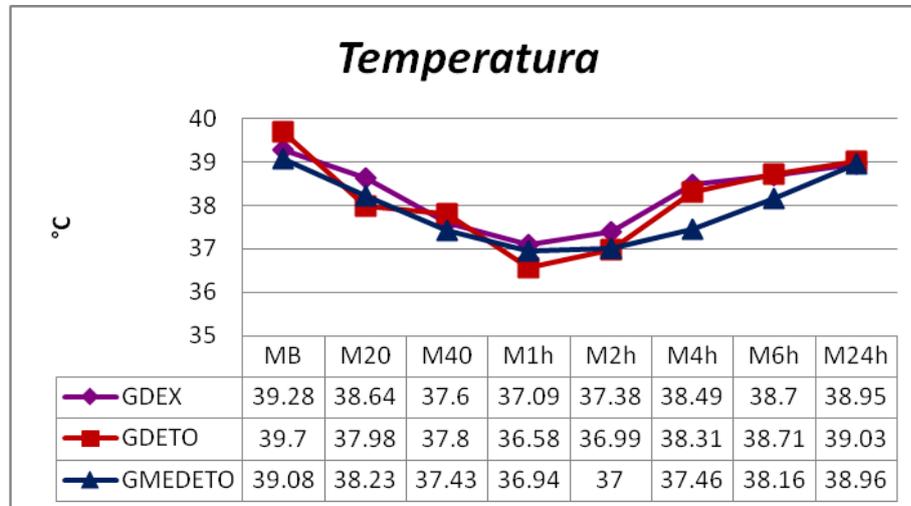


Figura 8. Comparação da variação da temperatura entre os três grupos avaliados (GDEX, GDETO, GMEDETO). Temperatura x tempo de avaliação.

Com relação a análise dos exames eletrocardiográficos, o ritmo que prevaleceu em todos os grupos foi a arritmia sinusal, 66,7% (16/24) dos animais apresentaram esse ritmo. Não foi encontrado nenhum ritmo que causasse alterações hemodinâmicas graves.

Um animal do GDEX apresentou bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II. Um animal apresentou um complexo ventricular prematuro isolado (VPC) e um apresentou episódios de parada sinusal. No grupo GDETO um apresentou VPC até 30 minutos após sedação, sem necessidade de intervenção. Após esse episódio não apresentou mais nenhuma alteração. E ainda um segundo animal apresentou episódios focais de parada sinusal, sem comprometimento hemodinâmico ou necessidade de intervenção. E no GMEDETO um animal também apresentou parada sinusal em alguns momentos durante a primeira hora de avaliação.

Nas análises de eixo médio de QRS todos estavam dentro dos valores de referência, sendo os valores encontrados entre 30° e 90° nos três grupos. As ondas

que apresentaram alterações foram amplitude da onda R, em que em alguns animais estava um pouco reduzida (em torno de 0,2 mV) e aumento de onda T, alguns animais apresentaram essa onda aumentada ou em tenda (acima de 25% da R).

Nas avaliações hemogasométricas, os três grupos apresentaram aumento do pH, porém no momento M20, o GMEDETO apresentou acentuada queda, e não houve queda na primeira hora de sedação, porém sem diferença nos tempos avaliados nos grupos GDETO e GMEDETO, e sem diferença significativa no GDEX. Observou-se também aumento nos valores de bicarbonato (HCO_3^-) em todos os grupos, com comportamentos diferentes, o GMEDETO apresentou intenso aumento entre os momentos M20 e M40, o GDETO apresentou menores variações, porém ainda observou-se aumento e o GDEX apresentou intenso aumento entre os momentos MB e M20. A PCO_2 apresentou aumento no momento M20 e queda nos momentos restantes nos grupos GDETO e GDEX, e aumento no GMEDETO (Tabela 3).

Com relação aos eletrólitos, observou-se intensa queda do sódio no momento M20, sem grandes alterações nos momentos seguintes. O cloro apresentou leve queda entre os momentos MB e M40, tendendo ao aumento no momento M1h. O potássio comportou-se de maneira diferente entre os grupos, todos apresentaram queda até o M20 e posterior aumento até o M40, com tendência a normalização nos grupos GDETO e GMEDETO, porém o GDEX continuou aumentando, e os valores com 1h foram maiores do que os basais (Tabela 3).

A glicemia variou de maneira semelhante nos três grupos, todos os animais tiveram aumento desse parâmetro, e a hiperglicemia foi mais intensa no GDEX, este apresentou diferença estatística entre os momentos MB-M20, MB-M40 e MB-M1h, os outros dois grupos apresentaram apenas diferenças significativas entre os tempos MB-M40 e MB-M1h. Já o lactato teve comportamento contrário ao da glicemia, apresentando redução em todos os grupos, exceto pelo tempo M20 no GMEDETO que apresentou leve aumento, porém com redução nos tempos seguintes. Mesmo apresentando esse aumento, não houve diferença estatística entre os momentos avaliados. No GDEX as diferenças encontradas não foram

significativas. Já no GDETO, as diferenças só foram significativas entre os momentos MB e M1h, e M20 e M1h ($\alpha=0,05$) (Tabela 3).

Parâmetros	Grupos	Tempos			
		MB	M20	M40	M1h
pH	Gdex	7.28±0.04	7.3±0.03	7.32±0.04	7.33±0.03
	Gdeto	7.27±0.07	7.26±0.04	7.29±0.03	7.3±0.03
	Gmedeto	7.28±0.05	7.26±0.05	7.28±0.02	7.29±0.02
pCO ₂	Gdex	33,2	36,1	35,4	33,05
	Gdeto	42,45	45,35	43,7	41,6
	Gmedeto	35,3	38,15	40,25	38,4
pO ₂	Gdex	39,6	44,6	43,5	37,9
	Gdeto	35,6a	38,75ab	45,45c	43,8bc
	Gmedeto	37,85	39,5	38,7	39,5
spO ₂	Gdex	53	59,1	64,35	56,6
	Gdeto	49a	51,85a	68,65b	65,4b
	Gmedeto	58,25	52,8	55,3	56,65
BE	Gdex	- 9.58±1.6a	- 7.91±1.4	- 7.07±1.9b	- 6.49±1.6b
	Gdeto	- 6.83±2.6	- 6.68±2.4	- 5.92±2.3	- 5.52±2.2
	Gmedeto	- 9.25±1.1a	- 9.53±1.5ab	- 7.43±0.9b	- 7.07±1.4b
HCO ₃ ⁻	Gdex	15.94±1.5a	17.56±0.9ab	18.3±1.6b	18.55±1.7b
	Gdeto	19.56±2.1	19.98±2.1	20.21±2.3	20.31±2.3
	Gmedeto	16.73±1.5a	16.94±0.9a	18.68±0.9b	18.81±1.2b
Na	Gdex	161±1.5a	155.6±2.1ab	154.7±1.7b	154.8±2.7b
	Gdeto	157±0.7	153.9±4.1	153±3.2	153.7±0.9
	Gmedeto	158.8±3.5	155.7±3.2	153.7±1.8	154.4±2.1
K	Gdex	3.74±0.5	3.39±0.4	3.48±0.4	3.88±0.5
	Gdeto	3.8±0.4	3.5±0.2	3.68±0.5	3.68±0.4
	Gmedeto	3.92±0.8	3.29±0.4	3.53±0.3	3.5±0.2
Cl	Gdex	110.88±2.2a	109.33±2.3	109.58±2.1b	110.05±13.6
	Gdeto	118.45±1.8	115.46±3.7	115.46±2.1	120.49±1.2
	Gmedeto	116.16±3.1	114.03±2.3	113.13±1.7	113.83±1.9
Glicemia	Gdex	82,5a	168b	177b	195b
	Gdeto	72,5a	103	144,5b	168b
	Gmedeto	77,5a	117	145b	169,5b
Lactato	Gdex	3.55a	1.5b	1.5	2,05
	Gdeto	3.5b	3b	1.9	1.15a
	Gmedeto	2.5	2.8	1.6	1,2

Tabela 3. Comparação do resultado das análises hemogasométricas de sangue venoso avaliados durante a primeira hora de sedação entre os grupos GDEX, GDETO E GMEDETO. Letras semelhantes indicam diferença não significativa entre os tempos ($\alpha=0,05$).

Nas análises urinárias encontrou-se o mesmo padrão de variação das amostras para o parâmetro densidade, todos os animais tiveram intensa redução no M6h, até macroscopicamente as amostras estavam com coloração mais clara, voltando aos valores próximos ao basal após 24 horas da sedação. O comportamento foi o mesmo nos três grupos, apresentando diferença significativa entre os momentos MB e M6h e M6h e M24h ($\alpha = 0,05$). Os grupos GDEX E GMEDETO apresentaram diferença entre os grupos, no momento basal (Figura 9).

As análises de gama glutamiltransferase urinária mantiveram-se dentro dos valores de referência para a espécie, porém apresentaram redução no momento M6h, com retorno aos valores basais no M24h, não apresentando diferença significativa (Figura 10).

Com relação às análises da relação proteína/creatinina urinária os animais do GDETO E GMEDETO apresentaram valores normais no MB (*borderline*), e os do GDex já estavam aumentados. Nos momentos seguintes apresentaram comportamento diferente entre os grupos, o GDETO foi crescente até o momento M24h, ficando acima do valor considerado normal. O GMEDETO que era considerado *borderline* aumentou no M6h e retornou para o valor basal após 24 horas. O GDEX no MB já estava maior que o limite, porém apresentou redução no M24h. Apesar disso, não houve diferença estatística entre os tempos nos três grupos e entre os grupos.

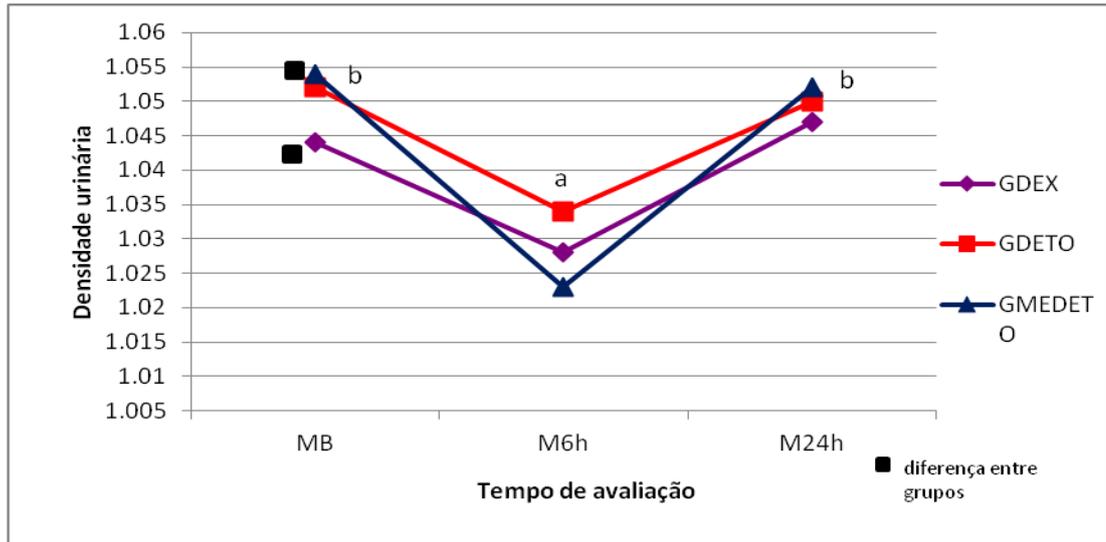
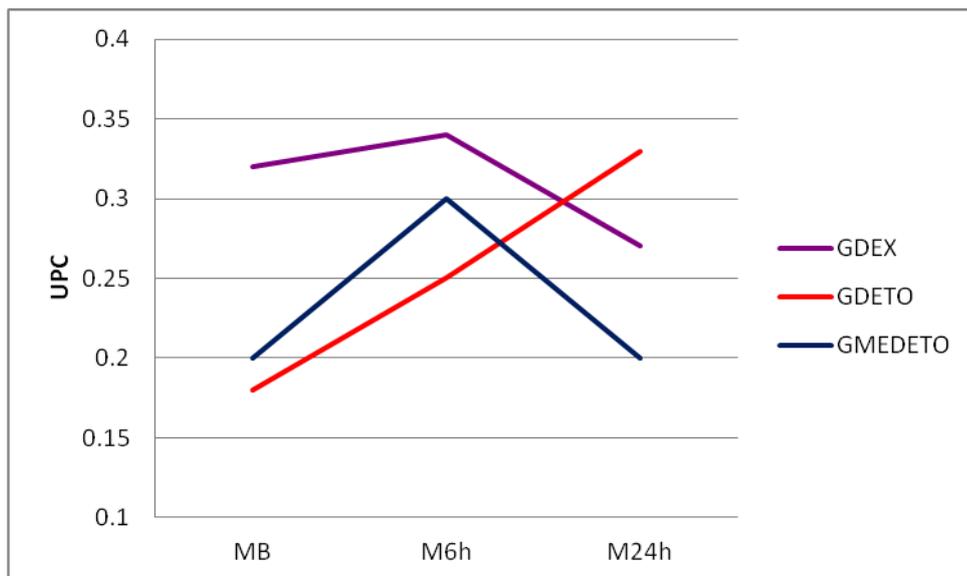


Figura 9. Comparação da densidade urinária nos três tempos de avaliação (MB, M6h e M24h), entre os grupos GDEX, GDETO e GMEDETO ($\alpha=0,05$). Letras diferentes indicam diferença significativa entre os tempos em todos os grupos. ■ Indica diferença significativa entre GDEX e GMEDETO ($\alpha=0,05$).

A análise da creatinina sérica manteve-se dentro dos valores de referência em todos os animais e em todos os momentos de avaliação, até 24 horas após a sedação, não apresentando diferenças entre os grupos e nem entre os tempos avaliados.



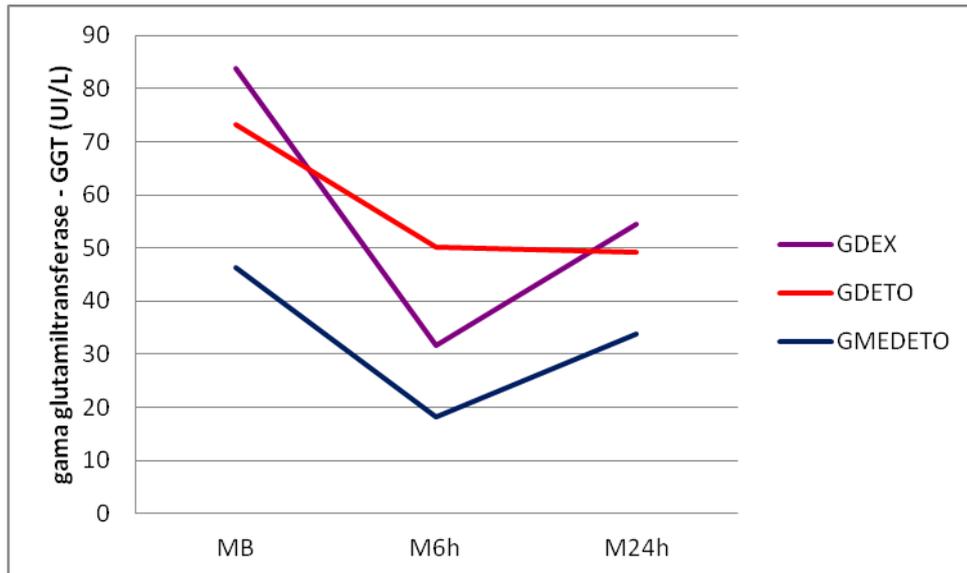


Figura 10. Comparação nos três momentos de avaliação (MB, M6h e M24h) da UPC e GGT urinária entre os três grupos GDEX, GDETO e GMEDETO.

Com relação ao índice de resistividade renal, os grupos não apresentaram diferença entre os tempos dentro de cada grupo, porém quando as análises foram realizadas entre os grupos apresentaram diferença entre GDEX e GMEDETO nos tempos M20 e M40 ($\alpha=0,05$) (Figura 11).

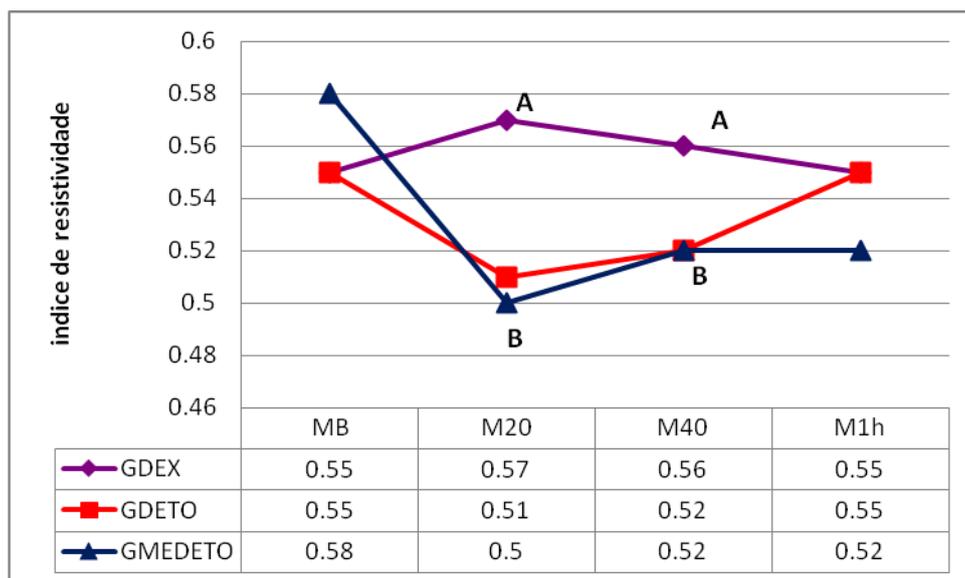


FIGURA 11. Mediana do índice de resistividade renal dos gatos dos grupos GDEX, GDETO e GMEDETO nos quatro tempos de avaliação ($\alpha=0,05$). Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos nos momentos de avaliação ($\alpha=0,05$).

6) DISCUSSAO

Os agonistas alfa dois adrenérgicos possuem a capacidade de induzir várias alterações no organismo, como sedação, bradicardia (com ou sem arritmia), bradipneia, aumento da pressão arterial no início de ação, seguido por hipotensão e hipotermia (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN et al., 2009). Essas alterações são dose-dependentes e podem ser revertidos com o uso de antagonistas específicos (LEMKE, 2013). Isso foi verificado nesse trabalho, em que os três grupos apresentaram comportamento semelhante, todos apresentaram, em maior ou menor grau, estas alterações.

A sedação dos três grupos foi semelhante com relação a tempo de indução (latência), ambos apresentaram tempo médio entre 4 e 5 minutos. Esse mesmo tempo de latência foi encontrado por Vainio et al (1989), quando utilizaram a dose de 30 mcg/kg IM de medetomidina em cães e Ansah et al (1998) encontraram um tempo de latência de 15 minutos em gatos, quando utilizada medetomidina na dose de 50 mcg/kg IM. Ambos corroboram com os resultados encontrados para tempo de sedação, que foi de 1 a 2h, nos três grupos avaliados o tempo de sedação foi de aproximadamente 1h.

Apenas um animal do grupo GMEDETO demorou 13 minutos para ficar sedado, isso pode ser explicado pelo efeito refratário que animais estressados, com medo, dor ou excitados apresentam, por causa das catecolaminas endógenas que são liberadas nessas situações (LINN, 2013).

Cerca de 29,2% (7) dos animais que foram sedados apresentaram êmese durante a primeira hora de sedação, sendo que desses sete, três eram do GMEDETO, ou seja, 42,9% dos animais desse grupo apresentaram êmese. Esses dados corroboram com o encontrado em 1989 por Vaha-Vahe, nesse trabalho encontraram o índice de 50% de gatos que apresentaram êmese após aplicação de medetomidina, na dose de 80 mcg/kg IM, e 10% dos cães que utilizaram a dose de 40 mcg/kg IM. A dexmedetomidina na dose de 4 mcg/kg IM também causou episódios de vômitos em 38% dos animais tratados, os valores encontrados nessa pesquisa foi de aproximadamente 30%. A êmese pode ser explicada pelo relaxamento do esfíncter gastroesofágico após a ativação dos receptores alfa 2 (SOUZA 2006).

Com relação as avaliações de antinocicepção os animais apresentaram diferenças entre os tempos avaliados, sendo o tempo M30 o ponto máximo de antinocicepção tanto no von Frey quanto no pinçamento do ápice da orelha, pele e cauda. Os grupos não apresentaram diferença quanto a antinocicepção pelo Von Frey. Porters et al (2014) comparando a dexmedetomidina pela via oral ou intramuscular também não observaram diferença utilizando o analgesímetro digital von Frey.

Os grupos GDEX e GDETO apresentaram diferença na avaliação de antinocicepção (pinçamento), sendo a dexmedetomidina mais antinociceptiva que a detomidina em gatos aos 30 minutos de sedação. Lembrando que após 30 minutos de aplicação temos o pico plasmático desses fármacos, quando utilizados pela via IM (LEMKE, 2013).

Com relação aos parâmetros fisiológicos FC, *f*, PAS e temperatura pode-se observar que na primeira hora, enquanto os animais estavam sedados, todos esses parâmetros se mostraram semelhantes não apresentando diferença entre os protocolos utilizados, as diferenças foram observadas entre os tempos. Após 20 minutos das aplicações IM observou-se o maior efeito depressor dessas associações e conseqüentemente parâmetros mais baixos em todos os grupos.

A FC teve redução de aproximadamente 50% após 20 minutos das administrações, porém o início das alterações eletrocardiográficas ocorreram após 10 minutos. Arritmia sinusal e bradicardia foram observadas em quase 70% dos animais sedados. Essas alterações eletrocardiográficas são evidentes quando há utilização de alfa dois em protocolos anestésicos, isso pode ser explicado pela elevação ao tônus vagal (LEMKE, 2013) e o retardo na transmissão do impulso elétrico no nodo atrioventricular. Isso justifica também o aparecimento de BAV de segundo grau em alguns traçados (VESAL et al, 1996, LIMA et al, 2011). Outra explicação é que a dexmedetomidina age em receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, reduzindo a exocitose da noradrenalina (JONGE et al, 1981).

Os VPCs (complexos ventriculares prematuros) são batimentos cardíacos anormais originados em câmaras cardíacas inferiores (ventrículos), como já referido os alfa dois adrenérgicos são fármacos que induzem arritmias supraventriculares.

Podemos correlacionar o aparecimento de VPC a reação do miocárdio ao uso de diferentes drogas (anestésicas) (GOODWIN, 2002). A cetamina é um fármaco que pode ter efeito inotrópico sobre o miocárdio, apesar de não sensibilizar o mesmo às catecolaminas, ela causa estimulação indireta do sistemas cardiovascular (impede a recaptção de catecolaminas) (HIKASA et al, 1996; LIN, 2013). Um estudo retrospectivo de cães anestesiados com medetomidina intravenosa, apontou que cerca de 4,4% (43/977) dos cães apresentaram VPC, conseguiram correlacionar com alguns fatores de risco, como obesidade e raça (retrivers). (YAMASE et al, 2013).

As alterações eletrocardiográficas encontradas nesse trabalho não podem ser correlacionadas a distúrbios hidroeletrólíticos, pois os valores dos eletrólitos mantiveram-se dentro dos valores de referência para a espécie.

Embora a redução da frequência respiratória seja evidente, mesmo utilizando doses recomendadas pela literatura, as alterações em pH, pCO₂ e pO₂ não foram significativas. Segundo Haskins et al. (1986), a bradipneia é acompanhada do aumento do volume corrente, mantendo assim a ventilação alveolar e gases sanguíneos dentro de valores normais. Porém, um estudo realizado em cabras com o uso de xilazina ou romifidina apontou que ambos os fármacos aumentaram a pressão parcial de dióxido de carbono, mesmo com valores considerados normais (até 45 mmHg) e reduziram a pressão parcial de oxigênio, a xilazina mais que a romifidina, ocasionando acidose respiratória nesses animais (BASTOS et al, 2005).

Os gatos sedados nessa pesquisa não foram oxigenados, e assim como encontrado e recomendado por Zeiler et al (2014), a suplementação de oxigênio é indicada quando realizados essas associações, eles utilizaram cetamina e medetomidina, associados ou não a morfina e tramadol para orquiectomia em gatos, e corroboram com os achados de hipoxemia.

A hiperglicemia é evidente na utilização de qualquer fármaco agonista alfa dois adrenérgico, esse fato ocorre pela inibição da liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, reduzindo a utilização de glicose sanguínea pelos tecidos (PESHIN et al, 1991, LEMKE, 2013). Lima et al (2011) ainda afirmam que pode ocorrer também por aumento na produção de glicose pelo fígado. Essa hiperglicemia é dose dependente e transitória, os valores encontrados nesse trabalho corroboram

com vários autores, que já utilizaram como modelo experimental bovinos, equinos, gatos (BAGATINI et al, 2002; KANDA & HIKASA, 2008; LEMKE, 2013).

Um parâmetro fora do esperado foi o lactato que apresentava-se aumentado no MB em quase todos os animais, levando em consideração os valores propostos por Rabelo (2008), que valores até 3,2mmol/L estaria dentro dos parâmetros fisiológicos. Alguns animais chegaram a apresentar valores acima de 5 mmol/L, isso pode ser explicado pela estresse de estarem em ambiente desconhecido, confinamento, manipulação para a realização dos exames e parâmetros antes da realização da coleta, segundo Fowler (1986) e Belettini (2008) o estresse causa a ruptura da homeostasia orgânica, podendo levar a respostas fisiológicas (hiperlactatemia sérica) e comportamentais. A elevação de catecolaminas, glicocorticóides, ácidos graxos e temperatura podem justificar o aumento de lactato em cães (BENETTI et al, 2000).

A diurese aumentada é comum em todos os animais que são submetidos a protocolos que utilizam alfa dois adrenérgicos, ocorre redução da densidade (urina mais clara e diluída), alteração de pH e osmolaridade. Pode ser justificado pela inibição da liberação de vasopressina no sangue. Em cães anestesiados com xilazina ou medetomidina, o efeito é maior em animais anestesiados com xilazina, e permaneceu assim até 4h após administração (TALUKDER et al, 2009). Esse efeito não é só observado em pequenos animais, já foi relatado em equinos, bovinos, caprinos e humanos. Em humanos, aumentam a taxa de filtração glomerular e, particularmente, a dexmedetomidina inibe a liberação de renina. (BAGATINI et al, 2002). Nesse trabalho a densidade mostrou-se mais baixa que o momento basal após 6h de aplicação dos fármacos em todos os grupos, retornando aos valores basais em até 24h após sedação.

Dentre as avaliações para lesão renal aguda foram analisados UPC e GGT urinária, ambos não apresentaram diferença significativa entre os momentos basais e os demais momentos avaliados. Apesar disso, o GDETO foi o grupo em que os valores de UPC permaneceram aumentando até a última coleta, enquanto os GDEX e GMEDETO tiveram aumento até o momento M6h e com 24h os valores voltaram para próximos aos basais. Levando em consideração que todos os animais eram hígidos e não possuíam alterações antes de serem submetidos aos protocolos

experimentais, pode-se dizer que a detomidina é o protocolo menos seguro para pacientes que apresentem algum grau de lesão renal.

Segundo Grauer (2007) a excreção normal diária de proteína urinária é de 10 a 30 mg/kg, em cães e gatos. Em humanos os médicos avaliam essa perda em 24 horas, porém na medicina veterinária isso é mais difícil, por isso alguns estudos demonstram que a utilização de apenas uma amostra para a determinação da relação proteína-creatinina urinária apresenta boa correlação da proteína perdida em um dia (ADAMS et al, 1992). Devemos avaliar com certo critério o resultado desse exame, pois paciente que apresentam cistite, hematúria ou inflamação no trato urinário apresentam valores elevados de UPC, caracterizando o paciente como proteinúrico, mas não sendo proteína urinária.

Nivy et al (2017) compararam a utilidade diagnóstica da fosfatase alcalina urinária com a GGT urinária em cães, e concluíram que ambos podem ajudar como biomarcadores auxiliares e confirmatórios para a detecção de LRA em cães, mas não são indicados como teste de triagem para a mesma. Os valores de GGT urinária permaneceram dentro dos valores normais durante todo o período de avaliação e não apresentaram diferença entre os grupos ou tempos.

Segundo Rivers et al (1996), a determinação da atividade da GGT urinária em um período de 24 horas fornece mensuração mais precisa da lesão tubular. Uechi et al (1998) afirmou que a GGT urinária pode ser estimada em um índice após 4h da utilização de fármaco ou protocolo que possa desenvolver lesão tubular e redução na taxa de filtração glomerular, porém com valores mais elevados e ainda dentro dos valores de referência, comparando com um índice de 24h. Nessa pesquisa os valores encontrados após 6h da utilização de sedação com cetamina e agonistas alfa dois adrenérgicos, foram mais baixos que os valores basais e os valores após 24h. Porém ainda não podemos afirmar que não há risco de lesão renal aguda, pois as mensurações não foram avaliadas por um tempo maior, dessa maneira podemos não ter encontrado lesão tubular neste período, mas, não se descarta a possibilidade de que tenha ocorrido. Melchert et al (2007), encontrou lesão tubular e aumento de GGT urinária a partir do 4º dia após utilização de aminoglicosídeos e indução de nefrotoxicidade, enquanto que a urinálise demorou 5 dias para apresentar alteração, e ureia e creatinina séricas 7 dias.

O índice de resistividade renal na primeira hora de avaliação evidenciou o comportamento de aumento dos valores, mesmo que de maneira sutil, sem apresentar diferença entre os tempos. Carvalho et al. (2009) encontraram valores do índice de resistividade entre 0,52 – 0,57 para gatos saudáveis, corroborando com os valores encontrados nesse experimento.

Uma das hipóteses diagnósticas para o aumento da proteinúria renal em gatos sedados com detomidina, pode ser correlacionada ao aumento gradual entre do IR nesse grupo até completar 1h de sedação. Normalmente paciente que apresentam algum grau de injúria renal, apresentam também o aumento nos valores desse parâmetro (CARVALHO et al. 2009; FERNANDIS et al, 2013).

Apesar de não apresentarem valores muito altos ou fora dos de referência para a espécie, provavelmente pelo pouco tempo de avaliação, podemos correlacionar o aumento da proteinúria após 24h, com a curva crescente dos valores do índice de resistividade.

7) CONCLUSÃO

Quanto ao efeito sedativo e antinociceptivo dos protocolos estudados, as três associações podem ser utilizadas para a realização de procedimentos ambulatoriais, diagnósticos e procedimentos pouco invasivos, com tempo de até 1h. A recuperação é rápida e de boa qualidade.

As alterações eletrocardiográficas encontradas já eram esperadas pelo uso de agonistas alfa dois adrenérgicos (arritmia sinusal, BAV e parada sinusal), faz-se necessária a monitorização, porém nenhum gato precisou de intervenção, pois permaneceram hemodinamicamente estáveis. São protocolos seguros para pacientes que não apresentam alterações cardiovasculares prévias.

Dentre os três protocolos, a associação de medetomidina e cetamina s mostrou-se mais arritmogênica que as demais, apresentando alterações como VPC por tempo prolongado.

A associação de detomidina com cetamina s mostrou-se mais nociva aos rins, proteinúria ao final do experimento). Sendo interessante mais estudos e cautela no uso em pacientes com lesão renal prévia. Quanto a taxa de filtração glomerular faz-se necessário análise por tempo maior, porém até 24h não foram identificadas lesões.

8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, V. B.; ARAÚJO, M. A.; OLIVEIRA, A. R. et al. Evaluation of cardiopulmonary parameters and recovery from anesthesia in cougars (*Puma concolor*) anesthetized with detomidine/ketamine and isoflurane or sevoflurane. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v36, p. 33-38, 2016.

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 Veterinary Pharmacology Therapy**, v.23, p.1–8, 2000.

BAGATINI, A. G., ZANETTINI, & REZER, M, et al. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 52(5), 606-617. 2002

BARBOSA, V. F.; NUNES, N.; CONCEIÇÃO, E. D. V. et al. 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, p.1439-1444, 2007.

BENETTI M., SANTOS R.T. & CARVALHO T. Cinética de lactato em diferentes intensidades de exercícios e concentrações de oxigênio: revisão de literatura. **Revista Brasileira Medicina do Esporte** 6(2):50-56. 2000.

BRAUN, J. P., LEFEBVRE, H.P., WATSON, A. D. Creatinine in the dog: A review. **Veterinary Clinical Pathology**, 32, pp. 162-179, 2003.

BRUNIGES, N.;TAYLOR, P.M.; YATES, D. Injectable anaesthesia for adult cat and kitten castration: effects of medetomidine, dexmedetomidine and atipamezole on recovery. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p.1-8, 2015.

CARVALHO C.F. et al. Interpretação da Imagem Doppler, p.15- 19. In: Carvalho C.F. (Ed.), **Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais**. Roca, São Paulo, 2009.

CARVALHO C.F. Ultrassom Doppler Renal, p.71-82. In: Carvalho C.F. (Ed.), **Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais**. Roca, São Paulo, 2009.

CASONI, D.; SPADAVECCHUA, C.; ADAMI, C. S-ketamine versus racemic ketamine in dogs: their relative potency as induction agents. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v42, p. 250-259, 2015.

CASTRO, M. C. N. et al. Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. 29(8):605-609, agosto 2009.

CERRI, G. G. et al. Avaliação do Doppler Renal. In: **DOPPLER**. São Paulo, SP: Sarvier. Cap.7, p.131-154, 1998.

CHEW, D. J., DIBARTOLA, S. P. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In: **ETTINGER S. J. Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, v. 4. cap. 107. p. 1975-2046, 1992.

CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicologic Pathology**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 29-32, 1998.

COLBY, E. D.; SANFORI, T. D. Feline anesthesia with mixed solutions of ketamine/xylazine and ketamine/acepromazine. **Feline Practice**, v.12, n.2, p. 14-24, 1982.

ELFENBEIN, J. R.; SANCHEZ, L. C.; ROBERTSON, S. A, et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Davis, v. 36, n. 2, p. 162-172, 2009.

GOLDEN, A. L.; BRIGHT, M.; DANIEL, B. et al. Cardiovascular effects of the α_2 -adrenergic receptor agonist medetomidine in clinically normal cats anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59(4), p. 509-513, 1998.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. (Ed). **Manual de Cardiologia para Cães e Gatos**. Brasil: São Paulo (SP), P. 39-65, 2002.

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

GRAUER, G. F. Introduction: proteinuric renal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, Oxford, v.26, n. 3, p. 119-120, Jan. 2011.

GRECO, D. S. et al. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin - induced nephrotoxicity. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 46, n.11, p. 2332-2335, Jan. 1985.

GRIMSRUD, K. N, MAMA, K. R., THOMASY, S. M., et. al. Pharmacokinetics of detomidine and this metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine Veterinary Journal**, 4, 361 - 365, 2009

GUEDES, A. G. P.; NATALINE, C. C. Anestesia em equinos com síndrome cólica- Análise de 48 casos - Revisão de Literatura. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 545-542, 2002.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 1128 p. 2006.

JACOB F, POLZIN DJ, OSBORNE CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal American Veterinary Medicine Asociacion**. 226:393–400, 2005.

JACOBSON J.D.; HARTSFIELD S.M. Cardiorespiratory effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam. **American Journal of Veterinary Research**, v.54, p.1710-1714, 1993.

JONGE A,TIMMERMANS PB, VAN ZWEITEN PA - Participation of cardiac presynaptic α_2 -adrenoreceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. **Naunyn Schmiedebergs Archive Pharmacology**, 1981;137:8-12.

HEIENE, R. BIEWENGA, W.J. KOEMAN, J.P. . Urinary alkaline phosphatase and 7- glutamyl transferase as indicators of acute renal damage in dogs **Journal of Small Animal Practice**, 32 , pp. 521-524, 1991.

KAUKINEN, H., ASPEGREN, J., HYYPPA, S., et. al. Bioavailability of detomidine administered sublingually in horses as na oromucosal gel. **Journal Veterinary Pharmacology**, 34, 76 - 81; 2011

KASTNER, S. B. R.; BOLLER, J.; KUTTER, A. P. N. et al. Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidina administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetized with sevoflurane, **Small Ruminant Research**, Netherlands, v.71, n.1, p.75-82, 2007.

KAYA, M. The evaluation of renal hemodynamics with Doppler ultrasonography. In: Artis AS (ed). **Hemodynamics – new diagnostic and therapeutic approaches**. Rijeka: InTech, pp 1–30, 2012.

KELLUM, J. A. LAMEIRE, N. KDIGO AKI Guideline Work Group Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1) **Critical Care**, 17, p. 204, 2013.

KING J.N., TASKER S., GUNN-MOORE D. & STREHLAU G. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. **Journal Veterinary Intern Medicine**. 21: 906-916, 2007.

KURT A. GRIMM, LEIGH A. et al. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5ed, Roca São Paulo. 2017.

KUWAHARA Y., OHBA Y., KITO K., KUWAHARA N. & KITAGAWA H. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. **J. Small Anim. Pract.** 47:446-450, 2006.

LEE, H.Y & GRANT, E. G. Sonography in renovascular hypertension. **Journal Ultrasound Medicine**. 21: 431–441, 2002.

LEES G. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet. Clin. North Am., Small Animal Practice*. 34:867-885.2004

LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI W. J., THURMON, J. C., KURT, A. G. **Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ed. Ed. Roca, p.230- 269, 2013.

LIN, H. C. Anestésicos Dissociativos. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Ed). **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. Brasil: São Paulo (SP), P. 335-384, 2013.

LULICH, L.P.; OSBOME, C.A.; O'BRIEN, T.D. et al. Feline renal failure: Questions, answers, questions. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**. v, 14, p. 127-152, 1992.

MOGHAZI S, JONES E; SCHROEPPEL J. Correlation of renal histopathology with sonography findings. **Kidney Int**. 67: 1515–1520, 2005.

MORAIS, C. B.; PAULA, V. V.; ALVES JUNIOR, R. B. Avaliações das associações anestésicas: atropina/cetamina/xilazina e acepromazina/cetamina/midazolam em felinos domésticos. **Brazilian journal of Veterinary Research and Animal Science**. São Paulo, v.42, n.2, p.98-104, 2004

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

NAVARRETE, R.; DOMINGUEZ, J.M.; GRANADOS M.M.; et al. Sedative effects of three doses of romifidine in comparison with medetomidine in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p.178-185, 2011.

NELSON, R. W. & COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1084p. 2001.

NEWLL, S.M. et al. Scintigraphic, sonographic and histologic evaluation of renal autotransplantation in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.60, n.6, p.775-779, 1999.

NIVY, R. et al. Utility of urinary alkaline phosphatase and gama-glutamyl transpeptidase in diagnosing acute kidney injury in dogs. **The Veterinary Journal**. V.220, p. 43-47. 2017.

NOVELLAS R., ESPADA Y. & GOPEGUI R.R. Doppler Ultrasonographic Estimation of Renal and Ocular Resistive and Pulsatility Indices in Normal Dogs and Cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, 48:69- 73. 2007

PINHO, J.A.; BACELLAR, M.S.C.; RIBEIRO, D.G.L. et al. Diretrizes de Interpretação de Eletrocardiograma de Repouso. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.80, p. 4-18, 2007.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. v.2, cap. 134, p. 2394-2431.

PORTERS, N.; BOSMANS, T.; BEBILLE, M. et al. Sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine and buprenorphine after oral transmucosal or intramuscular administration in cats. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 90-96, 2014.

RIVERS, B. J. et al. Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase to creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. **Journal of the American Hospital Association**, Lakewood, v.32, n.4, p. 323-336, 1996.

RIVERS, B.J. et al. Duplex Doppler estimation of resistive index in arcuate arteries of sedated, normal female dogs: implications for use in diagnosis of renal failure. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.33, p.69-76, 1997.

RODAN, I., SUNDAHL, E., CARNEY, H, et al. American Animal Hospital Association. AAHP and ISFM feline-friendly handling guidelines. **J. Feline Med Surg**. v.13, p.364-375, 2011.

SARAIVA, F. H. **O exame ultrassonográfico modo B, Doppler colorido e pulsado na avaliação da doença renal crônica em felinos.** 2010. 126f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo

SAHA, J. K.; XIA, J.; GRONDIM, J. M. et al. Acute Hyperglycemia Induced by Ketamine/Xylazine Anesthesia in Rats: Mechanisms and Implications for Preclinical Models. **Experimental Biology and Medicine**, Indianapolis, v.230, n.1, p.777-784, 2005.

SAVOLA, J.-M.; RUSKOAHO, H.; PUURUNEN, J.; et al. Cardiovascular action of detomidina, a sedative and analgesic imidazole derivative with α agonistic properties. **European Journal of Pharmacology**, v.118, p. 6976, 1985.

SCROLLAVEZZA, P.; TAMBELLA, A.M.; VULLO, C. et al. Evaluation of the muscular relaxant effect of dexmedetomidine or medetomidine in cats. **Veterinary Research Communications**, v. 33, p. 213-215, 2009.

SELMİ, A.L.; MENDES, G.M.; LINS, B.T. et al. Comparison of xylazine and medetomidine as premedicants for cats being anaesthetised with propofol sevoflurane. **Veterinary Record**, v.157, p.139-143, 2002.

SELMİ, A. L., MENDES, G. M., LINS, B. T. et al. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidinebutorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 222, p.37–41, 2003.

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

SLINGSBY, L.S., LANE, E. C., MEARS, E. R. et al. Postoperative pain after ovariohysterectomy in the cat: a comparison of two anaesthetic regimens. **Vet Rec**, v.143, p.589–590, 1998.

SPINOZA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 897 p. 2006.

SYME, H. M. et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.20, n.3, p 528-535, 2006.

TIPISCA V, MURINO C, CORTESE L, et al. Resistive index for kidney evaluation in normal and diseased cats. **Journal Feline Medicine Surgery** 18: 471–475, 2015.

TRHALL, M. A.; BAKER, D. C., CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 592p.

VAHA-VAHE, A. T. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. **Journal Small Animal Practice**. N.31, p. 193 – 197, 1990.

VANIO, O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. **Acta Veterinary Scand**, v. 85, p 85 – 88, 1989.

WETZEL, R.W.; RAMASAY, E.C. Comparison of four regimens for intraoral administration of medication to induce sedation in cats prior to euthanasia. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v. 15(2), p. 243-245, 1998.

YAMASE. S.et al. Multivariate Analysis of Risk Factors for Ventricular Premature Contraction in Dogs After Immobilization with Medetomidine. **Journal of the Japan Veterinary**. V. 66, 2013.

ZEILER, G. E. et al. Anaesthetic, analgesic and cardiorespiratory effects of intramuscular medetomidine – ketamine combination alone or with morphine or tramadol for orchietomy in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. V. 41, p. 411 – 420, 2014.