

AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA DO CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA EM CÃES PRÉ-TRATADOS OU NÃO PELA ATROPINA E TRATADOS OU NÃO PELA QUETAMINA

(PARAMETRIC EVALUATION OF DEXMEDETOMIDINE IN DOGS PREMEDICATED OR NOT WITH ATROPINE AND TREATED OR NOT WITH KETAMINE)

(EVALUACIÓN PARAMÉTRICA DEL CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA EN PERROS PRETRATADOS O NO CON ATROPINA Y TRATADOS O NO CON CETAMINA)

E. HATSCHBACH¹, F. MASSONE², J. N. BECHARA³, J. C. C. BALIEIRO⁴, R. H. BARREIRO⁵

RESUMO

A dexmedetomidina é um agonista alfa-dois muito empregada no homem, para a contenção farmacológica sendo isenta de efeitos colaterais. Visou-se empregar, no primeiro grupo (GI) a dexmedetomidina a 3µg/kg na indução (IV) e 3µg/kg diluídos em 20 mL de água destilada infundida em uma hora através de bomba de seringa (método fracionado). No segundo grupo (GII), aplicou-se a mesma dose, só que os animais foram pré-tratados com atropina a 0,04 mg/kg (SC), 15 minutos antes. No terceiro grupo (GIII) os animais receberam o mesmo tratamento de GII, só que receberam nas mesmas infusões, quetamina na dose de 2 mg/kg (IV). Em cada grupo, foram avaliados 10 animais, machos ou fêmeas com pesos de 10 a 15 quilos. Objetivou-se, ainda, observar, além da contenção farmacológica, possíveis efeitos parassimpatomiméticos ou sinergismos positivos ou negativos. Foram avaliados os períodos de latência, prostração e recuperação, além dos parâmetros respiratórios e oxicapnométricos. Foi empregada a análise de perfil segundo Morrison et al. (1967), que permite observar alterações entre momentos no mesmo grupo e diferenças entre grupos. Os resultados obtidos permitiram observar em GI uma bradiarritmia na dose proposta, não observada em GII, onde se empregou a atropina. Já em GIII, a dexmedetomidina não foi suficiente para antagonizar o efeito cataleptóide (contraturas) da quetamina. Conclui-se que a dexmedetomidina na dose de 3µg/kg com pré-tratamento de atropina é suficiente para se efetuar uma boa contenção farmacológica em cães: e que a dexmedetomidina como miorreaxante de ação central não antagoniza as contraturas causadas pela quetamina nas doses propostas

PALAVRAS-CHAVE: Cão. Dexmedetomidina. Quetamina. Atropina.

SUMMARY

Dexmedetomidine is an alpha₂ agonist drug widely used in men for pharmacologic side effect-free restraint. In this study, the first group (GI) was given intravenous dexmedetomidine (3 µg/kg) during the induction and 3 µg/kg diluted in distilled water to a volume of 20 mL over one hour using a syringe pump (fraction method). In the second group (GII), the same dose was used, but atropine (0.04mg/kg) was given subcutaneously 15 minutes before. The third group (GIII) received the same treatment of GII, but included ketamine (2mg/kg) in the same infusion. Each group included 10 healthy dogs, males or females, with body weight between 10 and 15 kg. We recorded not only the pharmacologic restraint, but

¹ Médico Veterinário – Mestrando da FMVZ da Unesp de Botucatu/SP – Rua Rubens Trefiglio nº426 Bairro Pq. São Quirino, Cep 13088-370, Campinas/SP. E-mail: eduardohvet@hotmail.com

² Médico Veterinário - Professor Titular Voluntário da FMVZ da Unesp de Botucatu/SP. E-mail: btflama@uol.com.br

³ Médica Veterinária - Docente da FMV da FIFEOB – São João da Boa Vista/SP.

⁴ Zootecnista - Docente da FMV da FIFEOB – São João da Boa Vista/SP.

⁵ Médico Veterinário - Autônomo.

also the possible parasympathetic effects or either negative or positive synergism. We evaluated the latent, prostration and recovery periods, as well as the respiratory, oximetric and capnometric parameters. A profile analysis was performed in accordance with Morrison et al. (1967). Results showed bradiarrhythmia in GI, whereas the animals pretreated with atropine (GII) did not experience such effect. In GIII, dexmedetomidine was not enough to antagonize the cataleptic effects of ketamine. We concluded that dogs are well-restrained with dexmedetomidine at the dose of 3 µg/kg and pretreatment of atropine. However, dexmedetomidine as a central-acting myorelaxant drug does not antagonize the undesired effects of ketamine.

KEY WORDS: Dog. Dexmedetomidine. Ketamine. Atropine.

RESUMEN

La dexmedetomidina es una agonista alfa-2 muy utilizado en el hombre para la contención farmacológica sin efectos colaterales. Se buscó utilizar, en el primer grupo (GI), la dexmedetomidina a la dosis de 3µg/kg en la inducción (IV) y 3µg/kg diluidos en 20 ml de agua destilada infundida en una hora, por medio de una bomba de jeringa (método fraccionado). En el segundo grupo (GII) se aplicó la misma dosis, pero los animales fueron pretratados con atropina a la dosis de 0,04 mg/kg (SC), 15 minutos antes. En el tercer grupo (GIII) los animales recibieron el mismo tratamiento del GII, pero en la misma infusión también recibieron cetamina a la dosis de 2 mg/kg (IV). En cada grupo fueron evaluados 10 animales, machos o hembras, con peso entre 10 y 15 kg. Además de la contención farmacológica también se buscó observar los posibles efectos parasimpaticomiméticos o sinergismos positivos o negativos. Fueron evaluados los periodos de latencia, postración y recuperación, además de los parámetros respiratorios y oxicapnográficos. Fue empleado el Análisis de Perfil, segundo Morrison et al. (1967), que permite observar alteraciones entre momentos en el mismo grupo y diferencias entre grupos. Los resultados obtenidos permitieron observar bradiarritmia con la dosis propuesta en el GI, que no fue observada en GII en el que se utilizó atropina. En GIII la dexmedetomidina no fue suficiente para antagonizar el efecto cataleptoide (contracturas) de la cetamina. Se concluyo que la dexmedetomidina, en la dosis de 3µg/kg, con pretratamiento de atropina es suficiente para efectuar buena contención farmacológica en perros, y que la dexmedetomidina, como miorelajante de acción central, no antagoniza las contracturas causadas por la cetamina en las dosis propuestas.

PALABRAS CLAVE: Perro. Dexmedetomidina. Cetamina. Atropina.

INTRODUÇÃO

Condutas de prática clínica ajudam a estabelecer a preferência por uma sedação que acalme, relaxe e confira a capacidade de despertar o paciente, características essas que devem facilitar a obtenção de um melhor controle da agitação, da ansiedade e da dor, especialmente em pacientes que foram submetidos à cirurgia e os que necessitam da tranqüilidade e alívio da dor.

Em Anestesiologia Veterinária, nota-se hoje que surgem novos trabalhos explorando mais a dexmedetomidina visando-se apenas aos efeitos anestésicos. Diante do interesse de se estudar uma contensão farmacológica adequada sem riscos para o paciente é em que se baseou esta pesquisa. Visou-se ainda: avaliar a dexmedetomidina em infusão intravenosa (bomba de seringa) em cães pré-tratados ou não com atropina em administração pela via intravenosa, analisar alterações cardiorrespiratórias e oxicapnométricas, observar a resposta aos estímulos nociceptivos térmicos e pressóricos, observar os períodos de: latência, hábil de contensão e de recuperação, observar a qualidade de recuperação além de qualquer efeito colateral.

O cloridrato de dexmedetomidina é uma solução estéril, apirogênica, disponível para infusão intravenosa após diluição, conhecido por ser o cloridrato de dexmedetomidina um monoclórato de (+)-4-(5)- [1-(2,3-dimetilfenil) etil]- 1H -imidazol, com peso molecular de 236,7. Seu princípio ativo é dexmedetomidina, isômero farmacologicamente ativo da medetomidina, altamente lipofílica, que demonstrou alta seletividade pelos receptores α_2 - adrenérgicos, mais do que a clonidina (ANGELINI et al., 2000), que quando estimulados, inibem a liberação de noradrenalina e a atividade simpática, diminuindo a pressão arterial e a frequência cardíaca promovendo sedação, ansiólise e analgesia. A atividade pré-sináptica dos receptores α_2 -adrenérgicos das terminações nervosas simpáticas impede a liberação da noradrenalina. A ativação pós-sináptica dos receptores α_2 -adrenérgicos do SNC inibe a atividade simpática e diminui a pressão arterial e a frequência cardíaca, causando também a ansiólise. Além disso, obtém-se analgesia pela ligação de agonistas a receptores α_2 -adrenérgicos na medula espinhal (MANTZ, 2000).

Após a infusão, a dexmedetomidina apresenta uma fase rápida de distribuição com meia vida de

aproximadamente 6 minutos, com ligação às proteínas plasmáticas de 93,7% e sem o comprometimento renal. Já o comprometimento hepático pode apresentar alterações nessa taxa, resultando em valores menores de depuração. A dexmedetomidina sofre uma ampla biotransformação no fígado e é excretada pela urina (95%) e nas fezes (4%) e seu período de latência é de aproximadamente 10 minutos após infusão, e o período hábil anestésico dura em torno de 4 horas (ANGELINI et al, 2000).

Morrison et al., (2000) estudaram a dexmedetomidina na espécie humana, visando à identificação da relação dose-resposta para sedação, além de avaliar e comparar os efeitos de doses únicas e de infusões prolongadas, obtendo os níveis mais uniformes de sedação de 0,6ng/mL e 1,25ng/mL.

Knape et al., (2000) utilizaram a dexmedetomidina na espécie humana, com objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e a possibilidade de titulação em pacientes sob ventilação mecânica, que necessitavam de sedação em terapia intensiva. Concluíram os autores que pacientes tratados com dexmedetomidina não necessitavam de sedação adicional, e nem outro analgésico, pois a dexmedetomidina foi segura e bem tolerada, provocando alterações hemodinâmicas estáveis e previsíveis e não causando depressão respiratória após ventilação mecânica.

Kuusela et al. (2000) também estudaram os efeitos clínicos e farmacocinéticos da medetomidina e seus enantiômeros (dexmedetomidina e levomedetomidina) em cães, observando que o efeito analgésico da dexmedetomidina (20 µg/kg I.V.) durou mais que o efeito da dose correspondente de medetomidina, sugerindo grande potência da dexmedetomidina em cães.

Segundo Kuusela et al., em 2001, o estudo em cães, comparando os efeitos sedativos, analgésicos e cardiovasculares com apenas levomedetomidina (GI) e com levomedetomidina associada à dexmedetomidina (GII), verificou que, em GI não houve nenhuma mudança comportamental, contudo, em GII houve a bradicardia e redução dos efeitos sedativos e analgésicos, sugerindo que a administração de apenas dexmedetomidina pode ter algum benefício cardiovascular sobre a administração de medetomidina, (a qual contém ambas, a dexmedetomidina e levomedetomidina).

Kastner et al., em 2001, efetuando comparações entre a medetomidina e a dexmedetomidina como medicação pré-anestésica em anestésias voláteis pelo isofluorano para cirurgias ortopédicas em ovelhas, concluíram que a dexmedetomidina na dose de 5 µg/kg e a medetomidina na dose de 10 µg/kg têm o mesmo efeito na exigência de isofluorano, ao se observar os parâmetros cardiovasculares, indicando existir uma relação de equipotência com presença, porém, de moderada a severa hipoxemia nesta espécie.

Aantaa et al, (1997), definiram a interação da

infusão intravenosa de dexmedetomidina e a concentração alveolar mínima (CAM) de isofluorano como uma potencialização anestésica em homens, demonstrando que a CAM diminuiu 47% com altas doses de dexmedetomidina.

Selmi et al. (2002), estudaram a dexmedetomidina, romifidina ou a xilazina em associação à quetamina em gatos, mostrando que com a dexmedetomidina houve um aumento do período hábil anestésico com uma redução no período de recuperação, observando ainda maior qualidade anestésica nesse grupo. Comparada à xilazina e romifidina, a administração de dexmedetomidina apresentou maiores vantagens em gatos.

Figueiredo et al., em 2002, em um estudo comparativo sobre os efeitos cardiovasculares da xilazina (0,5 mg/kg) e dexmedetomidina em gatos anestesiados com tiletamina-zolazepam (7 mg/kg), demonstraram que a dexmedetomidina, na dose de 10 µg/kg, possuía efeitos anestésicos semelhantes à xilazina, causando bradicardia e bradipnéia. Mesmo assim, as associações tiletamina-zolazepam-xilazina e tiletamina-zolazepam-dexmedetomidina mostraram-se seguras com a aplicação clínica.

Mendes et al. (2002) compararam os efeitos sedativos e cardiovasculares da administração intramuscular de dexmedetomidina (10 µg/kg) e de dexmedetomidina (10 µg/kg) associada ao butorfanol (0,2 mg/kg) ou quetamina (10 mg/kg) em gatos, e concluíram que a adição de quetamina ou butorfanol à dexmedetomidina resulta em melhor qualidade sedativa sem aumento dos efeitos deletérios cardiovasculares.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 30 cães, machos ou fêmeas, com pesos e idades variáveis, evitando-se fêmeas prenhes ou em cio. Os animais provenientes do Canil Central da Faculdade de Medicina Veterinária da Fundação de Ensino Octávio Bastos, em S. João da Boa Vista, S.Paulo, foram alocados em três grupos (GI, GII e GIII) com dez animais cada (n=10), com dieta alimentar de 12 horas e hídrica de 6 horas.

Os animais de GI receberam a dexmedetomidina na dose de 3µg/kg pela via intravenosa, em dose única durante 2 minutos e, posteriormente, a dexmedetomidina como dose de manutenção de 3µg/kg por infusão contínua através de bomba de seringa perfazendo uma hora de prostração. Os animais de GII receberam o mesmo tratamento de GI, recebendo, entretanto, o pré-tratamento de atropina, na dose de 0,04 mg/kg pela via subcutânea na região costal direita, 15 minutos antes. Os animais de GIII receberam o mesmo tratamento de GII só que receberam a quetamina na dose de 2mg/kg, administrada simultaneamente e na mesma seringa da dexmedetomidina nas doses de indução e manutenção por infusão contínua

através da bomba de seringa.

Os momentos mensurados foram: M0, sem aplicação de nenhum fármaco. M1, logo após indução e começo da manutenção. M2, decorridos 10 minutos de M1 e assim por diante até M7, decorridos 60 minutos de M1.

Em todos os momentos foram mensurados os seguintes parâmetros: temperatura retal, por meio de um termômetro clínico, com dois minutos de mensuração. Temperatura gengival obtida, por um termômetro a laser, com leitura em 3 segundos, próximo à mucosa gengival. Frequência respiratória, por sensor de capnometria próximo da narina do animal, utilizando-se um adaptador em forma de cone, evitando-se perda dos gases expirados e inspirados. Frequência cardíaca, mensurada por sensor de oximetria e pulso cardíaco. Oxicapnometria, mensurada por sensor de pulso e oximetria e por sensor de capnometria obtidas no monitor multiparamétrico. Pressoalgimetria, mensurada na membrana interdigital, por pressoalgímetro, valores obtidos em kgf/cm².

O reflexo palpebral foi realizado pelo toque leve nos cílios na comissura nasal, e o reflexo laringotraqueal foi avaliado pela tentativa de entubação traqueal com sondas endotraqueais.

Foram ainda avaliados: período de latência, desde aplicação dos fármacos até a prostração, período hábil anestésico avaliado pelo início da sensibilidade e período de recuperação avaliado pela tentativa de tônus postural e reflexo de endireitamento.

A avaliação estatística foi efetuada, pela Análise de Perfil (MORRISON, 1967 e CURI, 1980) para interpretação dos possíveis efeitos que levariam às alterações nas médias de cada variável estudada nos diversos momentos, incluindo os testes das hipóteses de interação entre os grupos e momentos, efeitos de grupos, efeitos de momentos, efeito de grupo em cada momento e efeito de momento dentro de cada grupo.

RESULTADOS

Entre todos os parâmetros estudados muitos se mantiveram estáveis como a temperatura retal, temperatura gengival, período expiratório, período inspiratório, saturação de oxigênio, termoalgimetria, fato que motivou a expor apenas de forma gráfica os parâmetros que obtiveram diferenças significativas entre momentos dentro do próprio grupo ou diferenças entre grupos (frequência cardíaca, onde em GI ocorreu uma acentuada bradicardia na dose proposta, fato não observado em GII e GIII pelo pré-tratamento com atropina).

A frequência respiratória apresentou unicamente uma variação significativa entre os grupos, sendo o grupo III semelhante ao grupo I e maior que o grupo II.

A pressoalgimetria no decorrer dos momentos

obteve variações significativas no grupo I, em que todos os momentos são semelhantes, com exceção do M0, que é menor, no grupo III, com aumento semelhante do momento 1 e 4, sendo maiores que os momentos 5 e 7, que por sua vez são maiores que o momento 0. A relação entre grupos foi significativa, sendo as do grupo III semelhantes ao grupo II, mas maiores que a do grupo I.

O volume corrente inspirado obteve declínio significativo no grupo II, onde os momentos 0 e 7 se assemelham em relação aos demais momentos e no grupo III onde o momento 0 é maior que os momentos 1, 2, 3 e 4, que ainda são maiores que os momentos 5, 6 e 7. A variação entre os grupos também foi significativa, sendo o grupo II maior que o grupo III, que se assemelha com o grupo I.

O volume minuto obteve apenas variação significativa no grupo II, no momento 0, sendo maior que os demais momentos e entre os grupos mostrou que o grupo III é maior que os grupos I e II.

O espaço morto da via aérea, no grupo I, obteve um declínio significativo, sendo o momento 0 maior que os demais momentos, o grupo III obteve um aumento significativo, mas com os momentos iniciais semelhantes aos momentos finais. A relação entre seus grupos foi bastante significativos com o grupo III semelhante ao grupo II, mas maiores que o grupo I.

A $ETCO_2$ foi significativa no grupo III, onde obteve um declínio inicial, tornando o momento 1 menor que os demais momentos. Entre grupos a variação também se tornou significativa, onde os grupos II e III são semelhantes e maiores que o grupo I.

A frequência cardíaca apresentou variações bastante significativas no decorrer dos momentos, obtendo o grupo I um declínio, com variação significativa em M0, sendo este, maior que os outros momentos. Os grupos II e III obtiveram um aumento com posterior declínio, tendo variações significativas nos momentos 1, 2, 3 e 4, maiores que os restantes. Houve uma variação significativa entre os grupos, sendo no grupo III maior que o grupo II que, por sua vez, foi maior que o grupo I estatisticamente.

Os reflexos protetores (interdital, laringotraqueal e oculopalpebrais) mantiveram-se presentes em GI e GII e reduzidos em GIII, fato este também comprovado pela presso e termo-algimetria. Quanto ao período hábil de contenção farmacológica, foi maior em GI, com menor e melhor qualidade GIII, havendo neste último grupo, ligeiros movimentos cataleptóides decorridos dos 30 a 60 minutos da infusão da dexmedetomidina associada à quetamina. O período de latência apresentou uma variação significativa entre os grupos, com o grupo III semelhante ao grupo I, mas maior que o grupo II. O período de recuperação também teve uma variação significativa, mas com o grupo III maior que o grupo II que, por sua vez, foi semelhante ao grupo I.

DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos, observou-se que a discreta hipotermia não estava fora dos parâmetros fisiológicos normais. Isto deveu-se à diminuição do metabolismo causado seguramente pelo agonista alfa dois. Já a temperatura gengival (termômetro a laser), não acompanhou os resultados obtidos pela temperatura retal, ficando aquém, justificado pelo fato de mensuração ser efetuada na boca (gengiva) por onde o animal respira causando uma discreta redução da temperatura.

Quanto à frequência respiratória, não houve uma depressão respiratória em GI e GIII, seguindo os efeitos característicos relatados a respeito dos agonistas alfa dois conforme Angelini et al., em 2000 e da quetamina (MASSONE, 2003). Essas características sofreram alterações quando em doses altas (10 µg/kg e 20 µg/kg), como relata Kuusela et al., em (2000), e não observada neste trabalho, pois a dose foi bem menor, não se observando depressão respiratória. Já no grupo II, houve um declínio evidente, fato interessante, uma vez que Vital (2002) relata que a atropina em doses terapêuticas aumenta tanto a frequência quanto a amplitude respiratórias.

Pequenas variações ocorridas no volume corrente sugerem que a dexmedetomidina isoladamente não altera a quantidade de ar inspirado em um ciclo respiratório, fato também observado por Mantz (2000), apesar de Angelini et al. (2000) relatarem uma diminuição no volume com altas doses de agonista alfa dois.

Quanto ao volume-minuto, não se notaram alterações discrepantes, uma vez que não há alterações no volume corrente e na frequência respiratória, reforçando as afirmações de Knape et al. (2000), os quais citam que a dexmedetomidina promove um equilíbrio entre essas duas variáveis.

As variações do espaço morto da via aérea que tiveram um discreto aumento nos grupos II e III são

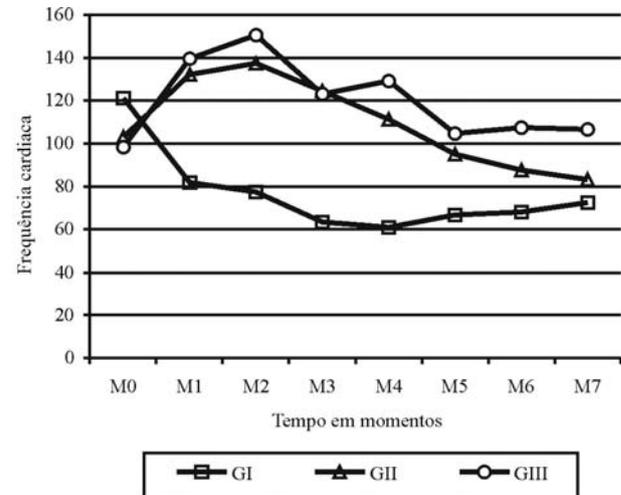


Figura 1 – Variação dos valores individuais da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bat/min) de cães tratados com dexmedetomidina (GI), atropina + dexmedetomidina (GII) e atropina + dexmedetomidina + quetamina (GIII)

Tabela 1 - Variação dos valores médios expressos em média (X) e desvio padrão(s) em animais (n=10) tratados com dexmedetomidina isoladamente. (Grupo I), em diferentes momentos.

Variáveis	Momentos							
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
f	22 (±11)	23 (±17)	26 (±31)	21 (±20)	26 (±29)	30 (±41)	25 (±24)	15 (±9)
V _T	148 (±91)	120 (±59)	118 (±71)	109 (±67)	131 (±65)	123 (±83)	136 (±73)	126 (±56)
V _M	2,8 (±2)	2,2 (±1)	2,2 (±2)	1,9 (±2)	1,8 (±1)	2,2 (±2)	2,2 (±2)	1,6 (±2)
V _D	85 (±18)	81 (±34)	69 (±40)	69 (±15)	58 (±28)	69 (±22)	72 (±18)	59 (±16)
Período insp	1,0 (±0)	1,3 (±0)	1,0 (±0)	1,2 (±1)	1,2 (±0)	1,1 (±1)	1,2 (±0)	1,2 (±0)
Período exp.	2,2 (±2)	2,4 (±1)	2,5 (±2)	2,7 (±1)	2,6 (±2)	2,6 (±2)	2,3 (±2)	2,9 (±1)
ETCO ₂	37 (±3)	34 (±3)	32 (±4)	33 (±4)	35 (±2)	35 (±3)	35 (±2)	35 (±2)
SatO ₂	95 (±2)	94 (±3)	95 (±2)	94 (±2)	95 (±2)	94 (±3)	95 (±2)	95 (±3)
FC	121 (±38)	82 (±40)	77 (±37)	63 (±33)	60 (±35)	67 (±35)	68 (±30)	72 (±34)
T°C retal	38,9 (±0)	39 (±0)	38,9 (±0)	38,7 (±0)	38,5 (±1)	38,3 (±1)	38,3 (±1)	37,8 (±2)
T°C gengival	36,7 (±1)	37 (±1)	37 (±1)	37,3 (±1)	37,2 (±1)	37,3 (±1)	36,8 (±1)	36,7 (±1)
Presso-alg.	1,3 (±1)	2,6 (±2)	2,7 (±2)	2,6 (±2)	2,7 (±2)	2,8 (±2)	2,8 (±2)	2,6 (±2)
Termo-alg.	52,8 (±1)	52,9 (±1)	53,1 (±1)	53 (±1)	53 (±1)	53,1 (±1)	53,1 (±1)	53,1 (±1)

Tabela 2 - Variação dos valores médios expressos em média (X) e desvio padrão (s) em animais (n=10) pré-tratados com atropina e tratados com dexmedetomidina (Grupo II), em diferentes momentos.

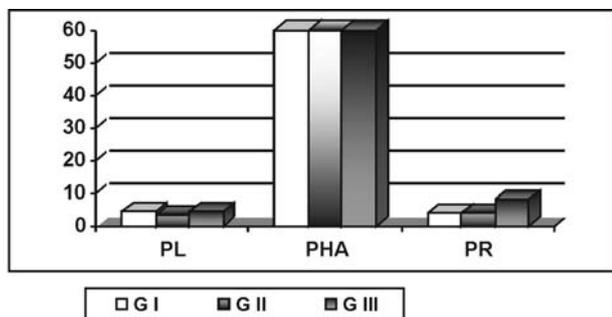
Variáveis	Momentos							
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
f	19 (±8)	19 (±6)	15 (±6)	13 (±4)	13 (±5)	12 (±5)	11 (±4)	12 (±4)
V _T	270(±98)	170 (±100)	141 (±99)	161 (±77)	155 (±75)	164 (±73)	180 (±74)	180(±99)
V _M	4,3 (±2)	3,2 (±2)	2,3 (±2)	2,2 (±1)	2,2 (±1)	2,1 (±1)	2,2 (±1)	2,2 (±1)
V _D	87 (±24)	88 (±46)	87 (±43)	103 (±47)	86 (±39)	89 (±43)	92 (±41)	94 (±41)
Período insp	1,2 (±1)	1,1 (±0)	1,1 (±0)	1,2 (±0)	1,3 (±0)	1,3 (±0)	1,4 (±0)	1,4 (±0)
Período exp.	2,4 (±2)	2,5 (±1)	3 (±1)	3,5 (±1)	4 (±1)	3,8 (±2)	4,3 (±2)	3,6 (±2)
ETCO ₂	37 (±3)	34 (±3)	32 (±4)	33 (±4)	35 (±2)	35 (±3)	35 (±2)	35 (±2)
SatO ₂	95 (±2)	94 (±3)	96 (±2)	94 (±4)	94 (±4)	95 (±3)	96 (±3)	96 (±3)
FC	103(±20)	132 (±43)	137(±30)	125 (±25)	111 (±24)	95 (±21)	88 (±16)	83 (±15)
T°C retal	38,5 (±1)	38,5 (±1)	38,3 (±1)	38,0 (±1)	37,9 (±1)	37,7 (±1)	37,5 (±1)	37,5(±1)
T°C gengival	35,9 (±3)	36,6 (±2)	36,8 (±2)	37 (±2)	36,8 (±1)	36,6 (±1)	36,5 (±1)	36,5(±1)
Presso-alg.	1,2 (±1)	3,2 (±2)	3,5 (±2)	4 (±3)	2,8 (±2)	3,6 (±2)	4,0 (±2)	3,7 (±2)
Termo-alg.	52,7 (±1)	52,8 (±1)	53,3 (±1)	53,6 (±1)	53,3 (±1)	53,2 (±1)	53,1 (±1)	53,1(±1)

Tabela 3 - Variação dos valores médios expressos em média (X) e desvio padrão (s) em animais (n=10) pré-tratados com atropina e tratados com dexmedetomidina juntamente com a quetamina (Grupo III), em diferentes momentos.

Variáveis	Momentos							
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
f	26 (±16)	28 (±16)	20 (±5)	25 (±8)	23 (±6)	29 (±18)	29 (±11)	26 (±10)
V _T	177 (±55)	107 (±47)	119 (±69)	160 (±69)	113 (±63)	157 (±96)	133 (±66)	144 (±73)
V _M	4,1 (±2)	2,8 (±1)	2,8 (±2)	3,6 (±1)	2,6 (±2)	3,7 (±1)	3,1 (±1)	3,7 (±2)
V _D	71 (±25)	78 (±25)	91 (±28)	94 (±23)	102 (±18)	103 (±32)	92 (±28)	88 (±33)
Período insp	1,6 (±1)	1,3 (±0)	1,2 (±0)	1,4 (±1)	1,3 (±1)	1,3 (±1)	1,2 (±1)	1,2 (±1)
Período exp.	1,8 (±1)	1,6 (±1)	1,5 (±1)	1,1 (±0)	1,4 (±1)	1,3 (±1)	1,4 (±1)	1,4 (±0)
ETCO ₂	35 (±4)	31(±5)	32 (±3)	34 (±6)	36 (±4)	35 (±4)	34 (±4)	34 (±5)
SatO ₂	96 (±2)	95 (±3)	94 (±5)	95 (±3)	95 (±4)	94 (±4)	93 (±6)	94 (±3)
FC	98 (±18)	140 (±40)	150 (±23)	123 (±42)	129 (±21)	105 (±15)	107 (±14)	107 (±19)
T°C retal	39,0 (±1)	39,1 (±1)	39 (±1)	38,7 (±0)	38,7 (±1)	38,7 (±1)	38,5 (±1)	38,4 (±1)
T°C gengival	36,7 (±1)	36,8 (±1)	37,1 (±1)	37,3 (±1)	36,4 (±1)	36,5 (±1)	36,8 (±0)	36,8 (±0)
Presso-alg..	1,2 (±1)	2,9 (±2)	3,5 (±3)	4,1 (±2)	4,2 (±2)	3,8 (±3)	3,3 (±2)	3,8 (±3)
Termo-alg.	52,6 (±0)	53,1 (±1)	53,5 (±1)	53,5 (±1)	53,6 (±1)	53,5 (±1)	53,3 (±1)	53,4 (±1)

Tabela 4 - Representação tabular e gráfica das variações de períodos de latência (PL), hábil anestésico (PHA) e de recuperação (PR) em minutos de cães tratados com dexmedetomidina (GI), com atropina + dexmedetomidina (GII) e com atropina + dexmedetomidina + quetamina (GIII), em diferentes momentos.

Período	PL	PHA	PR
G I	4,3(±1,8)	60	3,7(±2,2)
G II	3,3(±0,9)	60	3,8(±3,5)
G III	4,6(±1,1)	60	8,2(±6,9)



Legenda

freqüência respiratória (f) em movimentos por minuto	Volume corrente (V _T) em mL	Volume minuto (V _M) em Litros
Espaço morto da via aérea (V _D) em mL/kg	Período inspiratório, tempo correspondente à porção de inspiração de um ciclo respiratório	Período expiratório, tempo correspondente à porção de expiração de um ciclo respiratório
ETCO ₂ em mmHg; Saturação de O ₂ (SatO ₂) em %;	freqüência cardíaca (FC) em batimentos por minuto	temperatura retal (T ^o C retal) em graus Celsius
Pressoalgiometria em Kgf/cm ² ;	Termoalgiometria em graus Celsius	

explicadas pelo efeito farmacológico característico da atropina. Acredita-se que a dexmedetomidina isoladamente diminui o espaço morto (MASSONE, 2003).

Os períodos inspiratórios e expiratórios não obtiveram variações, comprovando que a dexmedetomidina e as associações usadas não interferem significativamente nesses parâmetros, como relatam também Knape et al., em 2000.

As variações da ETCO₂, com queda na produção de CO₂, foram também relatadas por Sabbe (1994), que observou uma redução na ETCO₂ após a administração de 10µg/kg de dexmedetomidina I.V., mostrando que isso acontece também com o uso de dexmedetomidina em doses mais baixas.

A bradicardia ocorrida em GI, também citada por Kuusela et al. (2001), justifica-se, pelo fato de os animais não terem sido pré-tratados com atropina, o que não ocorreu em GII e GIII (pré-tratados com atropina), onde se obteve uma discreta taquicardia com posterior declínio no decorrer dos momentos, taquicardia esta causada pela ação parassimpaticolítica (MASSONE, 2003).

A variação na pressoalgiometria confirma que a dexmedetomidina causa discreta analgesia (ANSAH, 2000 e KNAPE, 2000), fato este também confirmado pela termoalgiometria.

Quanto às variações entre os grupos do período de latência, nota-se que, associando a dexmedetomidina à quetamina, houve uma prostração mais evidente quando comparada a GII, devido à ação dissociativa do córtex cerebral, prostração esta citada por Morrison et al., em 2000.

O período hábil anestésico, maior em GI, atribui-se à aplicação isolada de dexmedetomidina, provando seu efeito sedativo e ansiolítico característico (MANTZ, 2000). O período de recuperação maior em GIII prova que a quetamina foi responsável pelo período mais longo, uma vez que este fármaco associado com um agonista alfa dois causa um sinergismo, levando a uma recuperação mais tardia. O período de latência maior em GIII leva a crer que a associação da dexmedetomidina com a quetamina causa prostração mais pronunciada quando comparada a GII, prostração esta evidenciada por Morrison et al. (2000). Quanto à persistência dos reflexos protetores estudados, é possível afirmar que tanto com a dexmedetomidina como a quetaminas não são suficientes para abolir tais reflexos (MASSONE, 2003).

Já o reflexo interdigital, maior em GIII, é justificado pelo sinergismo de analgesia causado pela dexmedetomidina associada à quetamina. Confirmado pela analgesia vista na pressoalgiometria e termo-algiometria (ANSAH et al., 2000 e KNAPE et al., 2000).

O reflexo laringotraqueal manteve-se na maioria dos momentos, confirmando a característica dos fármacos utilizados, que não levam à perda de tal reflexo, como relata Knape et al. (2000).

A inibição do tônus postural comprova que a dexmedetomidina e suas associações usadas são capazes de prostrar o animal, deixando-o em decúbito lateral durante sua administração, conforme citações de Morrison et al. (2000) e Knape et al. (2000).

CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos é permitido concluir que, nas doses propostas, a dexmedetomidina isoladamente produz bradicardia e discreta analgesia. Nos grupos pré-tratados com atropina (GII e GIII) não ocorre bradicardia ou efeitos colaterais, apresentando uma analgesia mais evidente comprovada pelo termo e pressoalgiometria. A quetamina quando associada à dexmedetomidina oferece uma analgesia maior, entretanto não é suficiente para neutralizar por completo os efeitos cataleptóides da quetamina, além de promover um aumento no período de latência e no período de recuperação. A dexmedetomidina quando associada à atropina não

apresenta alterações fisiológicas dignas de nota, apresentando uma boa contensão farmacológica com recuperação rápida e de boa qualidade, destituída de efeitos colaterais desde que não tratada com quetamina.

ARTIGO RECEBIDO: Setembro/2003
APROVADO: Fevereiro/2005

REFERÊNCIAS

- ANGELINI, G., KETZLER, J. T., COURSIN, D. B. The effects of alpha₂-adrenoceptor agonists on circulation and respiration. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v.14, n.2, p. 449 – 458, 2000.
- ANSAH, O. B., RAEKALLIO, M., VAINO, O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. **Journal of Veterinary Pharmacology & therapeutics**, v.23, p.1-8, 2000.
- CURI, P. R. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. **Revista Brasileira de Estatística**, v.41, p. 137 – 150, 1980
- FIGUEIREDO, J. P., SELMI, A. L., BARBUDO-SELMI, G. R., LINS, B. T., MENDES, G. M. Estudo comparativo dos efeitos cardiovasculares da xilazina e dexmedetomidina em gatos anestesiados com tiletamina-zolazepam. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.9, n.1, p. 307-309. 2002.
- KASTNER, S. B. R., RECHENBERG, B. V., KELLEN, K. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anesthesia for orthopedic surgery in domestic sheep. **Journal of Veterinary Medicine**, v.48, série A, p.616-621, 2001.
- KNAPE, J. T et al. *Dexmedetomidine sedation with analgesia: a phase II, single center, two-part stud: W97-249. Manuscript of the precedex for publication*, 2000.
- KUUSELA, E., RAEKALLIO, M., ANTTILA, M., FALK, L., MOLSA, S., VAINIOS, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics**, v.23, p.15-20, 2000.
- KUUSELA, E., VAINIO, O., KAISTINEN, A., KOBYLIN, S., KAEKALLIO, M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.62, p.616-621, 2001.
- MANTZ, J. Alpha 2 adrenoceptor agonists: analgesia, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v.14, n.2, p.433-448, 2000.
- MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 326p.
- MENDES, G. M., SELMI, A. L., LINS, B. T., BARBUDO-SELMI, G. R., FIGUEIREDO, J. P., MCNAUS, C. Comparação dos efeitos sedativos e cardiovasculares da dexmedetomidina associada ao butorfanol ou quetamina gatos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.9, n.1, p. 322-324, 2002.
- MORRISON, D. F. **Multivariate statistical methods**. New York: McGraw-Hill Books, 1967. 388p.
- MORRISON, M. A., ETROPSKI, M., BACHAND, R. Dexmedetomidine and sedation: a dose-ranging study. W97-028. **Manuscript of the precedex for publication**, 2000.
- SABBE, M. B., PENNING, J. P., OZAKI, G. T., YAKSH, T. L. Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. **Anesthesiology**, v. 80, n.5. 1994.
- SELMÍ, A. L.; SILVA, C. E. V.; MENDES, G. M.; SELMI, G. R. B.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. P.; MCMANUS, C. Dexmedetomidina, romifidina ou xilazina em associação à quetamina em gatos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.9, n.1, p. 304-306, 2002.
- VITAL, M. A. B. F. Introdução ao sistema autônomo. In: SPINOSA, A. S., GÓRNIAC, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.43-58.