



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL

NAFTÁLI SILVA FERNANDES

**EFEITOS CLÍNICOS E FARMACOCINÉTICA DA DEXMEDETOMIDINA
INTRAMUSCULAR EM GATOS**

MOSSORÓ

2024

NAFTÁLI SILVA FERNANDES

**EFEITOS CLÍNICOS E FARMACOCINÉTICA DA DEXMEDETOMIDINA
INTRAMUSCULAR EM GATOS**

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Animal do Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Mestre em Ciência
Animal.

Linha de Pesquisa: Sanidade Animal

Orientadora: Prof. Dr. Valéria Veras de Paula

MOSSORÓ

2024

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

FF363 Fernandes, Naftáli Silva.
e Efeitos clínicos e farmacocinética da
dexmedetomidina intramuscular em gatos / Naftáli
Silva Fernandes. - 2024.
60 f. : il.

Orientadora: Valéria Veras de Paula.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
--Selecione um Curso ou Programa--, 2024.

1. Sedação. 2. Agonista de receptor adrenérgico
alfa-2 . 3. Parâmetros farmacocinéticos . 4.
Felinos. I. de Paula, Valéria Veras, orient. II.
Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas

da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

NAFTÁLI SILVA FERNANDES

**EFEITOS CLÍNICOS E FARMACOCINÉTICA DA DEXMEDETOMIDINA
INTRAMUSCULAR EM GATOS**

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Animal do Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Mestre em Ciência
Animal.

Linha de Pesquisa: Sanidade Animal

Defendida em: 24 / 07 / 2024.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

VALERIA VERAS DE PAULA

Data: 06/08/2024 17:14:47-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof.^a. Dr.^a. Valéria Veras de Paula - UFERSA
(Orientadora e Presidente)

Documento assinado digitalmente



DENISE TABACCHI FANTONI

Data: 06/08/2024 16:26:14-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof.^a. Dr.^a. Denise Tabacchi Fantoni - USP
(Segundo membro)

Documento assinado digitalmente



GABRIEL ARAUJO DA SILVA

Data: 06/08/2024 17:52:26-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva - UEAP
(Terceiro membro)

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

NAFTÁLI SILVA FERNANDES nasceu no dia 06 de maio de 1992, na cidade de Mossoró-RN. Coursou o ensino médio na Escola Estadual Professor Abel Freire Coelho (em Mossoró), concluindo no ano de 2009. Iniciou o ensino superior em agosto de 2010, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), onde graduou-se em Medicina Veterinária, sendo bolsista de iniciação científica pelo CNPQ e monitor voluntário da disciplina de Anestesiologia Veterinária, concluindo em janeiro de 2016. Ingressou, em março de 2016, no Programa de Pós-Graduação Lato Sensu de Residência em Medicina Veterinária, área de concentração em Anestesiologia Veterinária, do Hospital Veterinário Jerônimo Dix-Huit Rosado Maia da UFERSA, concluindo em fevereiro de 2018. Ingressou, em janeiro de 2023, no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da UFERSA. No decorrer do curso de mestrado, o bolsista CAPES, realizou estágio em docência na disciplina de Anestesiologia Veterinária, da turma de graduação em Medicina Veterinária. Em adição, participou das atividades envolvendo projetos de pesquisas de iniciação científica, mestrado e doutorado coordenadas pela Prof. Dr. Valéria Veras de Paula.

*À minha amada mãe, Antônia Ires da silva,
por sempre fazer o impossível para que eu
ultrapassasse as barreiras por meio da
educação. Cada conquista alcançada até
aqui, é fruto do seu esforço e trabalho
árido. A você dedico mais esta
conquista...*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder saúde, força e perseverança para concluir esta dissertação, apesar das adversidades enfrentadas até aqui.

Aos meus familiares, em especial minha mãe Antônia Ires, meu pai Nicodemus Fernandes, minha avó Josefa, a minha irmã Ingridy Fernandes e seu esposo Kelvin Rodrigues, meu irmão Nicodemus Filho, meus avós, tios e tias, primos e primas, pelo amor incondicional, pelo apoio emocional e por sempre acreditarem em mim. Vocês são a base de tudo o que conquistei.

Ao meu amor e parceiro de vida Douglas Luiz, pelo amor, carinho, companheirismo, apoio e compreensão no processo dessa conquista tão importante em minha vida. As dificuldades e temores enfrentados neste período, foram mais facilmente suportadas pelo fato de ter você ao meu lado.

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Valéria Veras de Paula, não só pela sua orientação, mas por ser esse exemplo de profissional do qual eu tenho muito orgulho em ter como inspiração. A sua influência e seus ensinamentos transformaram minha vida e norteiam meus passos nessa especialidade que tanto amo.

Ao Dr. Gabriel Araújo da Silva, por sua imensa colaboração, apoio técnico e por sempre estar disposto a compartilhar seu conhecimento e experiência. Obrigado por tornar tão leve e prazerosa o estudo da farmacocinética.

Agradeço à banca examinadora Prof^ª. Dr^ª. Denise Tabacchi Fantoni, Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva e Prof^ª. Dra. Talyta Lins Nunes por aceitarem o convite na contribuição desta pesquisa, compartilhando a vasta experiência e aumentando a qualidade deste trabalho. É uma honra tê-los em minha banca.

Agradeço à equipe que compõe o laboratório de anestesiologia: Kathryn Nóbrega, Andressa Mouta, Yanna Passos, Arthur Pereira, Caio Almeida e Thaína Paiva pela contribuição na execução da pesquisa. O apoio e ajuda de vocês foi imprescindível.

À minha amiga e fiel escudeira Yanna Passos, por todo apoio, não só na condução deste trabalho, mas pelo apoio na vida. É impossível mensurar o tamanho do sentimento de gratidão que tenho por nossa amizade. Mais uma vez, meu muito obrigado.

A minha amiga e contemporânea de residência Kalyne Oliveira, pelo apoio e suporte na realização das castrações dos animais desta pesquisa. Partilhar novamente o centro cirúrgico com você foi uma volta aos tempos de residência.

Aos meus amigos, em especial Ana Caroline Maia, João Eugênio, Simone Rodrigues e Pedro Torres, pela amizade, força e incentivo na conclusão desta etapa tão importante em minha vida.

Aos profissionais do Hospital Veterinário da UFERSA, em especial os residentes João Germano e Milena e todos que compõe o laboratório de patologia clínica, pela assistência técnica e realização dos exames laboratoriais dos animais destas pesquisas.

Aos gatinhos e seus tutores pela contribuição inestimável a realização deste trabalho. Que o conhecimento gerado partir deste estudo, sirvam a promoção de conforto e bem-estar ao atendimento de pacientes futuros.

À CAPES pelo apoio financeiro, possibilitando minha permanência no programa e a cada um que contribuiu direta ou indiretamente desta conquista.

*"Todas as substâncias são venenos; não existe
uma que não seja veneno. A dose certa
diferencia um veneno de um remédio".*

(Paracelsus)

RESUMO

Este estudo investigou o perfil farmacocinético e a resposta farmacodinâmica à dexmedetomidina administrada por via intramuscular (IM) na dose de 10 µg/kg em gatos saudáveis. Nove gatos adultos foram avaliados antes e depois da administração do medicamento, com coletas seriadas de amostras de plasma. A dexmedetomidina induziu sedação profunda, com início rápido de ação e duração de uma hora, atingindo o pico entre 20 e 30 minutos após a administração. A meia-vida ($T_{1/2}$) foi de $70,2 \pm 48$ minutos, com concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) de $2,2 \pm 1,9$ ng/mL e tempo para atingir a concentração máxima ($T_{\text{máx}}$) de $26,4 \pm 19,8$ minutos. A área sob a curva (AUC) foi de $167,1 \pm 149,1$ ng/mL*minuto, com um volume de distribuição (V_d) de $2159,9 \pm 3237,8$ mL/kg e depuração (Cl) de $25,8 \pm 33,0$ mL/min/kg. Houve uma redução na frequência cardíaca (FC) e na frequência respiratória (FR) em relação ao valor basal, com uma leve diminuição na pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) na primeira hora. A glicose sanguínea aumentou após 60 minutos. A dexmedetomidina demonstrou ser eficaz e segura, com rápida absorção, metabolização e eliminação, promovendo boa sedação com efeitos adversos mínimos após administração IM em gatos saudáveis.

Palavras-chave: Sedação, agonista do receptor adrenérgico alfa-2, parâmetros farmacocinéticos, felino.

ABSTRACT

This study investigated the pharmacokinetic profile and pharmacodynamic response to dexmedetomidine administered intramuscularly (IM) at a dose of 10 µg/kg in healthy cats. Nine adult cats were evaluated before and after administration of the drug, with serial collections of plasma samples. Dexmedetomidine induced deep sedation, with a rapid onset of action and a duration of one hour, reaching a peak between 20 and 30 minutes after administration. The half-life ($T_{1/2}$) was 70.2 ± 48 minutes, with a maximum concentration ($C_{\text{máx}}$) of 2.2 ± 1.9 ng/mL and time to reach maximum concentration ($T_{\text{máx}}$) of 26.4 ± 19.8 minutes. Area under the curve (AUC) was 167.1 ± 149.1 ng/mL*minute, with a volume of distribution (V_d) of 2159.9 ± 3237.8 mL/kg and clearance (Cl) of 25.8 ± 33.0 mL/min/kg. There was a reduction in heart rate (HR) and respiratory rate (RR) in relation to the baseline, with a slight decrease in systolic (SBP), diastolic (DBP), and mean (MAP) blood pressure in the first hour. Blood glucose increased after 60 minutes. Dexmedetomidine proved to be effective and safe, with rapid absorption, metabolism, and elimination, promoting good sedation with minimal adverse effects after IM administration in healthy cats.

Key-words: Sedation, alpha-2-adrenergic receptor agonist, pharmacokinetic parameters, feline.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Metabolismo hepático da dexmedetomidina.....	25
Figura 2		Indução anestésica de um felino em caixa de acrílico.....	28
Figura 3	–	Esquema ilustrativo das etapas de administração do tratamento, coleta e armazenamento de amostras, procedimentos de extração e condições cromatográficas.....	29
Figura 4	–	Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS/MS)	32

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Os perfis de concentração plasmática de dexmedetomidina ao longo de 8 horas após a administração IM de 10 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina.....
- Gráfico 2 – Escores de sedação obtidos até 480 minutos após administração intramuscular de 10 $\mu\text{g/kg}$ (IM) de dexmedetomidina em nove gatos saudáveis.....36
- Gráfico 3 – Modelo PK/PD para correlação entre concentração plasmática e pontuação multiparamétrica de sedação felina (FMSS) de 9 gatos saudáveis após administração IM de 10 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina.....
- Gráfico 4 – Relação entre concentrações plasmáticas e escores de sedação durante um período de 480 minutos após administração intramuscular de 10 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina em nove gatos saudáveis.....38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina usando um modelo não compartimental de 09 gatos, após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina.....	35
Tabela 2	–	Biodisponibilidade usando um modelo não compartimental de 9 gatos, após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina. Os dados obtidos foram comparados com resultados de estudos anteriores conduzidos por outros autores.....	35
Tabela 3	–	Medianas, erros padrões e valores mínimos e máximos dos escores de sedação (EDS) de 09 gatos saudáveis, após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina.....	37
Tabela 4	–	Médias ± desvio padrão da FC, FR, TR e glicemia de 09 gatos após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina.....	39
Tabela 5	–	Médias ± desvio padrão da pressão arterial (PAS, PAD e PAM) de 09 gatos após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina amino-transferase
AUC	Área sob a curva
AUC _{0-t}	Área sob a curva do tempo 0 até a última medição
AUC _{0-t} / AUC _{inf}	Relação entre AUC _{0-t} e AUC _{inf}
AUC _{inf}	Área sob a curva de 0 até o infinito
bpm	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
cAMP	Monofosfato de adenosina 3,5-cíclico
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Cl	Depuração total
C _{máx}	Concentração máxima
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CO ²	Dióxido de carbono
CYP	Citocromo P450
DEX	Dexmedetomidina
DG1	N ₃ -glucuronídeo dexmedetomidina
DG2	N ₁ -glucuronídeo dexmedetomidina
DP	Desvio padrão
EDS	Escores de Sedação
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EP	Erro padrão
F	Biodisponibilidade
FC	Frequência Cardíaca
FMSS	Feline Multiparametric Sedation Score

FR	Frequência Respiratória
GGT	Gama glutamil-transferase
HPLC-MS/MS	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
LC	<i>Locus coeruleus</i>
mg/dL	Miligrama por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mrn	Movimentos respiratórios por minuto
mL/min/kg	Mililitros por minuto por quilograma
ng/mL	Nanogramas por mililitro
OTM	Oral-transmucosa
PaCO ²	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PaO ²	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PRN	Plug adaptador luer
SC	Subcutânea
SNC	Sistema nervoso central
SpO ²	Saturação parcial de oxigênio
T _½	Meia-vida
T _½	Tempo de meia-vida
T _{máx}	Tempo para atingir a concentração máxima ou tempo de pico
TR	Temperatura Retal
UFERSA	Universidade Federal Rural do Semi-Árido

UGT	Uridina-5'-difosfo-glicuronosiltransferase
Vd	Volume de distribuição
VM	Volume Minuto
λ_z	Constante de eliminação
$\mu\text{g/kg}$	Microgramas por quilograma

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
%	Porcentagem
μ	Mu
α	Alfa
β	Beta
±	Mais ou menos
°C	Celsius
λ	Lambda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1	SEDAÇÃO EM GATOS.....	19
3.2	RECEPTORES ALFA- 2 E FÁRMACOS ALFA-2 AGONISTAS.....	20
3.3	DEXMEDETOMIDINA.....	21
3.4	EFEITOS CLÍNICOS DA DEXMEDETOMIDINA.....	22
3.5	FARMACOCINÉTICA DA DEXMEDETOMIDINA.....	24
4	MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1	ANIMAIS.....	27
4.2	PREPARO DOS PACIENTES.....	27
4.3	ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO E COLHEITA DE AMOSTRAS.....	28
4.4	SEDAÇÃO, PARÂMETROS FISIOLÓGICOS E GLICEMIA.....	29
4.5	FARMACOCINÉTICA.....	31
4.5.1	Procedimento de extração de amostra.....	31
4.5.2	Instrumentação e condições cromatográficas.....	31
4.5.3	Análise farmacocinética.....	32
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
5	RESULTADOS	34
6	DISCUSSÃO.....	40
7	CONCLUSÕES.....	47
	REFERÊNCIAS.....	48
	APÊNDICE A – ESCALA DE AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO.....	56

1 INTRODUÇÃO

A sedação, contenção química e analgesia fazem parte da rotina diária da clínica felina. Em alguns gatos, especialmente aqueles com temperamento agressivo ou mostrando comportamento medroso ou excitado, a sedação é necessária para tornar o paciente cooperativo. A mesma também é usada para facilitar o diagnóstico clínico (por exemplo, punção venosa para hematologia, exames de imagem), bem como parte de protocolos de anestesia balanceada (SIMON; STEAGALL, 2020).

A escolha do protocolo de sedação e analgesia deve ser fundamentada na segurança e nos efeitos dos fármacos de forma individual para cada paciente, correlacionando-se com a experiência do profissional, objetivando-se promover a redução do estresse e dor do animal, além de promover segurança e bem-estar (VOLPATO et al., 2015). No entanto, a escolha de medicamentos e regimes de dosagem pode ser desafiadora, pois não existe um padrão único; onde os protocolos devem ser ajustados e adaptados caso a caso

No período perioperatório, os agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos, como xilazina, medetomidina e dexmedetomidina, são administrados como injeções parenterais intermitentes ou em forma de infusão contínua na prática clínica de cães e gatos. A ligação a receptores alfa-2-adrenérgicos localizados no córtex cerebral, tronco cerebral e medula espinhal resulta em sedação dose-dependente, relaxamento muscular, analgesia espinhal e supraespinhal e redução na concentração alveolar mínima (CAM) de agentes anestésicos inalatórios (SIMON; STEAGALL, 2020).

A dexmedetomidina, um potente e específico alfa-2-adrenérgico, é comercializada em todo o mundo há vários anos como um medicamento sedativo e analgésico para uso veterinário em pequenos animais, causando menor depressão cardiovascular quando comparado com os demais agonistas alfa-2 disponíveis no mercado. Fator esse que fez com que o mesmo se tornasse o sedativo de predileção em relação aos demais fármacos que fazem parte do alfa-2 agonistas (KUUSELA et al., 2000). Entretanto, a depender da dose utilizada, podem levar a hipertensão significativa e bradicardia reflexa, além de hipoventilação, vômito, hipotermia, arritmias (bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo graus), hiperglicemia e cianose, o que pode contraindicar seu uso, a depender da dose e/ou via de administração, em pacientes com comorbidades ou situações específicas que possam ser influenciadas negativamente por tais efeitos adversos. As doses propostas de dexmedetomidina isolada ou associada a outros fármacos para pequenos animais variam de 2 a 50 µg/kg por via intravenosa (IV) ou

intramuscular (IM) (HANNIVOORT; ABSALOM; STRUYS, 2020; KUUSELA et al., 2001; MENDES et al., 2003; ROBERTSON et al., 2018).

Apesar do seu uso rotineiro, estudos que avaliem a farmacodinâmica e a farmacocinética de doses clinicamente utilizadas em clínicas e hospitais veterinários ainda são limitados. De maneira abrangente, as interações dinâmicas entre a absorção, distribuição, metabolismo e a excreção determinam a concentração plasmática e delimitam a capacidade do fármaco de alcançar o seu órgão-alvo numa concentração efetiva (FEDERICO et al., 2017), onde aliado à avaliação dos efeitos clínicos, auxiliará no alcance da posologia ideal e possibilitará a compreensão da ocorrência de variações entre grupos de pacientes. A partir disto, torna-se fundamental a realização de estudos que realizem a avaliação farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomina, em doses e vias de administração usuais.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar o perfil farmacocinético e a resposta farmacodinâmica da dexmedetomidina administrada por via intramuscular (IM) na dose de 10 µg/kg em gatos saudáveis.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar os parâmetros farmacocinéticos referentes aos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de uma dose de 10 µg/kg dexmedetomidina, administrado por via IM em gatos hígidos.

Avaliar os efeitos sedativos utilizando uma escala de sedação validada em gatos.

Avaliar o impacto da utilização do fármaco nos parâmetros fisiológicos.

Avaliar possíveis efeitos adversos do fármaco, correlacionando os momentos de variações dos parâmetros fisiológicos e suas concentrações plasmáticas

3. REVISÃO DE LIERATURA

3.1 SEDAÇÃO EM GATOS

O atendimento do paciente felino pode se tornar um desafio quando o mesmo apresenta comportamento arredo e agressivo. Somado a isso, o estresse provocado pela contenção no exame clínico pode impactar de forma negativa numa correta avaliação, bem como nos resultados de exames complementares. Sendo que muitas das vezes, é necessário o uso de fármacos que possibilitem o manejo amigável desse paciente, tornando o atendimento seguro para o gato e para a equipe envolvida (ROBERTSON et al., 2018).

De acordo Grubb et al. (2020) situações que gerem medo, ansiedade e estresse podem desencadear comportamentos como agressividade, esconder-se, fugir ou ficar parado. Nessas condições, esses animais se beneficiam da utilização de agentes sedativos. No entanto, esses pacientes podem requerer a administração de altas doses desses fármacos, acarretando em depressão cardiorrespiratória, de forma que a escolha de um protocolo de sedação seguro é um ponto crucial para o êxito nestes procedimentos.

Vários são os fármacos que podem ser utilizados na tranquilização e/ou sedação em gatos. Dentre essas drogas, destacam-se a acepromazina, benzodiazepínicos (midazolam e diazepam) e agonistas de receptores alfa-2 (xilazina, medetomidina e dexmedetomidina) (SIMON; STEAGALL, 2020). Porém, a sedação é superior quando agonistas alfa-2 são administrados isoladamente ou em combinação com analgésicos opioides, em comparação com acepromazina ou com um opioide, e também a protocolos utilizando benzodiazepínicos (AUGER et al., 2019; BIERMANN et al., 2012). Esses fármacos são administrados como injeções parenterais intermitentes ou em forma de infusão contínua, resultando em sedação dose-dependente, relaxamento muscular, analgesia e diminuição da concentração alveolar mínima (CAM) (SIMON; STEAGALL, 2020)

3.2 RECEPTOR ALFA-2 E FÁRMACOS ALFA-2-AGONISTAS

Os receptores adrenérgicos foram originalmente diferenciados em receptores α e β com base na ordem de potência de várias catecolaminas naturais e sintéticas. Por alguns anos, acreditava-se que a ativação desses receptores adrenérgicos α ou β produziam efeitos excitatórios em alguns tecidos e efeitos inibidores em outros. Porém, mais tarde foi descoberta uma subclasse dos receptores α que regulam a liberação de neurotransmissores. A partir disso, inferiu-se que esses receptores estariam localizados no sítio pré-sináptico. No entanto, a classificação dos receptores com base apenas na localização anatômica é problemática, pois os receptores α_2 também foram encontrados em locais pós-sinápticos e extra sinápticos (AHLQUIST, 1948; DREW; WHITING, 1979; GERTLER et al., 2001; LANGER, 1974)

Os receptores α_2 pré-sinápticos podem ser de grande importância clínica, porque regulam a liberação de norepinefrina e adenosina trifosfato por meio de um mecanismo de feedback negativo. Esses receptores são encontrados nos sistemas nervosos periférico e central, plaquetas e uma variedade de órgãos, incluindo fígado, pâncreas, rim e olho, onde as respostas fisiológicas desses receptores variam de acordo com sua localização. Os receptores α_2 -adrenérgico medeiam seus efeitos ativando proteínas de ligação reguladoras de nucleotídeos guanina (proteínas G), que são responsáveis pela modulação da atividade celular de duas formas diferentes: por meio da sinalização de um sistema de segundo mensageiro, que bloqueia a adenilato ciclase, diminuindo a formação 3,5-adenosina monofosfato cíclico (cAMP); ou por meio da modulação de canais iônicos, resultando em uma hiperpolarização da membrana neuronal, suprimindo o disparo neuronal e causando um estado de inibição, quando esses receptores são ativados (BIRNBAUMER; ABRAMOWITZ; BROWN, 1990; COTECCHIA et al., 1990; GERTLER et al., 2001).

Agonistas de receptores alfa 2-adrenérgicos têm se expandido desde quando a clonidina foi utilizada pela primeira vez como agente anti-hipertensivo ou como adjuvante no tratamento de enxaquecas na pediatria, devido produzir diminuição na atividade simpática da musculatura lisa vascular. Observou-se também que a mesma era uma medicação pré-anestésica eficiente em adultos, promovendo sedação eficiente, com mínima depressão respiratória, diminuição do requerimento de agentes anestésicos, promovendo estabilidade hemodinâmica, fator esse, que fez crescer o interesse pelo uso pediátrico em unidades de terapia intensiva desses agentes (CARVALHO et al., 2023).

Em Medicina Veterinária, os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos são comumente utilizados como medicação pré-anestésica (MPA), coadjuvantes no tratamento da dor, sedativos, miorelaxantes e analgésicos, sendo utilizados para procedimentos médicos e cirúrgicos, devido suas propriedades simpatolíticas e ansiolíticas (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). Fazem parte deste grupo fármacos como a xilazina, clonidina, romifidina, detomidina, medetomidina e a dexmedetomidina, sendo a primeira um dos fármacos mais utilizado na rotina veterinária. Entretanto, nos últimos anos houve aumento na utilização da dexmedetomidina, devido sua maior seletividade para receptores alfa-2 quando comparados ao alfa-1, conferindo segurança e menor incidência de efeitos adversos (JULIÃO; ABIMUSSI, 2019).

3.3 DEXMEDETOMIDINA

Dexmedetomidina, ou 4-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, com fórmula molecular $C_{13}H_{16}N_2$, é o dextroenantiômero da medetomidina, utilizado como sedativo e analgésico em medicina veterinária. É um agonista altamente seletivo (razão alfa-1: alfa-2 de 1620:1) e potente, usado por seus efeitos ansiolíticos, sedativos e propriedades analgésicas (WEERINK et al., 2017).

A dexmedetomidina é licenciada em muitos países para sedação por administração IM em gatos e demonstrou produzir sedação dose-dependente, analgesia e relaxamento muscular semelhantes aos da medetomidina (BHALLA et al., 2018). Além disso, possui outros efeitos, como: redução do consumo de oxigênio no período trans e pós- anestésico; permite a intubação e extubação de maneira mais rápida; além de potencializar a ação de agentes anestésicos gerais, seja injetáveis ou inalatórios, ou de agentes analgésicos, diminuindo o requerimento dos mesmos (JULIÃO; ABIMUSSI, 2019).

O mecanismo de ação pelo qual a dexmedetomidina atua, está relacionado à estimulação pós-sináptica e pré-sináptica, dos receptores alfa-2-adrenérgicos, distribuídos em diferentes regiões centrais e periféricas do SNC, além de outros tecidos como fígado, rim, pâncreas entre outros (BAGATINI et al., 2002; GERTLER et al., 2001).

Centralmente, a dexmedetomidina ativa os receptores alfa-2 centrais pré e pós-sinápticos no Locus ceruleus (LC), por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa, inibindo a

liberação de noradrenalina na fenda sináptica. Somado a isso, ocorre à ativação de estímulos inibitórios para o mesencéfalo, ponte e hipotálamo, e uma diminuição de estímulos excitatórios do LC para o prosencéfalo e tálamo, prejudicando a comunicação tálamo-cortical, resultando em um estado de depressão e sono. Além disso, o efeito antinociceptivo da dexmedetomidina é mediado pela ativação de redes neuronais inibitórias que fazem sinapses no corno dorsal da medula espinhal (ALSHEMEILI; LOBO, 2023).

Além de efeitos no SNC, a dexmedetomidina pode ter efeitos cardiovasculares significativos, incluindo uma resposta bifásica e dose-dependente na pressão arterial, inicialmente com hipertensão temporária devido à ativação de receptores alfa-2 adrenérgicos pós-sinápticos periféricos, seguida por uma diminuição na pressão arterial e na frequência cardíaca resultante de os receptores alfa-2 α adrenérgicos centrais estimularam a simpatólise e a ativação parassimpática mediada pelo barorreflexo (ALSHEMEILI; LOBO, 2023; PAN et al., 2021).

3.4 EFEITOS CLÍNICOS DA DEXMEDETOMIDINA

A sedação é uma das características mais importantes promovidas pelos alfa-2-agonistas, como a dexmedetomidina. Devido à grande quantidade de receptores alfa-2-, o Locus coeruleus foi caracterizado como a região responsável por esse efeito sedativo. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se dessa área importante, de maneira que, a ativação dos receptores alfa-2 dessa área, culmina com a supressão de sua atividade, o que resulta em importante aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como os que fazem parte das vias de receptores GABA, o que determina depressão do SNC, e consequentemente sedação (BAGATINI et al., 2002).

Em gatos, a dexmedetomidina proporciona sedação satisfatória e redução da necessidade de anestésicos de forma dose-dependente, além de analgesia. Contudo, a duração do efeito analgésico da mesma é de curta duração (HONKAVAARA et al., 2017). Essa analgesia ocorre devido à ativação de redes neuronais inibitórias que fazem sinapses no corno dorsal da medula espinhal, resultando em ação antinociceptiva (ALSHEMEILI; LOBO, 2023).

Os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina incluem vasoconstrição, bradicardia, diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica com alteração da pressão arterial (ROBERTSON et al., 2018). Esses efeitos hemodinâmicos estão correlacionados a sua concentração plasmática, de maneira que altas concentrações resultam em efeitos hipertensivos, e a medida que essa concentração diminui, pode ocorrer hipotensão, caracterizando um efeito bifásico (ALSHEMEILI; LOBO, 2023; PAN et al., 2021).

A hipertensão ocorre devido ativação dos receptores alfa-2 nos músculos lisos vasculares, causando vasoconstrição periférica e hipertensão. Além disso, ocorre uma rápida redução da frequência cardíaca, causada pelo reflexo baroreceptor, caracterizando a fase hipertensiva. Já a fase hipotensora, inicia a medida que a concentração plasmática de dexmedetomidina diminui, e a vasoconstrição se atenua. Além disso, a dexmedetomidina também ativa os receptores alfa-2 nas células endoteliais vasculares, o que resulta em vasodilatação, juntamente com receptores alfa-2 pré-sinápticos inibindo a liberação simpática de catecolaminas e o aumento da atividade vagal, causando hipotensão (ALSHEMEILI; LOBO, 2023; WEERINK et al., 2017).

No que tange a efeitos respiratórios, a dexmedetomidina causa mínima depressão. Em gatos, uma diminuição transitória da frequência respiratória foi relatada após uma única dose de 10 µg/kg de dexmedetomidina (SELMÍ et al., 2003). Quando administrada na dose de 25 µg/kg por via IM associada buprenorfina nesta espécie, não foram observadas alterações na frequência respiratória (SANTOS et al., 2010).

Quanto a manifestações gastrintestinais, o fármaco em questão pode produzir êmese, especialmente quando administrado de forma isolada, devido à estimulação direta da zona de gatilho quimiorreceptora. A ocorrência de vômitos, pode torna-se um problema em gatos, principalmente aqueles com aumento da pressão intraocular e/ou intracraniana, devendo ser utilizada com cautela nesses pacientes (NAGORE et al., 2013).

O sistema endócrino também pode sofrer influência devido ativação de receptores alfa-2 pós-sinápticos localizados nas células beta-pancreáticas, provocando a redução da liberação da insulina e determinando sua ação hiperglicemiante (BOUILLON et al., 2020). Já o aumento do débito urinário, está ligado a menor reabsorção de água pelos néfrons e também pela diminuição da liberação de vasopressina e do hormônio antidiurético nos túbulos renais (TALUKDER; HIKASA, 2009).

3.5 FARMACOCINÉTICA DA DEXMEDETOMIDINA

A princípio, a dexmedetomidina foi desenvolvida para utilização IV em seres humanos. No entanto, a mesma pode ser administrada de forma extravascular, sendo a via IM mais comumente utilizada, e menos usualmente a via oral-transmucosa (OTM), pela mucosa nasal ou oral (WEERINK et al., 2017). Nos gatos, a via IM é preferível a outras vias, como a subcutânea (SC) ou OTM do ponto de vista de facilidade de injeção e previsão de efeitos sedativos (RAMOO et al., 2013; SANTOS et al., 2010).

Quando absorvida, a dexmedetomidina é um medicamento com alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, sendo a albumina a principal proteína de ligação, com taxa de aproximadamente 94% (WEERINK et al., 2017). Por ser altamente lipossolúvel, a mesma atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica, distribuindo-se pelo SNC, interagindo com os receptores alfa-2-adrenérgicos (BAGATINI et al., 2002)

O metabolismo da dexmedetomidina envolve várias vias de metabolização e ocorre principalmente no fígado, como pode ser visto na figura 1. Inicialmente, ela sofre N-metilação para formar N-metil dexmedetomidina (N-CH₃-DEX) (ABBOTT LAB, 1998). A N-CH₃-DEX pode então ser hidroxilada pela enzima CYP2A6 para produzir 3-hidroxi-N-metil dexmedetomidina (3-OH-N-CH₃-DEX). Este metabólito sofre oxidação adicional pela CYP2A6 e outras enzimas CYP450, como CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19, resultando em carboxi-N-metil dexmedetomidina (Carboxi-CH₃-DEX). Além disso, a DEX e seus metabólitos podem ser glucuronidados. Especificamente, a dexmedetomidina é glucuronidada diretamente por UGT2B10 e UGT1A4 para formar N₃-glucuronídeo dexmedetomidina (DG1) e N₁-glucuronídeo dexmedetomidina (DG2), com UGT2B10 desempenhando um papel significativo no processo de glucuronidação. Esta via metabólica abrangente destaca a extensa biotransformação de dexmedetomidina, principalmente através de N-glucuronidação e oxidação, levando a metabólitos inativos que são excretados predominantemente na urina (HOLLIDAY et al., 2014; KAIVOSAARI et al., 2008; KAROL; MAZE, 2000).

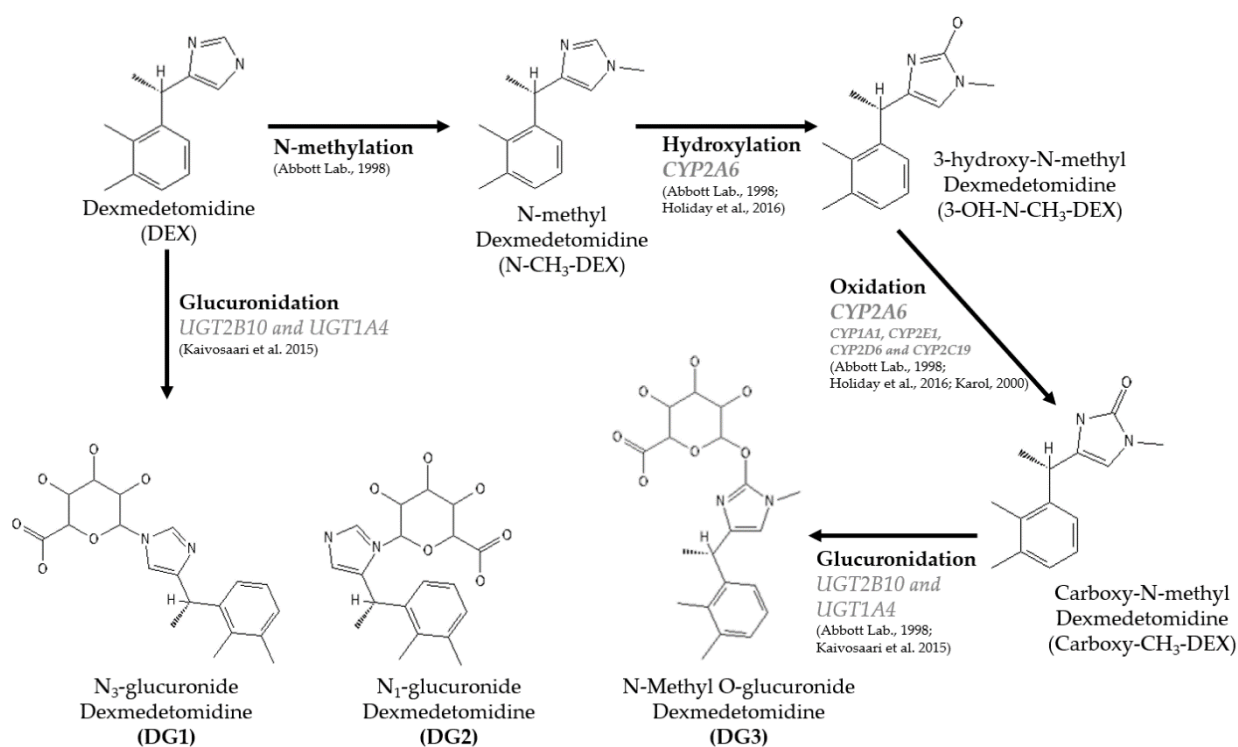


Figura 1: Metabolismo hepático da dexmedetomidina em cães, ratos e humanos.

No caso do paciente felino, o mesmo apresenta uma deficiência relativa na conjugação com o ácido glicurônico em razão das concentrações extremamente baixas de algumas enzimas glicuronil-transferases. Dessa maneira, muitos fármacos que são metabolizados por essa via apresentam uma meia-vida prolongada em gatos (ANJOS; BRITO, 2009), sendo fundamental a compreensão dos processos pelo qual os fármacos se comportam no organismo desses animais.

O perfil farmacocinético da dexmedetomidina nos gatos, foi investigada em diferentes vias de aplicação, sendo a via IV a mais estudada (ESCOBAR et al., 2012; PYPENDOP et al., 2013; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2016; PYPENDOP; ILKIW, 2014), e as vias IM (PORTERS et al., 2015; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017) e OTM pouco caracterizadas (PORTERS et al., 2015).

Após aplicação IV de três diferentes doses de dexmedetomidina (5, 20 e 50 µg/kg), os valores medianos da concentração máxima no tempo 0 foi de: 62,8; 89,6 e 591,2 ng/mL respectivamente (PYPENDOP; ILKIW, 2014). Já em outro estudo utilizando 10 µg/kg IV, com taxa de aplicação de 2 µg/kg/minuto, durante 5 minutos, em gatos anestesiados com isoflurano, a média dessa concentração foi de 17,6 ng/mL (ESCOBAR et al., 2012). Quando utilizada de forma isolada pela via IM, uma aplicação de 25 µg/kg resultou numa concentração máxima de

10,2 ng/mL, sendo o tempo máximo até atingir esse pico de concentração de 17,8 minutos. Por esta via, a dexmedetomidina apresentou uma biodisponibilidade de 52% (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017). Na ocasião em que a dexmedetomidina foi administrada associada a buprenorfina, uma dose de 40 µg/kg, por via IM, foi observado uma concentração máxima média de 22,07 ng/mL, com pico plasmático 18 minutos após aplicação (PORTERS et al., 2015).

Com a administração IV, um modelo de dois compartimentos descreveu melhor a diminuição da concentração plasmática de dexmedetomidina após a administração de 5 µg/kg, enquanto que um modelo de três compartimentos descreveu melhor a diminuição da concentração plasmática do fármaco em questão, após a administração de 20 e 50 µg/kg. Neste estudo, a meia-vida de distribuição rápida foi de 2,3 minutos (dose 5 µg/kg) e 1,4 minutos (nas doses de 20 e 50 µg/kg), enquanto a meia-vida de distribuição lenta, nas de 20 e µg/kg foi de 12,3 e 14,4 minutos, respectivamente (PYPENDOP; ILKIW, 2014). Modelo de distribuição bicompartimental, melhor descreveu as concentrações plasmáticas através do tempo quando doses de 12,5 e 25 µg/kg de dexmedetomidina foram administradas em bolus IV, com meia-vida de distribuição de 2,3 e 3,6 minutos respectivamente (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2016). Já com a administração IM, um modelo de um compartimento melhor descreveu a distribuição de dexmedetomidina após aplicação de 25 µg/kg, com volume de distribuição de aproximadamente 1,9 L/Kg (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017).

A aplicação IV de dexmedetomidina promoveu uma depuração moderada, o que resultou em uma meia-vida terminal curta. As concentrações plasmáticas de dexmedetomidina diminuíram abaixo do limite inferior de quantificação (0,1 ng/mL) entre 2 e 4 horas numa dose de 5 µg/kg, enquanto que as concentrações foram maiores do que o limite de quantificação por mais de 4 horas após a administração de 20 µg/kg e para toda a duração do experimento (8 horas) após a administração de 50 µg/kg. A meia-vida de eliminação foi de: 31, 56 e 75 nas doses de 5, 20 e 50 mcg/Kg respectivamente (PYPENDOP; ILKIW, 2014). Já na via intramuscular, uma dose de 25 mcg/kg foi observado uma meia-vida de 62,3 minutos (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (21/2023). Foram utilizados nove gatos, machos, não castrados, com idade mínima de 1 ano e máxima de 5 anos, sem raça definida e pesando $3,91 \pm 0,71$ kg (3,1 – 5,4 Kg). O termo de consentimento da pesquisa foi informado por escrito e obtido dos responsáveis para autorização. Os critérios de admissão incluíram animais vacinados e vermifugados, não terem sido submetidos a qualquer tratamento farmacológico há pelo menos 15 dias e terem sido submetidos a exames físicos e laboratoriais como: hemograma completo; ureia; creatinina; alanina aminotransferase (ALT); gama glutamiltransferase (GGT); albumina; globulinas; proteínas totais e eletrocardiograma. Quaisquer alterações nos referidos exames, os animais foram excluídos deste estudo.

4.2 PREPARO DOS ANIMAIS

Foi estabelecido um jejum de seis horas para alimentos sólidos e de duas horas para água para todos os gatos. Antes do estudo, os pacientes foram anestesiados para a colocação de um cateter 18G em uma das veias jugulares, acoplado a um adaptador PRN, a fim de coletar amostras de sangue para análise farmacocinética. A anestesia foi realizada com isoflurano, com indução feita em uma caixa acrílica fechada (figura 2), acoplada a saída de gás comum do dispositivo de anestesia por inalação, com um vaporizador universal, sendo fornecido isoflurano diluído em 100% de oxigênio, com um fluxo de 4 L/minuto, até que o animal atingisse plano anestésico que permitisse a intubação orotraqueal, com um tubo traqueal (com balonete) de tamanho adequado para cada gato. Após a intubação, o paciente foi conectado a um circuito de anestesia sem absorvedor de dióxido de carbono (CO²), e a anestesia foi mantida com isoflurano diluído em 100% de oxigênio, com um fluxo de 300 mL/kg/minuto. Após obter o acesso venoso, o fornecimento do agente anestésico inalatório foi interrompido e, após o paciente apresentar reflexo de extubação, o tubo endotraqueal foi retirado e aguardada a

completa recuperação dos pacientes. Para garantir a completa eliminação do agente inalatório, foi dado um intervalo mínimo de 90 minutos após a recuperação anestésica para iniciar o estudo.

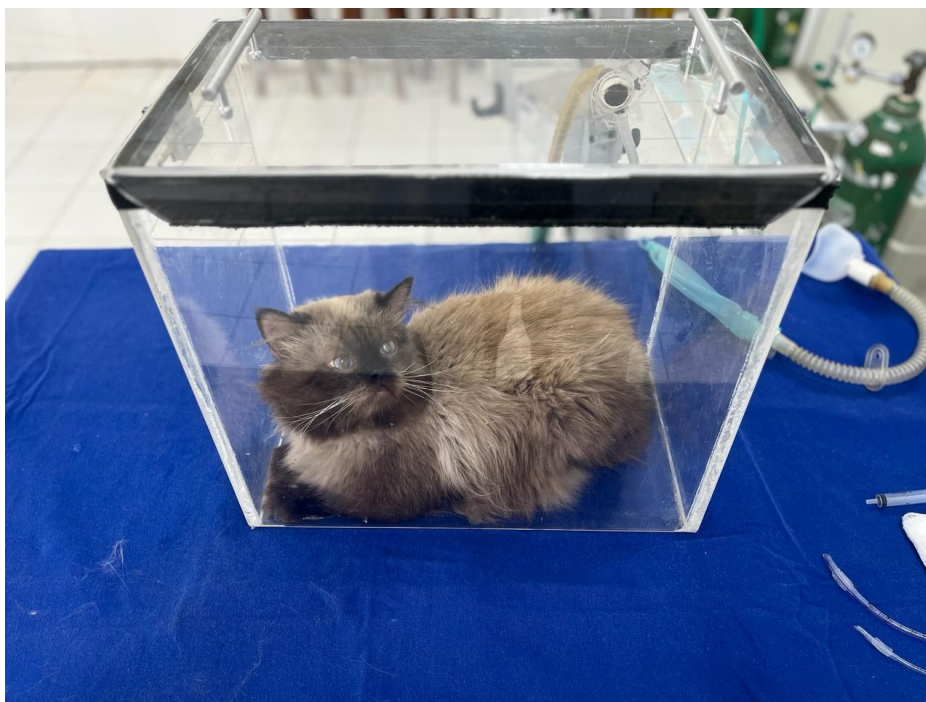


Figura 2: Indução anestésica de um felino em caixa de acrílico.

4.3 ADMINISTRAÇÃO DO TRATAMENTO E COLHEITA DE AMOSTRAS

O estudo farmacocinético e farmacodinâmico foi exploratório e descritivo. O tratamento consistiu na administração de dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis, Brasil, São Paulo), administrada por via intramuscular, no músculo semimembranoso (membro pélvico direito ou esquerdo), na dose de 10 µg/kg. A administração do tratamento foi realizada pelo mesmo investigador (NSF). 2 mL de sangue foram coletados através do cateter colocado na veia jugular, em cada momento experimental, sendo estes: antes da administração do tratamento (Basal - 0) e aos 3, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 240 e 480 minutos após a administração intramuscular, com seringas estéreis. As amostras de sangue foram colocadas em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), armazenadas no gelo e centrifugadas dentro de 1 hora após a coleta a 1715 g por 10 minutos. O plasma foi separado e congelado a -80°C até a quantificação da dexmedetomidina (Figura 3).

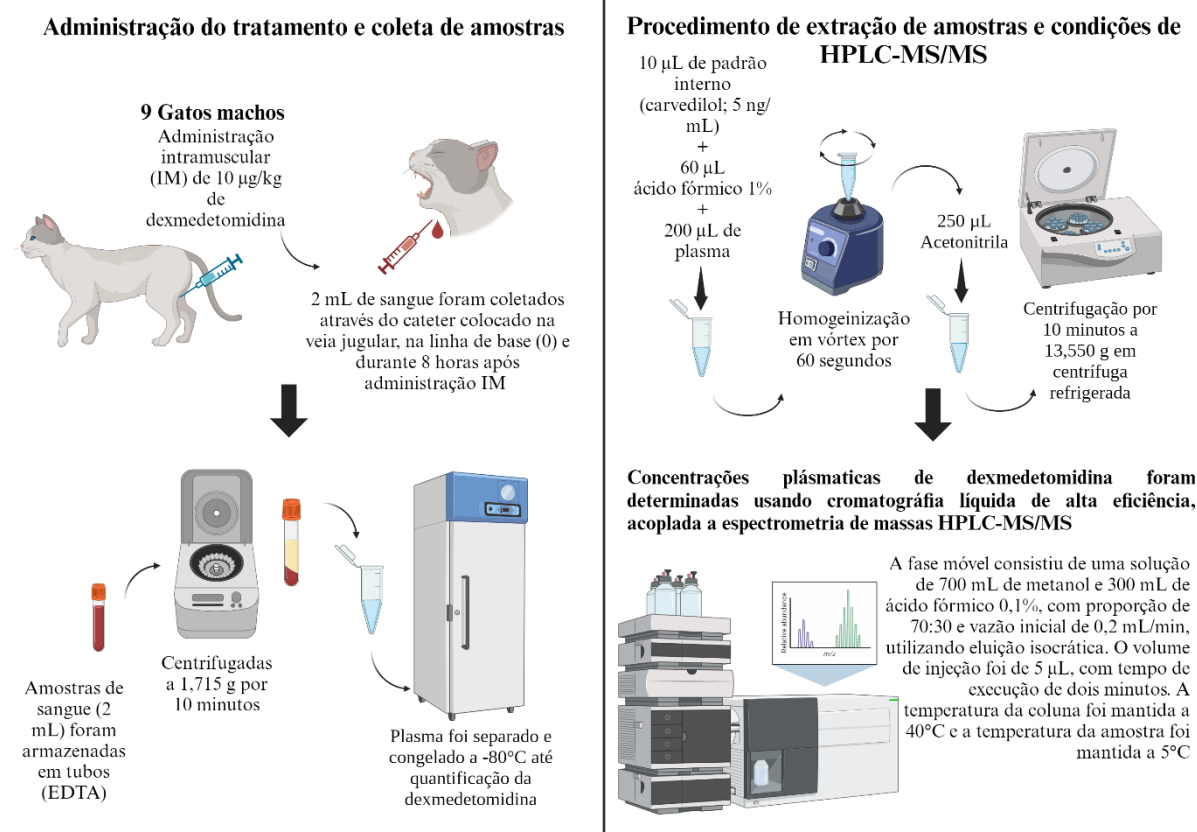


Figura 3: Esquema ilustrativo das etapas de administração do tratamento, coleta e armazenamento de amostras, procedimentos de extração e condições cromatográficas. *Criado com Biorender.com®

4.4 SEDAÇÃO, PARÂMETROS FISIOLÓGICOS E GLICEMIA

As avaliações farmacodinâmicas foram registradas antes da administração de dexmedetomidina e imediatamente após cada ponto de coleta de sangue. Primeiramente, a sedação foi avaliada com base no Feline Multiparametric Sedation Score (FMSS) (RUTHERFORD et al., 2022)(APÊNDICE A), com uma pontuação variando de 0 a 12. Pontuações de 0 a 2 indicavam ausência de sedação; de 3 a 6, sedação leve; de 7 a 9, sedação moderada; e de 10 a 12, sedação profunda.

Em seguida, foram avaliados os parâmetros fisiológicos, como frequência cardíaca (FC), obtida através da ausculta cardíaca por um minuto; frequência respiratória (FR), avaliada pela contagem das excursões torácicas durante um minuto; pressão arterial sistólica, diastólica e

média (PAS, PAD e PAM), medidas pelo método oscilométrico digital, com o auxílio de um monitor multiparamétrico (Sdamed 8®); temperatura retal (TR), utilizando um termômetro digital inserido no reto. Durante a coleta de sangue no momento basal (0), e aos 15 e 60 minutos, uma pequena alíquota de sangue (0,1 mL) foi utilizada para medir a glicemia utilizando um glicosímetro portátil (OneTouch®). A ocorrência de êmese, salivação e náusea foi avaliada nos momentos determinados.

4.5 FARMACOCINÉTICA

4.5.1 Procedimento de extração de amostra

No total, 10 µL de solução padrão interno (carvedilol; 5 ng/mL) e 60 µL de solução de ácido fórmico 1% em água foram adicionados às alíquotas de amostras de plasma (200 µL), seguidos por homogeneização em vórtex por 60 segundos. Além disso, 250 µL de acetonitrila foram adicionados e as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 13.550 g em uma centrífuga refrigerada. Uma alíquota de 5,0 µL foi utilizada para análise (Figura 3).

4.5.2 Instrumentação e condições cromatográficas

As concentrações plasmáticas de dexmedetomidina foram determinadas usando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-MS/MS) (figura 5), Nexera X2 UPLC (Shimadzu, Japão), acoplada à espectrometria de massa, LCMS-8040 (Shimadzu, Japão), utilizando uma coluna Pinnacle DB BiPh de fase reversa 1,9 µm (Phenyl; 2,1 x 50 mm de tamanho de partícula e 1,9 µm; 100 Å de tamanho de poro) (Restek®, Pennsylvania, EUA). A fase móvel consistiu em uma solução de 700 mL de metanol e 300 mL de ácido fórmico a 0,1%, com uma proporção de 70:30 e uma taxa de fluxo inicial de 0,2 mL/minuto, utilizando eluição isocrática. O volume de injeção foi de 5 µL, com um tempo de execução de dois minutos. A temperatura da coluna foi mantida a 40°C e a temperatura da amostra foi mantida a 5°C.



Figura 5: Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS/MS). Fonte: Acervo pessoal.

A exatidão e precisão do ensaio foram determinadas em replicatas de 5 em cada concentração. Os valores de exatidão a 0,05, 2,5 e 17,5 ng/mL foram de 8,27%, 10,9% e 14,38%, respectivamente. Os valores de precisão (coeficiente de variação) a 10, 25 e 50 ng/mL foram de 2%, 2% e 1%, respectivamente. O nível de detecção foi $< 0,001$ ng/mL (sinal/ruído = 47 para 1 ng/mL), mas a precisão foi maior que $\pm 20\%$. O nível de quantificação foi de 0,25 ng/mL (sinal/ruído = 96) com uma precisão menor ou igual a $\pm 15\%$.

4.5.3 Análise farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina foram calculados usando uma abordagem não compartimental com o software PK Solver. As variáveis obtidas foram: K_a (coeficiente de absorção), λ_z (constante de eliminação), $T_{1/2}$ (tempo de meia-vida), $T_{m\acute{a}x}$

(tempo para atingir a concentração máxima ou tempo de pico), $C_{\text{máx}}$ (concentração máxima), AUC_{0-t} (área sob a curva do tempo 0 até a última medição), AUC_{inf} (área sob a curva de 0 até o infinito), $AUC_{0-t}/AUC_{\text{inf}}$ (relação entre AUC_{0-t} e AUC_{inf}), V_d (volume de distribuição) e Cl (depuração total).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão, mediana, erro padrão, mínimo e máximo, utilizando o programa estatístico SAS v8 (System for Windows - SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Após verificar as premissas paramétricas para cada variável estudada, foram analisadas as diferenças estatísticas entre os tempos estudados em relação à linha de base. Quando os dados eram paramétricos, a análise foi realizada usando um modelo de efeito misto para medidas repetidas (Proc Mixed do programa SAS), seguido pelo teste de Dunnett. Os dados que não apresentaram distribuição normal, mesmo após transformação, foram considerados não paramétricos e comparados usando o teste de Friedman. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

5 RESULTADOS

A dexmedetomidina foi detectável no plasma dentro de 3 minutos após a injeção de uma dose de 10 µg/kg nos músculos semimembranosos, com concentrações mensuráveis até 480 minutos (Gráfico 1).

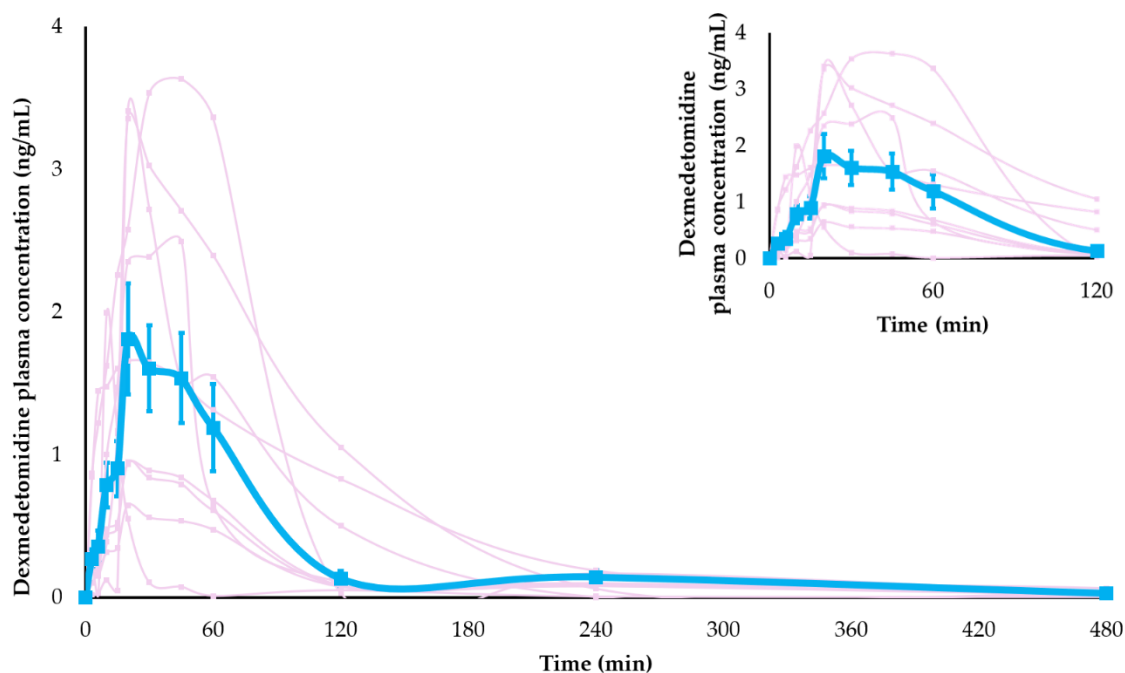


Gráfico 1: Os perfis de concentração plasmática de dexmedetomidina ao longo de 8 horas após a administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina em todos os nove gatos são mostrados em linhas rosas. A concentração plasmática média é representada por uma linha azul. Os dados são expressos como média $\pm$ DP. Os valores observados entre os pontos de tempo de 0 a 120 minutos estão destacados.

O modelo não-compartimental descreveu melhor os parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina, com um $C_{\text{máx}}$ de $2,2 \pm 1,9$ ng/mL, $T_{\text{máx}}$ de $26,4 \pm 18,6$, e $T_{1/2}$ de $70,2 \pm 48$ minutos. Os outros parâmetros farmacocinéticos estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos usando um modelo não compartimental de 09 gatos, após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina.

Parâmetro	Unidade	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão
Ka	ng/min	5,65	0,58	0,19
λz (Lambda-z)	1/h	0,89	0,62	0,08
T½	minutos	70,2	48,0	6,0
Tmáx	minutos	26,4	18,6	2,4
Cmáx	ng/ml	2,2	1,9	0,23
AUC_{0-t}	ng/ml*min	167,13	149,16	18,64
AUC_{inf}	ng/ml*min	169,24	150,69	18,83
AUC_{0-t}/AUC_{inf}		0,98	0,03	0
Vd	mL/kg	2159,9	3237,8	404,7
Cl	mL/min/kg	25,8	33,0	4,1

Ka: constante de absorção; λz: constante de eliminação; $T_{1/2}$: tempo de meia-vida; $T_{\text{máx}}$: tempo para atingir a concentração máxima ou tempo de pico; $C_{\text{máx}}$: concentração máxima; AUC 0-t: área sob a curva do tempo 0 até a última medição; AUC_{inf}: área sob a curva de 0 ao Infinito; AUC 0-t / AUC_{inf}: razão entre AUC 0-t e AUC_{inf}; Vd: volume de distribuição; Cl: clearance.

A biodisponibilidade (F) de 10 µg/kg de dexmedetomidina administrada pela via IM neste estudo foi calculada com base na equação:

$$[AUC_{0-t}(\text{ng/ml} \cdot \text{min}) / \text{dose}(\mu\text{g/kg}) \text{ IM} / AUC_{0-t}(\text{ng/ml} \cdot \text{min}) / \text{dose}(\mu\text{g/kg}) \times 100]$$

Equação 1: Cálculo de biodisponibilidade (F).

Utilizando a razão AUC/dose IV, de estudos publicados por outros autores, uma vez que a dexmedetomidina foi administrada exclusivamente pela via IM. Os valores de F estão mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Biodisponibilidade usando um modelo não compartimental de 9 gatos, após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina. Os dados obtidos foram comparados com resultados de estudos anteriores conduzidos por outros autores.

Autores	Dose (ug/kg)	Via	AUC (ng/mL*min)	Razão AUC/Dose (ng/mL*min/ug/kg)	F (%)
Este estudo	10	IM	167,1	16,7	NA
Escobar et al. (2012)	10	IV	1061	106,1	15,7
Pypendop et al. (2014)	5	IV	542	108,4	15,4
Pypendop et al. (2014)	20	IV	1558	77,9	21,4
Pypendop et al. (2014)	50	IV	3606	72,1	23,2
Pypendop et al. (2016)	12.5	IV	858	68,6	24,3
Pypendop et al. (2016)	25	IV	1382	55,3	30,2
Pypendop et al. (2017)	25	IV	2257	90,3	18,5

IM: intramuscular; IV: intravenosa; AUC: área sob a curva; F: biodisponibilidade; NA: não se aplica.

Em relação ao efeito sedativo, antes da aplicação de dexmedetomidina, nenhum dos gatos apresentou comportamento compatível com qualquer condição que resultasse em um nível de sedação, conforme avaliado pela FMSS (RUTHERFORD et al., 2022), como pode ser visto no gráfico 3 e tabela 3.

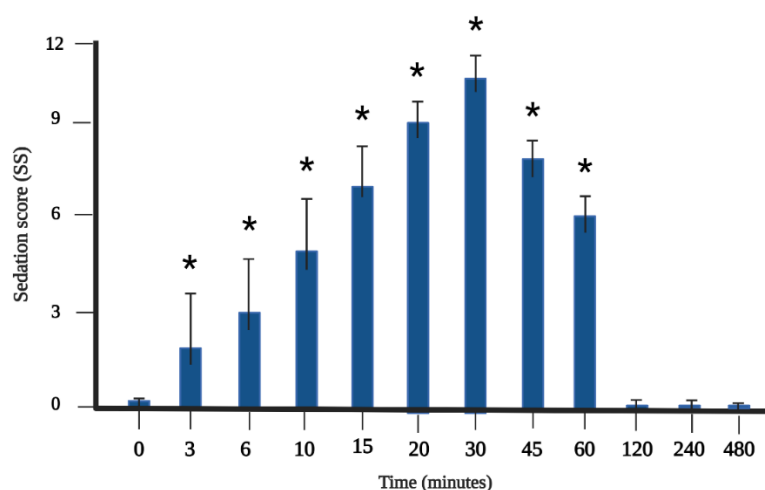


Gráfico 2. Escores de sedação obtidos até 480 minutos após administração intramuscular de 10 µg/kg (IM) de dexmedetomidina em nove gatos saudáveis. Dados expressos como mediana e erro padrão. *Indica diferenças estatisticamente significativas entre linha de base e o ponto de tempo correspondente.

Tabela 3. Medianas, erros padrões e valores mínimos e máximos dos escores de sedação (EDS) de 09 gatos saudáveis, após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina.

Tempo	Mediana EDS	Erro Padrão	Mínimo - Máximo
Basal (0)	0 ^A	0	0 - 0
3 min	2 ^B	1.4	0 - 12
6 min	3 ^B	1.4	0 - 12
10 min	5 ^B	1.3	0 - 12
15 min	7 ^B	1.2	0 - 12
20 min	9 ^B	0.8	5 - 12
30 min	11 ^B	0.8	7 - 12
45 min	8 ^B	0.7	6 - 12
60 min	6 ^B	1.1	0 - 10
120 min	0 ^A	0.1	0 - 1
240 min	0 ^A	0.1	0 - 1
480 min	0 ^A	0	0 - 0

^{A,B} Letras maiúsculas diferentes na coluna, significa diferença estatística ($p < 0,05$ Friedman).

Ao analisar a correlação entre a concentração plasmática e seus efeitos sedativos, após a administração de dexmedetomidina por via IM individualmente nos animais deste estudo, foi verificada uma correlação linear positiva em 77,7% dos gatos ($n = 7$); e correlação logarítmica em 22,7% ($n = 2$) dos animais (Gráfico 3).

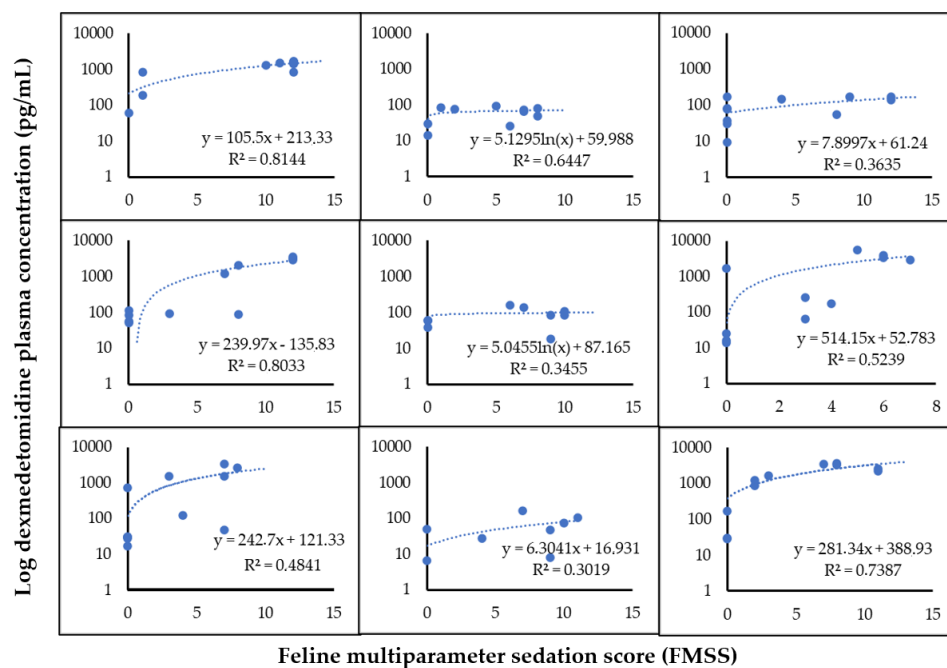


Gráfico 3: Modelo PK/PD para correlação entre a concentração plasmática e o Escore Multiparamétrico de Sedação Felina (FMSS) de 9 gatos saudáveis após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina.

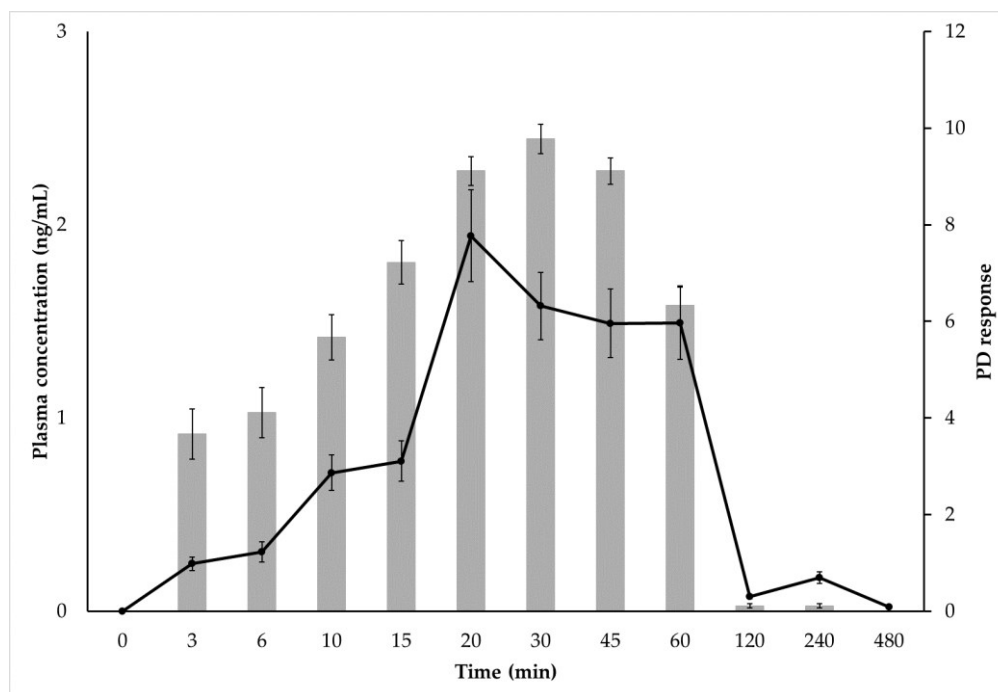


Gráfico 4: Relação entre concentrações plasmáticas e escores de sedação durante um período de 480 minutos após administração intramuscular de 10 µg/kg de dexmedetomidina em nove gatos saudáveis.

A representação gráfica da concentração plasmática média e dos escores médios de sedação ao longo do período observado (Gráfico 4) mostrou um atraso no escore máximo de sedação (30 minutos) em comparação com o pico de concentração plasmática de dexmedetomidina (20 minutos).

Em relação aos efeitos nos parâmetros fisiológicos, foi observada uma diminuição após a administração de dexmedetomidina, na FC, FR e pressão arterial, conforme mostrado nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Médias $\pm$ desvio padrão da FC, FR, TR e glicemia de 09 gatos após administração IM de 10 μ g/kg de dexmedetomidina.

Tempo	FC[†] (bpm)	FR (mrm)	TR (C°)	Glicemia (mg/dL)
Basal (0)	199,8 $\pm$ 22 ^A	58,2 $\pm$ 13,0 ^A	38,4 $\pm$ 0,6 ^A	72,1 $\pm$ 13,1 ^B
3 min	126,6 $\pm$ 36,8 ^B	59,1 $\pm$ 19,4 ^A	38,5 $\pm$ 0,8 ^A	-
6 min	112,0 $\pm$ 17,4 ^B	45,8 $\pm$ 10,4 ^A	38,5 $\pm$ 0,8 ^A	-
10 min	127,9 $\pm$ 22,7 ^B	47,2 $\pm$ 11,7 ^A	38,6 $\pm$ 0,6 ^A	-
15 min	115,3 $\pm$ 23,8 ^B	42,9 $\pm$ 7,2 ^B	38,7 $\pm$ 0,7 ^A	110,6 $\pm$ 38,1 ^B
20 min	98,0 $\pm$ 15,3 ^B	44,4 $\pm$ 10,9 ^B	38,8 $\pm$ 0,6 ^A	-
30 min	91,6 $\pm$ 18,4 ^B	40,9 $\pm$ 5,6 ^B	38,6 $\pm$ 0,6 ^A	-
45 min	88,11 $\pm$ 12,1 ^B	33,3 $\pm$ 7,2 ^B	38,2 $\pm$ 0,5 ^A	-
60 min	97,8 $\pm$ 37,7 ^B	35,6 $\pm$ 7,6 ^B	38,2 $\pm$ 0,6 ^A	214,0 $\pm$ 76,9 ^A
120 min	142,9 $\pm$ 55,5 ^B	46,0 $\pm$ 17,9 ^A	37,9 $\pm$ 0,8 ^A	-
240 min	154,8 $\pm$ 60,3 ^A	54,6 $\pm$ 12,9 ^A	38,5 $\pm$ 0,6 ^A	-
480 min	199,8 $\pm$ 21,9 ^A	58,2 $\pm$ 13,0 ^A	38,4 $\pm$ 0,6 ^A	-

^{A,B} Letras diferentes na coluna, significa diferença estatística ($p < 0,05$ - Dunnett); [†] Friedman; DP = desvio padrão; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; TR: temperatura retal; bpm = batimentos por minuto; mrm = movimentos respiratórios por minuto; C° = grau célsius; mg/dL = miligrama por decilitro.

A FC apresentou uma redução significativa 3 minutos após a administração, permanecendo presente até 2 horas após a aplicação, com a menor média aos 45 minutos em relação ao valor de basal (0). A FR média diferiu significativamente do valor basal (0) após 15 minutos de avaliação, permanecendo estatisticamente mais baixa até 1 hora após a administração. Em relação a PAS, ocorreu uma redução significativa entre 15 e 60 minutos após a aplicação, atingindo a menor média aos 60 minutos em relação ao valor basal (0). Os valores de PAM e PAD apresentaram redução estatística apenas 60 minutos após a aplicação, quando comparados

ao valor basal (0). Não foi observada diferença nos valores de temperatura retal ao longo do período do estudo (Tabela 4).

Tabela 5. Médias $\pm$ desvio padrão da pressão arterial (PAS, PAD e PAM) parâmetros de 09 gatos após administração IM de 10 μ g/kg de dexmedetomidina.

Tempo	PAS[†] (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
Basal (0)	156,2 $\pm$ 33,4 ^A	125,3 $\pm$ 39,3 ^A	138,7 $\pm$ 34,2 ^A
3 min	146,5 $\pm$ 50,0 ^A	118,4 $\pm$ 51,3 ^A	128,5 $\pm$ 49,5 ^A
6 min	161,0 $\pm$ 37,6 ^A	134,1 $\pm$ 45,8 ^A	137,0 $\pm$ 37,7 ^A
10 min	142,1 $\pm$ 25,0 ^B	112,5 $\pm$ 28,5 ^A	122,3 $\pm$ 25,1 ^A
15 min	148,4 $\pm$ 23,7 ^B	111,8 $\pm$ 27,1 ^A	133,3 $\pm$ 25,7 ^A
20 min	145,3 $\pm$ 20,1 ^B	112,9 $\pm$ 28,9 ^A	131,3 $\pm$ 36,7 ^A
30 min	142,0 $\pm$ 22,5 ^B	98,3 $\pm$ 25,4 ^A	113,9 $\pm$ 24,2 ^A
45 min	137,7 $\pm$ 34,1 ^B	99,2 $\pm$ 32,3 ^A	114,0 $\pm$ 33,2 ^A
60 min	124,3 $\pm$ 19,3 ^B	83,8 $\pm$ 20,6 ^B	98,4 $\pm$ 16,6 ^B
120 min	134,5 $\pm$ 26,4 ^A	111,0 $\pm$ 24,4 ^A	119,1 $\pm$ 24,3 ^A
240 min	147,4 $\pm$ 37,1 ^A	113,8 $\pm$ 41,2 ^A	122,1 $\pm$ 41,4 ^A
480 min	164,9 $\pm$ 42,0 ^A	134,2 $\pm$ 41,9 ^A	141,9 $\pm$ 43,4 ^A

^{A,B} Letras diferentes na coluna, significa diferença estatística ($p < 0,05$ - Dunnett); [†] Friedman; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; mmHg = milímetros de mercúrio.

Em relação à glicemia, observou-se um aumento significativo nos níveis de glicose no sangue, comparado ao valor basal (0), 60 minutos após a administração intramuscular (Tabela 4).

No entanto, 55,5% dos gatos (cinco animais) apresentaram episódios de vômito nos primeiros 20 minutos após a aplicação de dexmedetomidina: um gato com um episódio, três gatos com dois episódios e um gato com três episódios de êmese. Não houve efeitos adversos graves com o uso da dexmedetomidina neste estudo, e os efeitos sedativos foram diretamente proporcionais às concentrações plasmáticas.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a descrever o perfil farmacocinético e a resposta farmacodinâmica da dexmedetomidina IM (10 µg/kg) em gatos. Apesar do uso rotineiro, poucos estudos caracterizaram os parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina administrada IM em gatos (HONKAVAARA et al., 2017; PORTERS et al., 2015). As pesquisas realizadas até o momento utilizaram principalmente a via intravenosa (IV) ou transmucosa oral em doses maiores do que as atualmente utilizadas nesta espécie pela via intramuscular (ESCOBAR et al., 2012; PORTERS et al., 2015; PYPENDOP et al., 2013; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2016; PYPENDOP; ILKIW, 2014).

A administração de 10 µg/kg de dexmedetomidina pela via IM apresentou comportamento farmacocinético semelhante ao relatado em estudos com cães, utilizando 10 µg/kg, e em gatos, utilizando 25 µg/kg, pela via IM, nos quais uma aplicação promoveu rápida absorção e curta meia-vida de eliminação (AARNES et al., 2023; DI CESARE et al., 2019; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017). O tempo até atingir a concentração máxima de dexmedetomidina no presente estudo foi próximo ao observado após injeção de 25 µg/kg isoladamente (17,8 minutos) e 40 µg/kg associada à buprenorfina (18 minutos) IM em gatos (PORTERS et al., 2015; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017).

A $C_{m\acute{a}x}$ média no estudo atual ocorreu 10 minutos antes do pico máximo de sedação. Este efeito pode ocorrer com fármacos que atuam diretamente no sistema nervoso central (SNC), devido a um atraso na distribuição para o local de ação e mecanismos indiretos de ação, tais como: captação no local ativo, cinética lenta do receptor, atividade retardada ou modificada e ligação protéica dependente do tempo, entre outros fatores (LOUIZOS et al., 2014). O tempo para atingir o pico de sedação após administração IM de 10 µg/kg foi consistente com os valores relatados usando a mesma dose em cães, isoladamente ou associada à metadona, 30 minutos após a administração IM (AARNES et al., 2023; DI CESARE et al., 2019). A $C_{m\acute{a}x}$ de 2,2 ng/mL observada neste estudo foi ligeiramente diferente da observada com doses de 25 e 40 µg/kg IM, administradas isoladamente ou associadas com buprenorfina em gatos (10,2 ng/mL e 22,07 ng/mL, respectivamente) (PORTERS et al., 2015; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017). Após ajustar a concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) para a dose administrada, verificou-se que as concentrações obtidas nos diferentes estudos eram comparáveis. No estudo

atual, a concentração ajustada atingiu 0,22 ng/mL/ μ g/kg. Para doses de 25 e 40 μ g/kg, as concentrações ajustadas foram 0,41 e 0,55 ng/mL/ μ g/kg, respectivamente. Isso ocorre porque a dose administrada neste estudo é menor do que aquelas usadas em estudos anteriores. A concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) está diretamente correlacionada com a dose administrada ($y=11x+117$; $R^2=0,99$) e a possível ativação e não saturação das vias metabólicas (SCHEININ et al., 1992).

Embora seja comumente administrada por via IM, a biodisponibilidade da dexmedetomidina em gatos por esta via foi relatada apenas por um único estudo (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017), no qual foi observada uma biodisponibilidade de 52% após uma injeção IM de 25 μ g/kg. A biodisponibilidade não foi obtida no estudo atual, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos não foram realizados por via IV, impossibilitando o cálculo da real biodisponibilidade nos gatos desta pesquisa. Entretanto, utilizando a razão AUC/dose de estudos publicados após administração IV por outros pesquisadores, a biodisponibilidade ficou entre 15 e 30% (tabela 2) (ESCOBAR et al., 2012; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2016, 2017; PYPENDOP; ILKIW, 2014). Apesar da menor biodisponibilidade em relação ao estudo citado acima (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017), é importante ressaltar que parte dos dados foi obtida de estudos publicados anteriormente por diferentes pesquisadores, o que implica variabilidade metodológica e diferenças nas amostras estudadas, o que pode alterar significativamente a disposição do fármaco em questão em diferentes organismos.

Os parâmetros farmacocinéticos de $T_{1/2}$, Cl e λ_z indicam uma metabolização rápida e excreção, com uma redução gradual nas concentrações plasmáticas após uma injeção intramuscular de 10 μ g/kg de dexmedetomidina. O $T_{1/2}$ calculado foi de aproximadamente $70,2 \pm 48$ minutos; Cl de $25,8 \pm 33$ mL/min/kg e λ_z de $0,89 \pm 0,62$ 1/h, semelhante aos valores observados quando se utilizou 25 μ g/kg isoladamente ($T_{1/2}$ de 62,3 minutos e Cl de 22,2 mL/min/kg) (PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017), e 40 μ g/kg quando associado à buprenorfina após aplicação IM ($T_{1/2}$ de 76,2 minutos e λ_z de 0,96 1/h) (PORTERS et al., 2015), mostrando depuração semelhante em diferentes doses. Este efeito foi observado após administração IV de um bolus de três doses diferentes (5, 20 e 50 μ g/kg) em gatos, caracterizado por depuração moderada com dependência mínima da dose (PYPENDOP; ILKIW, 2014). O metabolismo da dexmedetomidina envolve várias vias e ocorre principalmente no fígado, envolvendo reações de N-metilação e oxidação por enzimas do complexo CYP450, além da mesma ser glicuronidada diretamente por UGT's (UGT2B10 e UGT1A4), levando a produção

de metabólitos inativos que são excretados predominantemente na urina (HOLLIDAY et al., 2014; KAIVOSAARI et al., 2008; KAROL; MAZE, 2000; WEERINK et al., 2017).

A deficiência na glucuronização de fármacos em gatos foi comentada no meio científico há alguns anos. No entanto, já foi determinado que essa deficiência não se aplica a todos os medicamentos que sofrem glucuronização, mas sim à estrutura do fármaco, como a estrutura fenólica em sua composição (COURT, 2013). Diferentemente de humanos e cães, o fígado de gatos não expressa UGT1A4, mas expressa UGT1A1 e UGT1A2. Essas duas isoformas são possivelmente responsáveis pelo metabolismo hepático da dexmedetomidina em espécies felinas (COURT, 2013; COURT; GREENBLATT, 2000). No entanto, mais estudos são necessários para identificar metabólitos e possíveis vias metabólicas em gatos. Apesar dessas particularidades, a meia-vida dos animais deste estudo é semelhante a descrita para o fármaco em cães e humanos, com meia-vida menor que 2 horas (DE SANT'ANA ALVES et al., 2024; KAROL; MAZE, 2000; SANTANGELO et al., 2019; SCHEININ et al., 1992).

A sedação obtida após administração IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina foi satisfatória. Os efeitos sedativos de uma dose IM de 10 µg/kg de dexmedetomidina já foram investigados em cães e gatos, isoladamente ou associada a opioides ou agentes dissociativos; promovendo sedação com rápido início de ação e duração de mais de 30 minutos (AARNES et al., 2023; GIOENI et al., 2020; NAGORE et al., 2013; SELMI et al., 2003), como observado nos gatos da pesquisa atual. Os efeitos sedativos de uma dose de 20 µg/kg foram semelhantes aos de uma dose de 10 µg/kg associada à petidina ou butorfanol, após aplicação IM em gatos (NAGORE et al., 2013). No entanto, 10 µg/kg de dexmedetomidina isoladamente proporcionaram menor sedação do que a combinação com butorfanol ou cetamina via IM (SELMI et al., 2003).

Nos pacientes deste estudo, a FC e a FR foram inversamente correlacionadas com as concentrações plasmáticas. Comportamento semelhante também foi observado em cães, utilizando a mesma dose via IM (AARNES et al., 2023). A redução da FC também foi relatada por outros autores após administração IM de dexmedetomidina em gatos isoladamente ou associada a opioides (HONKAVAARA; PYPENDOP; ILKIW, 2017; SANTOS et al., 2010; SELMI et al., 2003). Em gatos, a dexmedetomidina promove uma diminuição da frequência cardíaca semelhante a da medetomidina, resultante de uma diminuição da atividade simpática central, levando a um aumento do tônus parassimpático (HONKAVAARA; PYPENDOP; ILKIW, 2017; MENDES et al., 2003).

Os efeitos respiratórios causados pela administração de dexmedetomidina são leves, com diminuição da FR e do volume minuto (VM) (JULIÃO; ABIMUSSI, 2019). No estudo atual, a FR diminuiu significativamente em relação ao valor basal (0), nos momentos em que as concentrações plasmáticas foram mais altas (entre 15 e 60 minutos), sugerindo um efeito direto da concentração plasmática sobre esse parâmetro clínico. Uma redução na FR também estava presente após o uso de dexmedetomidina via IM em gatos e cães, isoladamente ou em combinação (AARNES et al., 2023; GIOENI et al., 2020; GRANHOLM et al., 2006; HONKAVAARA; PYPENDOP; ILKIW, 2017; PORTERS et al., 2014; SANTOS et al., 2010; SELMI et al., 2003). Valores baixos de saturação parcial de oxigênio (SpO_2), FR, pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) e valores altos de pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$) foram observados, indicando hipoxemia moderada e depressão respiratória, após injeção da combinação de dexmedetomidina (5 $\mu\text{g/kg}$), metadona (0,3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg) em gatos via IM (CASTRO et al., 2022). Apesar dos achados, não é possível afirmar que ocorreu depressão respiratória, uma vez que os parâmetros de SpO_2 e as medidas de gases no sangue arterial não foram avaliados. A diminuição da FR nos gatos na pesquisa atual pode ser atribuída a uma diminuição no metabolismo basal, causada pela sedação (SANTANGELO et al., 2019), que estava em seus níveis mais altos nesses respectivos momentos.

Apesar das reduções da PAS, PAD e PAM nos pacientes, em relação ao basal, em alguns momentos da avaliação, essas reduções não foram clinicamente importantes, pois os valores permaneceram dentro dos limites que caracterizam a normotensão em gatos, sem necessidade de intervenção terapêutica com uso de terapia reversora ou vasopressora. Comumente, os agonistas alfa-2 induzem um quadro hipertensivo transitório, devido a ativação dos receptores alfa-1 e alfa-2 presentes no endotélio vascular, produzindo vasoconstrição (PAN et al., 2021). Esse fenômeno foi observado após a aplicação de 25 $\mu\text{g/kg}$ IM em gatos (HONKAVAARA; PYPENDOP; ILKIW, 2017), e após 10 $\mu\text{g/kg}$ associado à metadona IM em cães (GIOENI et al., 2020). Entretanto, resultados semelhantes aos observados nos gatos da pesquisa atual são concordantes quando se administram 10 $\mu\text{g/kg}$ isoladamente e 20 $\mu\text{g/kg}$ associado à buprenorfina IM, onde houve discreta redução ou manutenção da pressão arterial (SANTOS et al., 2010; SELMI et al., 2003). Essas diferenças destacam os efeitos dose-dependentes da dexmedetomidina na pressão arterial, onde doses mais baixas levam a menores alterações na pressão arterial (DENT et al., 2019). Além disso, a via de administração influencia os efeitos da dexmedetomidina, onde a absorção e a distribuição após administração extravascular são

mais lentas em comparação com a via IV; de modo que a via IM pode retardar a difusão do fármaco para o endotélio vascular, reduzindo assim seus efeitos no sistema cardiovascular (PAN et al., 2021), conforme observado no estudo atual.

O TR não demonstrou alterações significativas ao longo do período de observação, como relatado em estudo anterior, onde a mesma dose foi utilizada IM em gatos (SELMÍ et al., 2003). Entretanto, alterações na temperatura foram relatadas em outros estudos utilizando dexmedetomidina isoladamente ou associada ao butorfanol ou cetamina. Os autores atribuíram esses resultados à falta de suporte de temperatura e a um maior grau de relaxamento muscular obtido com as associações descritas acima; é fortemente recomendado que a temperatura corporal seja monitorada e mantida em gatos, pois baixas temperaturas podem contribuir para uma extensão do tempo de recuperação, se um agente farmacológico reverso não for utilizado (GRANHOLM et al., 2006; HONKAVAARA; PYPENDOP; ILKIW, 2017; NAGORE et al., 2013; SELMI et al., 2003).

Os agonistas alfa-2 têm efeitos diretos na homeostase da glicose, pois ao se ligarem aos receptores alfa-2, levam ao aumento das concentrações de glicose sanguínea em cães e gatos (BOUILLON et al., 2020; GUEDES; RUDE, 2013; KANDA; HIKASA, 2008; RESTITUTTI et al., 2012). O aumento da glicemia ocorrido 60 minutos após a aplicação de dexmedetomidina nos animais da atual pesquisa também foi observado quando este fármaco foi administrado na dose de 10 µg/kg IV em gatos saudáveis, devido a ativação dos receptores alfa-2 localizados nas células beta pancreáticas, que culminam na inibição da liberação de insulina e consequente hiperglicemia (BOUILLON et al., 2020).

A ocorrência de efeitos adversos foi praticamente inexistente, confirmando a eficácia e a segurança da dose estudada. Apesar disso, episódios de vômitos foram registrados, mesmo na presença de jejum prévio. Êmese foi relatada por outros autores após administração de dexmedetomidina em gatos (GRANHOLM et al., 2006; NAGORE et al., 2013; PORTERS et al., 2014; SANTOS et al., 2010; SIMON; STEAGALL, 2020; SLINGSBY; TAYLOR; MONROE, 2009). Esse efeito pode ocorrer, principalmente quando administrado isoladamente, devido à estimulação direta da zona de gatilho dos quimiorreceptores (SIMON; STEAGALL, 2020). Sendo o jejum alimentar e hídrico imprescindível quando a mesma for utilizada em protocolos de sedação em gatos.

7 CONCLUSÕES

A dexmedetomidina na dose de 10 µg/kg administrada por via intramuscular promoveu sedação profunda, com rápido início de ação e duração superior a 60 minutos, com poucas alterações nos parâmetros fisiológicos e sem repercussões clínicas importantes.

O perfil farmacocinético foi caracterizado por uma rápida absorção, metabolização e eliminação em gatos saudáveis, sendo uma alternativa segura em protocolos de sedação na espécie em questão.

REFERÊNCIAS

AARNES, T. K.; DENT, B. T.; LAKRITZ, J.; KUKANICH, B.; WAVREILLE, V. A.; LERCHE, P.; PEREIRA, C. H. R.; BEDNARSKI, R. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 84, n. 4, p. 1–5, 1 abr. 2023.

AHLQUIST, R. P. A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 153, n. 3, p. 586–600, 1 jun. 1948.

ALSHEMEILI, M.; LOBO, F. A. Is dexmedetomidine a lazy drug or do we have lazy anesthesiologists? **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 73, n. 2, p. 128–131, mar. 2023.

AUGER, M.; FAZIO, C.; DE SWARTE, M.; BUSSIÈRES, G.; SCHAEFER, D.; SPRINGER, C. M. Administration of certain sedative drugs is associated with variation in sonographic and radiographic splenic size in healthy cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 60, n. 6, p. 717–728, 31 nov. 2019.

BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 606–617, set. 2002.

BHALLA, R. J.; TRIMBLE, T. A.; LEECE, E. A.; VETTORATO, E. Comparison of intramuscular butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine for sedation in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 325–331, 1 abr. 2018.

BIERMANN, K.; HUNGERBÜHLER, S.; MISCHKE, R.; KÄSTNER, S. B. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 2, p. 137–150, mar. 2012.

BIRNBAUMER, L.; ABRAMOWITZ, J.; BROWN, A. M. Receptor-effector coupling by G proteins. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes**, v. 1031, n. 2, p. 163–224, maio 1990.

BOUILLON, J.; DUKE, T.; FOCKEN, A. P.; SNEAD, E. C.; COSFORD, K. L. Effects of dexmedetomidine on glucose homeostasis in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 4, p. 344–349, 15 abr. 2020.

CASTRO, M. L.; CERQUEIRA CÂMARA, B. M.; OLIVEIRA BARRETO, M. S.; WENCESLAU, R. R.; KAROLLINI E SILVA, A.; FAGUNDES, N.; SILVA, R. A.; MARIANI PIMENTA, E. L.; BEIER, S. L. Effect of Dexmedetomidine Low Doses with or without Midazolam in Cats: Clinical, Hemodynamic, Blood Gas Analysis, and Echocardiographic Effects. **Anesthesiology Research and Practice**, v. 2022, p. 1–16, 24 nov. 2022.

COTECCHIA, S.; KOBILKA, B. K.; DANIEL, K. W.; NOLAN, R. D.; LAPETINA, E. Y.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J.; REGAN, J. W. Multiple second messenger pathways of alpha-adrenergic receptor subtypes expressed in eukaryotic cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 1, p. 63–69, jan. 1990.

COURT, M. H. **Feline Drug Metabolism and Disposition: Pharmacokinetic Evidence for Species Differences and Molecular Mechanisms** *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* set. 2013.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, v. 10, n. 4, p. 355–369, jun. 2000.

DENT, B. T.; AARNES, T. K.; WAVREILLE, V. A.; LAKRITZ, J.; LERCHE, P.; KUKANICH, B.; PEREIRA, C. H. R.; BEDNARSKI, R. M. **Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs**. v. 80, n. 10, p. 969-975, out 2019.

DE SANT'ANA ALVES, L.; ARCOVERDE, K. N.; DE OLIVEIRA, C. V. A.; CAVALCANTE, J. M.; ARAÚJO-SILVA, G.; DE PAULA, V. V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine (2 µg·kg⁻¹) in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 171, p. 105229, maio 2024.

DI CESARE, F.; GIOENI, D.; RAVASIO, G.; PELLEGRINI, A.; LUCATELLO, L.; BISUTTI, V.; VILLA, R.; CAGNARDI, P. Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine–methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, n. 4, p. 392–400, 1 jul. 2019.

DREW, G. M.; WHITING, S. B. EVIDENCE FOR TWO DISTINCT TYPES OF POSTSYNAPTIC α -ADRENOCEPTOR IN VASCULAR SMOOTH MUSCLE *in vivo*. **British Journal of Pharmacology**, v. 67, n. 2, p. 207–215, 19 out. 1979.

ESCOBAR, A.; PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; STANLEY, S. D.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered intravenously in isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 2, p. 285–289, fev. 2012.

GERTLER, R.; BROWN, H. C.; MITCHELL, D. H.; SILVIUS, E. N. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 14, n. 1, p. 13–21, 11 jan. 2001.

GIOENI, D.; BRIOSCHI, F. A.; DI CESARE, F.; RABBOGLIATTI, V.; AMARI, M.; ZANZANI, S.; CAGNARDI, P.; RAVASIO, G. Oral transmucosal or intramuscular administration of dexmedetomidine–methadone combination in dogs: Sedative and physiological effects. **Animals**, v. 10, n. 11, p. 1–11, 1 nov. 2020.

GRANHOLM, M.; MCKUSICK, B. C.; WESTERHOLM, F. C.; ASPEGRÉN, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 4, p. 214–223, jul. 2006.

GRUBB, T.; SAGER, J.; GAYNOR, J. S.; MONTGOMERY, E.; PARKER, J. A.; SHAFFORD, H.; TEARNEY, C. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 56, n. 2, p. 59–82, 1 mar. 2020.

GUEDES, A. G.; RUDE, E. P. Effects of pre-operative administration of medetomidine on plasma insulin and glucose concentrations in healthy dogs and dogs with insulinoma. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 472–481, set. 2013.

HANNIVOORT, L. N.; ABSALOM, A. R.; STRUYS, M. M. R. F. **The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical anaesthesia practice** *Current opinion in anaesthesiology* NLM (Medline), 1 ago. 2020.

HOLLIDAY, S. F.; KANE-GILL, S. L.; EMPEY, P. E.; BUCKLEY, M. S.; SMITHBURGER, P. L. Interpatient Variability in Dexmedetomidine Response: A Survey of the Literature. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1–12, 2014.

HONKAVAARA, J.; PYPENDOP, B.; ILKIW, J. The impact of MK-467 on sedation, heart rate and arterial blood pressure after intramuscular coadministration with dexmedetomidine in conscious cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 811–822, 1 jul. 2017.

HONKAVAARA, J.; PYPENDOP, B.; TURUNEN, H.; ILKIW, J. The effect of MK-467, a peripheral α_2 -adrenoceptor antagonist, on dexmedetomidine-induced sedation and bradycardia after intravenous administration in conscious cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 1, p. 42–51, 1 jan. 2017.

JULIÃO, G. H.; ABIMUSSI, C. J. X. Uso de dexmedetomidina em Medicina Veterinária: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 17, n. 1, p. 26–32, 8 maio 2019.

KAIVOSAARI, S.; TOIVONEN, P.; AITIO, O.; SIPILÄ, J.; KOSKINEN, M.; SALONEN, J. S.; FINEL, M. Regio- and Stereospecific *N*-Glucuronidation of Medetomidine: The Differences between UDP Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 and UGT2B10 Account for the Complex Kinetics of Human Liver Microsomes. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 8, p. 1529–1537, ago. 2008.

KANDA, T.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. **Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire**, v. 72, n. 3, p. 278–86, abr. 2008.

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

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEN, M.; MYKKÄNEN, K.; ROPPONEN, H.; VAINIO, O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1073–1080, 1 jul. 2001.

KUUSELA; RAEKALLIO; ANTTILA; FALCK; MÖLSÄ; VAINIO. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 1, p. 15–20, 9 fev. 2000.

LANGER, S. Z. Presynaptic regulation of catecholamine release. **Biochemical Pharmacology**, v. 23, n. 13, p. 1793–1800, jul. 1974.

LOUIZOS, C.; YÁÑEZ, J. A.; FORREST, L.; DAVIES, N. M. **Understanding the Hysteresis Loop Conundrum in Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Relationships**. v. 14, n. 1, p. 34–91, 2014.

CARVALHO, L. M.; DA SILVA, M. B.; WITKOWSKI, S. M.; DAMASCENO, B. M.; SPIES JUNIOR, D. M.; FIORELLI, L. H. O.; DE ANUNCIAÇÃO, L. H. G. R. Medicações Alfa-2 agonistas adrenérgicos na Unidade de Terapia Intensiva pediátrica: revisão de literatura. **Peer Review**, v. 5, n. 25, p. 519–528, 29 dez. 2023.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010.

FEDERICO, M. P.; SAKATA, R. A. P.; PINTO, P. F. C.; FURTADO, G. H. C. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 201–205, 2017.

MENDES, G. M.; SELMI, A. L.; BARBUDO-SELMÍ, G. R.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. P. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 5, p. 265–270, 2003.

NAGORE, L.; SOLER, C.; GIL, L.; SERRA, I.; SOLER, G.; REDONDO, J. I. Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 3, p. 222–228, jun. 2013.

PAN, S.-Y.; LIU, G.; LIN, J.-H.; JIN, Y.-P. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Premedication in Balanced Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis in Dogs. **Animals**, v. 11, n. 11, p. 3254, 14 nov. 2021.

PORTERS, N.; BOSMANS, T.; DEBILLE, M.; DE ROOSTER, H.; DUCHATEAU, L.; POLIS, I. Sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine and buprenorphine after oral transmucosal or intramuscular administration in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 1, p. 90–96, jan. 2014.

PORTERS, N.; DE ROOSTER, H.; BOSMANS, T.; BAERT, K.; CHERLET, M.; CROUBELS, S.; DE BACKER, P.; POLIS, I. Pharmacokinetics of oral transmucosal and intramuscular dexmedetomidine combined with buprenorphine in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 2, p. 203–208, abr. 2015.

PYPENDOP, B. H.; ESCOBAR, A.; SIAO, K. T.; STANLEY, S. D.; ILKIW, J. E. Effect of dexmedetomidine on its clearance: A pharmacokinetic model. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 1, p. 89–91, fev. 2013.

PYPENDOP, B. H.; HONKAVAARA, J.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine, MK-467, and their combination following intravenous administration in male cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 460–468, 2016.

PYPENDOP, B. H.; HONKAVAARA, J.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine, MK-467 and their combination following intramuscular administration in male cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 823–831, 1 jul. 2017.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine after intravenous administration of a bolus to cats. **AJVR**, v. 75, n. 5, p. 441–445, maio. 2014.

RAMOO, S.; BRADBURY, L.; ANDERSON, G.; ABRAHAM, L. Sedation of hyperthyroid cats with subcutaneous administration of a combination of alfaxalone and butorphanol. **Australian Veterinary Journal**, v. 91, n. 4, p. 131–136, abr. 2013.

RESTITUTTI, F.; RAEKALLIO, M.; VAINIONPÄÄ, M.; KUUSELA, E.; VAINIO, O. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 481–485, ago. 2012.

ROBERTSON, S. A.; GOGOLSKI, S. M.; PASCOE, P.; SHAFFORD, H. L.; SAGER, J.; GRIFFENHAGEN, G. M. AAEP Feline Anesthesia Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 7, p. 602–634, 1 jul. 2018.

RUTHERFORD, A.-A.; SANCHEZ, A.; MONTEITH, G.; TISOTTI, T.; AGUILERA, R.; VALVERDE, A. Article Description and validation of a new descriptive and multiparametric numeric rating scale to assess sedation in cats. **CVJ**, v. 63, p. 603–608, 2022.

SANTANGELO, B.; HAREL, M.; FOUREL, I.; MICIELI, F.; CATALDI, M.; SEGARD-WEISSE, E.; PORTIER, K. Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. **The Veterinary Journal**, v. 251, p. 105346, set. 2019.

SANTOS, L. C. P.; LUDDERS, J. W.; ERB, H. N.; BASHER, K. L.; KIRCH, P.; GLEED, R. D. Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 5, p. 417–424, 2010.

SCHEININ, H.; KARHUVAARA, S.; OLKKOLA, K. T.; KALLIO, A.; ANTTILA, M.; VUORILEHTO, L.; SCHEININ, M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 5, p. 537–546, nov. 1992.

SELMÍ, A. L.; MENDES, G. M.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. P.; BARBUDO-SELMÍ, G. R. **Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats.** *JAVMA*. [s.l: s.n.]. v. 222, n. 1, p. 37-41, 1 jan. 2003.

SIMON, B. T.; STEAGALL, P. V. **Feline procedural sedation and analgesia: When, why and how** *Journal of Feline Medicine and Surgery* SAGE Publications Ltd, 1 nov. 2020.

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M.; MONROE, T. Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: A comparison between intramuscular and oral transmucosal administration. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, n. 10, p. 829–834, 1 out. 2009.

TALUKDER, M. H.; HIKASA, Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche vétérinaire*, v. 73, n. 3, p. 224–36, jul. 2009.

TATHIANA MOURÃO DOS ANJOS; HARALD FERNANDO VICENTE DE BRITO. Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas. *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v. 7, n. 23, p. 554–567, 2009.

VOLPATO, J.; MATTOSO, C. R. S.; BEIER, S. L.; COELHO, M. M.; TOCHETO, R.; KIRSTEN, C. E.; YONEZAWA, L. A.; SAITO, M. E. Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine–butorphanol alone or in combination with ketamine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 17, n. 6, p. 500–506, 9 jun. 2015.

WEERINK, M. A. S.; STRUYS, M. M. R. F.; HANNIVOORT, L. N.; BARENDs, C. R. M.; ABSALOM, A. R.; COLIN, P. **Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine** *Clinical Pharmacokinetics* Springer International Publishing, 1 ago. 2017.

APÊNDICES

Feline Multiparametric Sedation Score (FMSS) (RUTHERFORD et al., 2022).

	Escore
Postura	
Sentar e/ou andar, sem ataxia	0
Decúbito esternal, cabeça erguida e/ou capaz de ficar em pé com ataxia leve se andando	1
Decúbito esternal ou lateral com cabeça para baixo, ataxia grave se andando	2
Decúbito mesmo quando estimulado	3
Comportamento	
Alerta, interação normal com o avaliador	0
Alerta, mas resposta mais lenta que o normal à interação com o avaliador	1
Resposta mínima à interação com o avaliador	2
Nenhuma resposta à interação	3
Resposta ao som	
Reage rapidamente a palmas ou muito distraído para reagir	0
Resposta mais lenta ou suave do que o normal para bater palmas	1
Resposta muito leve a palmas	2
Nenhuma resposta a palmas	3
Resposta à contenção e/ou injeção IM/cateter IV	
Resiste prontamente à contenção ou é muito interativo com o condutor, forte resposta à inserção da agulha	0
Resistência inicial para restringir, mas desiste, resposta moderada agulhar	1
Resistência mínima, fácil de conter, resposta suave à agulha	2
Sem resistência para restringir, sem resposta à agulha	3
Pontuação total de sedação	(0 – 12)

