

AVALIAÇÃO DE SEDAÇÃO POR VIA ORAL TRANSMUCOSA EM GATOS (FELIS CATUS) PELA ASSOCIAÇÃO DE DEXMEDETOMIDINA E DEXTROCETAMINA

De Bortoli, Anderson Wylliam.¹
Ribeiro, Rodrigo Neca.²

RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia dos efeitos sedativos da dexmedetomidina associada ao cloridrato de dextrocetamina pela via oral transmucosa (OTM) em gatos como medicação pré-anestésica, considerando a utilização de uma escala de sedação validada. Essa via torna possível a administração de fármacos de forma menos estressante e invasiva, sendo recomendada a sua utilização em gatos. Para esse estudo foram utilizados um total de 20 felinos provenientes da rotina do Hospital Veterinário FAG. O nível de sedação foi avaliado em dois momentos, T0 e T20. No T20 mostrou-se uma diferença estatística significativa em relação ao nível de sedação no T0, comprovando assim a absorção pela via OTM. O nível de sedação obtido no T20 se enquadra em um nível de sedação moderada permitindo manipulação dos pacientes e o acesso venoso de forma tranquila.

Palavras-chave: via de administração, anestesiologia, felinos.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the efficacy of the sedative effects of dexmedetomidine associated with dextroketaamine hydrochloride by the oral transmucosal route (OTM) in cats as preanesthetic medication, considering the use of a validated sedation scale. This route makes it possible to administer drugs in a less stressful and invasive way, and it is recommended for use in cats. For this study, a total of 20 felines from the routine of the Veterinary Hospital FAG were used. The sedation level was evaluated in two moments, T0 and T20. In T20, there was a statistically significant difference in relation to the level of sedation at T0, thus confirming the OTM absorption. The level of sedation obtained in T20 fits into a moderate level of sedation allowing patient manipulation and venous access in a quiet manner.

Key words: route of administration, anesthesiology, felines.

1. INTRODUÇÃO

A sedação descreve um estado em que a resposta de um animal a estímulos externos é reduzida, sendo um procedimento comum, muito utilizado para melhorar a segurança durante a manipulação, facilitando procedimentos menores sem anestesia

¹Graduando em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário da fundação Assis Gurgacz. E-mail: anderson_debortoli@hotmail.com

²Médico Veterinário. Pós-graduado em CMCPA pelo Instituto Qualittas. Mestrando em Produção Sustentável e Saúde Animal UEM. Professor do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário da fundação Assis Gurgacz. E-mail: rodrigoribeiro@hotmail.com

geral (YOUNGBLOOD ET AL., 2018). Antes da anestesia geral, a sedação é um componente importante da medicação pré-anestésica, proporcionando a ansiólise, contribuindo para a anestesia balanceada, proporcionando uma recuperação mais suave (WAGNER et al., 2017).

Aplicação intramuscular (IM) é a via mais difundida para administração de sedativos e analgésicos, entretanto, em gatos, essa via de administração necessita de uma certa habilidade técnica e contenção física, já a via oral transmucosa (OTM) além de não ser invasiva é menos estressante para o animal e mais simples de ser realizada (SLINGSBY et al., 2009).

A avaliação do nível de sedação é algo individual e necessita que o avaliadores estejam habituados com o comportamento do animal. Por isso as escalas padronizadas servem como ferramenta para avaliações de diferentes fármacos em diversas vias reduzindo assim as variações na avaliação do nível de sedação (WAGNER et al., 2017).

As drogas são rapidamente absorvidas pela grande vascularização presente na boca, a administração por via OTM pode oferecer uma rota melhorada para administração de sedativos em gatos tendo em vista que a administração por essa via é mais simples, o que torna útil quando se trabalha com espécies de animais difíceis de conter (ROBERTSON et al., 2005).

Os gatos em geral são animais que ficam estressados quando removidos de seu território habitual, por manipulações abruptas, assim muitas vezes para realizar pequenos procedimentos, há a necessidade da sedação ou tranquilização deste paciente, para isso o médico veterinário deve individualizar o paciente e entender as particularidades anatômicas, bem como a fisiologia, diferenciando-o das outras espécies fazendo assim a escolha de um protocolo de atendimento específico para esse paciente (PIRES et al., 2010).

A dexmedetomidina formada pelo enantiômero dextrogiro da medetomidina, apresenta como principais qualidades sua rápida ação e possibilidade de variar a profundidade da sedação e da analgesia, reduzindo significativamente o requerimento de anestésico geral (BAGATINI et al., 2002).

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos são amplamente utilizados na medicina veterinária para induzir sedação, ansiólise e analgesia, mostrando-se útil como medicação pré-anestésica sendo possível fazer sua administração pela via OTM (SLINGSBY et al., 2009). O estresse influencia no nível de sedação dos pacientes em

decorrência da competição da dexmedetomidina e da adrenalina nos receptores adrenérgicos (Grint et al., 2009; Porters et al., 2014).

O cloridrato de cetamina é um agonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) comercializado na forma hidrossolúvel permitindo sua utilização pelas vias intravenosa, intramuscular, intranasal, oral e retal. A forma racêmica da cetamina ainda é a mais difundida e utilizada na medicina veterinária, essa forma associa os dois enantiômeros ópticos, a dextro e a levocetamina (HIRANO, 2015).

As vantagens da dextrocetamina em relação a sua forma racêmica permite a utilização de doses menores para produzir anestesia e analgesia satisfatoriamente, promovendo um menor tempo de recuperação e menor incidência de efeitos adversos, o uso isolado não é indicado pela ocorrência de efeitos adversos como excitação, hipertensão e hipertonidade muscular, sendo assim indica-se a associação de fármacos sedativos e miorrelaxantes, sua associação com agonistas alfa-2 adrenérgicos prolonga e potencializa o seu efeito (OLIVEIRA et al., 2004).

3. METODOLOGIA

Esse estudo foi submetido à análise e julgamento da Comissão de Ética no uso de animais do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, com recomendações, sob o protocolo nº 1818, aprovado no dia 05/07/2017. Foram utilizados 20 gatos (*Felis catus*) hígidos, sendo 10 machos e 10 fêmeas, sem raça definida, com idade mínima de 4 meses e peso médio de $3,58\text{kg} \pm 0,96$. Todos os pacientes foram submetidos a orquiectomia ou ovariectomia eletiva, escolhidos aleatoriamente conforme a rotina do Hospital Veterinário FAG.

Esses felinos passaram por uma consulta prévia realizada por um médico veterinário, em todos os animais foram possíveis coletar sangue por punção de veia jugular, a fim de realizar hemograma completo e exames bioquímicos séricos de função hepática e renal. No dia do procedimento, os pacientes foram acondicionados em gaiolas individuais na sala de pré-operatório. A primeira avaliação do nível de sedação era realizada no tempo zero (T0), seguindo a escala de Grint et al., (2010), (Figura 1) os escores atribuídos eram anotados em fichas do próprio paciente. Em seguida era feita a administração de dexmedetomidina 20 mcg/kg e

cloridrato de dextroacetamina 4 mg/kg puxados dentro de uma mesma seringa de 1 ml a qual tinha seu bocal inserido entre o primeiro e segundo pré-molar para dispersar a solução. Após a administração dos fármacos o paciente foi mantido em local calmo e escuro, a fim de reduzir ao máximo estímulos que pudessem interferir na avaliação. Após 20 minutos (T20) a avaliação do nível de sedação era repetida e os scores eram atribuídos e anotados na ficha do paciente.

Figura – 1 Escala de sedação de Grint et al., 2010

Variable	Score
Spontaneous posture	
Standing	0
Tired but standing	1
Lying but able to rise	2
Lying and difficulty rising	3
Unable to rise	4
Palpebral reflex	
Brisk	0
Slow but with full corneal sweep	1
Slow and with only partial corneal sweep	2
Absent	3
Eye position	
Central	0
Rotated forward or downward but not obscured by third eyelid	1
Rotated forward or downward and obscured by third eyelid	2
Jaw and tongue relaxation	
Normal jaw tone and strong gag reflex	0
Reduced jaw tone but moderate gag reflex	1
Much reduced jaw tone and slight gag reflex	2
No jaw tone or gag reflex	3
Response to noise (handclap)	
Normal startle reaction (head turns toward noise or dog cringes)	0
Reduced startle reaction (reduced head turn or minimal cringing)	1
Minimal startle reaction	2
Absent startle reaction	3
Resistance when laid in lateral recumbency	
Much struggling; will not allow being placed in this position	0
Some struggling, but will allow being placed in this position	1
Minimal struggling	2
No struggling	3
General appearance and attitude	
Excitable	0
Awake and normal	1
Tranquil	2
Stuporous	3

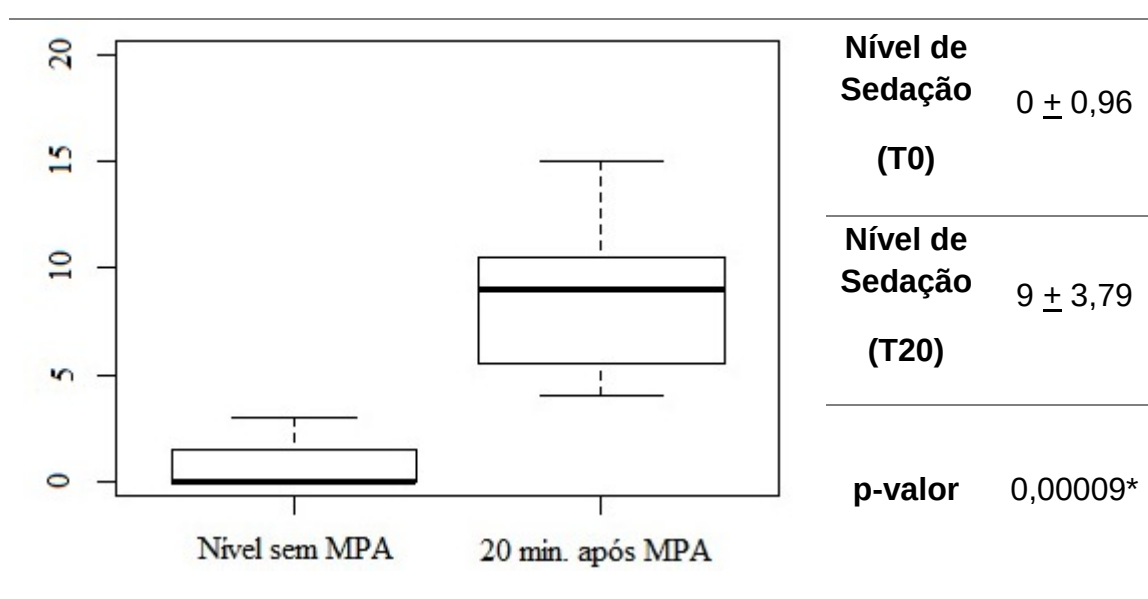
Fonte: Grint et al., 2010.

Os dados obtidos foram tabulados e realizados testes de Shapiro-Wilk para normalidade com 95% de confiabilidade nos dados, caso não apresentassem normalidade, foi realizado o teste de Wilcoxon pareado com 95% de confiabilidade. As análises foram realizadas utilizando o software R versão 3.5.1 (R Core Team, 2018).

4. ANÁLISES E DISCUSSÕES

Como os dados não apresentaram normalidade, realizou-se teste de Wilcoxon pareado com 95% de confiabilidade. Como o p-valor foi $<0,05$ (Gráfico 1) conclui-se que as populações não são idênticas, portanto há diferença significativa entre o nível de sedação T0 e o nível de sedação T20.

Gráfico 1. Box-plot, médias e desvios padrão para os níveis e p-valor do teste de Wilcoxon pareado.



Fonte: Arquivo pessoal (2018).

O nível de sedação no T20 mostrou-se maior quando comparado ao nível de sedação no T0, comprovando que houve absorção dos fármacos pela via OTM, fato que corrobora com Porters et al., (2014); Santos et al., (2010); Slingsby et al., (2009), que utilizaram a via OTM para administração de sedativos e analgésicos, demonstrando a eficácia desta via. Slingsby et al., (2009), avaliou o grau de sedação pela escala analógica visual, foram utilizados 40 mcg/kg de dexmedetomidina pelas vias IM e OTM, no qual obteve um nível de sedação semelhante em ambas as vias.

Os valores de sedação após administração da MPA obtidos através da escala de sedação de Grint et al., (2010), foram de $9 \pm 3,79$. Wagner et al., (2017), validou essa escala através de um estudo, sendo atribuído um score entre 4 e 11 para

sedação moderada, os pacientes se tornaram permissivos e colaborativos com a manipulação e ao acesso venoso da veia cefálica.

Santos et al., 2010 compararam a via OTM com a via IM pela associação de 20 mcg/kg de dexmedetomidina com 20 mcg/kg de buprenorfina, o nível de sedação foi avaliado através de uma escala de sedação, após 20 minutos da administração os gatos do grupo da aplicação IM foram significativamente mais sedados.

Escala de sedação diferentes foram utilizadas nos trabalhos citados a cima, o que pode criar uma discordância dos níveis de sedação, impedindo a comparação direta dos resultados entre os trabalhos. De acordo com Wagner et al., (2017), estabelecer evidências para a validade e confiabilidade das pontuações é essencial para garantir a sensibilidade adequada da escala ao avaliar os níveis de sedação e concordância aceitável entre avaliadores. Além disso, o uso de uma escala apropriadamente desenvolvida e validada facilita a comparação de resultados entre estudos, apoiando, assim, a reprodutibilidade.

Outro ponto que pode ter relação com a diferença do nível de sedação entre trabalhos é o volume. Volumes menores administrados pela via OTM têm menos chance de induzir a deglutição e assim, menor perda dos fármacos (Slingsby et al., 2009).

Nesse estudo um gato de 3,5 kg recebia um volume 0,14 mL de dexmedetomidina e 0,28 mL de dextrocetamina, combinados na mesma seringa gerando o volume de 0,42 mL. Já Santos et al., 2010, utilizou um volume de 0,35 ml e Slingsby et al., 2009, 0,28 mL. Gerando assim uma possível diferença na absorção via OTM em cada estudo causando uma possível discordância do nível de sedação entre trabalhos.

Nesse trabalho nenhum gato apresentou êmese, o que também contribuiu com um melhor grau de sedação. Porém foi observada em estudos anteriores que examinaram a dexmedetomidina OTM isolada (Slingsby et al. 2009) e em combinação com buprenorfina (Santos et al. 2010; Porters et al., 2014). O que também pode interferir na comparação do nível de sedação alcançado entre os trabalhos. Segundo Porters et al., (2014) a êmese altera a absorção pela via OTM através da diluição da droga na boca, e de acordo com Santos et al., (2010) pela alteração do PH.

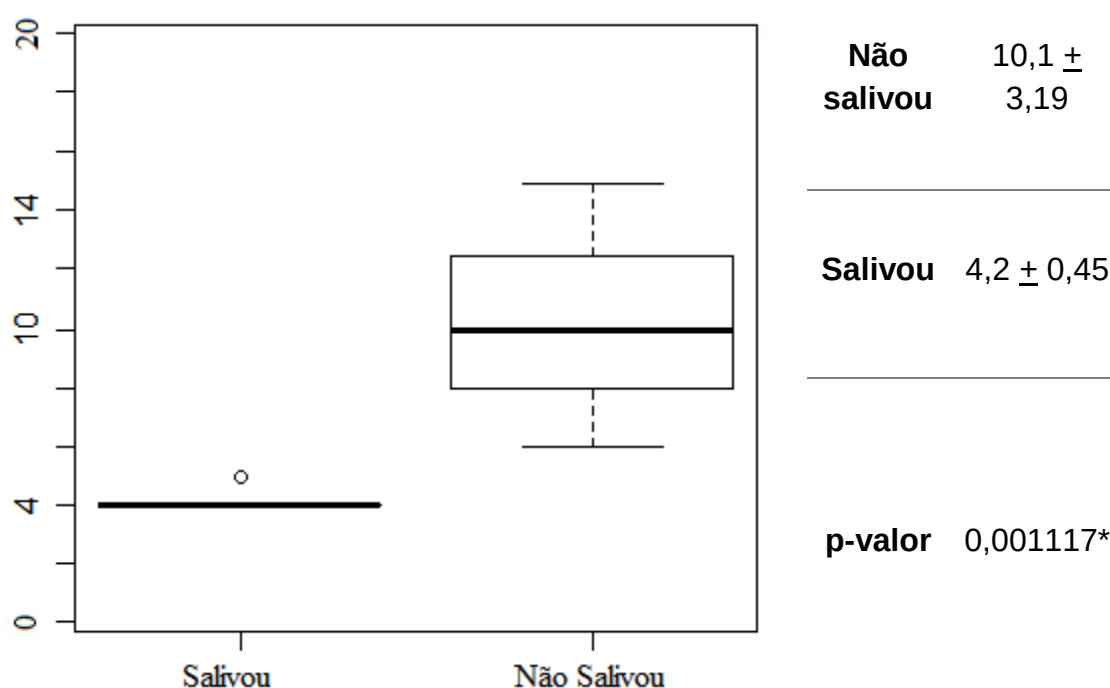
Outro fator que pode variar o nível de absorção dos fármacos e a vasoconstrição periférica através da ativação de adrenoreceptores alfa-2 pós-sinápticos situados na musculatura lisa em vasos sanguíneos (Vieira et al., 2004). A

vasoconstrição dos vasos sanguíneos na mucosa oral pode ocorrer após a administração de dexmedetomidina pela via OTM em gatos, diminuindo a absorção do local de administração (Santos et al., 2010).

Um efeito adverso observado após a administração pela via OTM foi a sialorréia, sendo este um dos fatores que explica a variação do nível de sedação entre os indivíduos. Segundo Santos et al., (2010), a disponibilidade dos fármacos pode ser influenciada pela salivação através da diluição das drogas na boca, reduzindo o gradiente de concentração através da membrana da mucosa oral, que leva a diminuição da concentração plasmática, o que sugere o menor nível de sedação no grupo de animais que apresentaram salivação.

Como o p-valor foi $<0,05$ (Gráfico 2) conclui-se que as populações não são idênticas, portanto há diferença significativa entre o nível de sedação em gatos que salivaram e que não salivaram após T20.

Gráfico 2. *Box-plot*, médias e desvios padrão para os níveis e p-valor do teste de Wilcoxon pareado.



Fonte: Arquivo pessoal (2018).

Os gatos do grupo que não salivaram, obtiveram um score de $10,1 \pm 3,19$, correspondendo com um nível de sedação moderada, no grupo onde houve salivação o score foi de $4,2 \pm 0,45$, também correspondendo a um nível de sedação moderada,

porém, há um intervalo do score entre esses grupos, o que sugere que os gatos que não salivaram ficaram significativamente mais sedados.

A absorção de um fármaco através da membrana da mucosa oral também é afetada pelo pKa e pela lipossolubilidade de um fármaco. O pKa da dexmedetomidina é 7,1 Assim, sendo melhor absorvida no ambiente alcalino da boca do gato (pH entre 8,00-9,00), a dexmedetomidina é lipossolúvel, um fator que favorece a absorção pelas membranas mucosas (Santos et al., 2010).

Como são as moléculas sindicalizadas que atravessarão a membrana, o pH do ambiente é importante, para uma base, o pH deve ser maior que o pKa para aumentar a porção não ionizada. de modo que, em um pH de 7,1, 50% das moléculas em solução estarão na sua forma ionizada (Slingsby et al., 2009).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração de dexmedetomidina e dextrocetamina pela via OTM, foi de fácil realização, produziu um nível de sedação moderada e permitiu a manipulação dos pacientes para introdução do acesso venoso sem maiores dificuldades.

REFERÊNCIAS

BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. **Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico**, Revista Brasileira de Anestesiologia Vol. 52, Nº 5, Setembro - Outubro, 2002

GRINT, N. J.; ALDERSON, B.; DUGDALE, A. H. A. **A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs**, JAVMA, Vol 237, No. 12, December 15, 2010.

GRINT, N. J.; BURFORD, J.; DUGDALE, A. H. A.; **Investigating medetomidinebuprenorphine as preanaesthetic medication in cats**, Journal of Small Animal Practice ,50, 73–81, 2009.

HIRANO, L. Q. L.; **Contencao Quimica e Perfil Farmacocinetico da Dextrocetamina, isolada ou em Associacao ao Midazolam em Jacare-Tinga Caiman crocodilus Linnaeus (1758) (Crocodylia: Alligatoridae)**. Universidade Federal de Goias, 2015.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GARCIA, J. B. S. **Cetamina e Analgesia Preemptiva**, Revista Brasileira de Anestesiologia Vol. 54, 739-752, Nº 5, 2004.

PIRES, M. V. M.; SILVEIRA, A. M. M.; VIEIRA, D. K.; CASTRO, J. L. C.; LIBONATI, J.; FERREIRA, A. M. R. **Coleta de semen em felinos domésticos (felis catus) com o protocolo de propofol e anestesia epidural**, Revista Eletrônica Novo Enfoque, v. 09, n. 09, p. 10 – 13, 2010.

PORTERS, N.; BOSMANS, T.; DEBILLE, M.; 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, 41, 90–96, 2014.

R Core Team (2018). **R: A language and environment for statistical computing**. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

ROBERTSON, S. A.; LASCELLES, B. D. X.; TAYLOR, P. M.; SEAR, J. W. **PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration**, J. vet. Pharmacol. Therap. 28, 453–460, 2005.

SANTOS, L. C.; 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, 37, 417–42 , 2010.

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, 11, p. 829-834, 2009.

VIEIRA, A. M.; SCHNAIDER, T. B.; BRANDÃO, A. C. A.; PEREIRA, F. A.; COSTA, E. D.; FONSECA, C. E. P. **Clonidina e dexmedetomidina por via peridural para analgesia e sedação pós-operatória de colecistectomia**, Revista Brasileira de Anestesiologia 473 Vol. 54, Nº 4, 2004.

WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. **Sedation levels in dogs: a validation study**, BMC Veterinary Research, 13:110, 2017.

YOUNGBLOOD, B. L.; UEYAMA, Y.; BELFORT, G. M.; HAMMOND, R. H.; DAI, J. SALITURO, F. G.; ROBICHAUD, A. J.; DOHERTY, J. J. **A new method for determining levels of sedation in dogs: A pilot study with propofol and a novel neuroactive steroid anesthetic**, Journal of Neuroscience Methods 305, 82–88, 2018.