



AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES DA DEXMEDETOMIDINA, ISOLADA OU ASSOCIADA À ATROPINA, EM FELINOS

**Letícia Rodrigues Parrilha¹; Luísa Zerbetto Furlan¹; Eduardo Raposo
Monteiro².**

RESUMO: Os efeitos cardiovasculares da administração da dexmedetomidina administrada isoladamente ou associada à atropina foram estudados em felinos. Seis gatos foram tratados com salina ou atropina e 15 minutos depois, receberam a administração de dexmedetomidina de acordo com os seguintes tratamentos: DEX15, salina (0,1 mL/kg) + dexmedetomidina (15 µg/kg); DEX30, salina (0,1 mL/kg) + dexmedetomidina (30 µg/kg); ADEX15, atropina (0,05 mg/kg) + dexmedetomidina (15 µg/kg); e ADEX30, atropina (0,05 mg/kg) + dexmedetomidina (30 µg/kg). Os animais foram submetidos aos 4 tratamentos, de forma aleatória, com intervalo de 7 dias entre eles. Foram avaliados a frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) durante 180 minutos. O duplo-produto (DP) foi calculado a partir dos valores de FC e PAS. Os animais que receberam a administração de atropina apresentaram valores mais elevados de FC, PAS e DP em relação aos tratados com salina. O pré-tratamento com atropina foi mais eficaz em prevenir a diminuição de FC quando associado à dose mais baixa de dexmedetomidina (ADEX15). Em ADEX30, os valores de FC diminuíram em relação aos valores basais dos 45 aos 180 minutos após a administração de dexmedetomidina. Não houve diferença nos valores de PAS entre os tratamentos ADEX15 e ADEX30. Embora o pré-tratamento com atropina seja capaz de prevenir a diminuição na frequência cardíaca causada pela dexmedetomidina, o seu uso resulta em hipertensão e em maior trabalho cardíaco em relação ao seu uso isolado, conforme demonstrado pelos valores mais elevados de PAS e DP nos tratamentos ADEX15 e ADEX30.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiovascular; Dexmedetomidina; Gatos.

INTRODUÇÃO

Os fármacos da classe dos agonistas alfa-2 são freqüentemente utilizados na anestesia de cães e gatos com o intuito de produzir sedação, analgesia e miorelaxamento. No entanto, todos os agonistas alfa-2 causam redução acentuada da frequência cardíaca (PYPENDOP; VERSTEGEN, 1998). Hipertensão inicial, com uma subsequente diminuição na pressão arterial, são efeitos esperados após a administração de agonistas alfa-2 pela via intravenosa (PYPENDOP; VERSTEGEN 1998). Por outro lado, com o emprego da via intramuscular, comparado à via intravenosa, a fase hipertensiva pode não ser evidenciada (LEMKE, 1999; SINCLAIR, et al., 2002). Adicionalmente, foi demonstrado em cães que a fase hipertensiva parece ser acentuada de forma dose-dependente, ao contrário do que ocorre com o efeito bradicardizante dos agonistas alfa-2 (SINCLAIR et al., 2002).

A dexmedetomidina é um novo agonista alfa2-adrenérgico que apresenta relação de seletividade entre os receptores alfa-2 e alfa-1 de 1600:1 (KALSO et al.,1991). Esse agonista alfa-2 é constituído pelo isômero óptico dextro-rotatório da medetomidina, o qual

¹ Acadêmicas do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. Programa de Bolsas de Iniciação Científica do Cesumar (PROBIC). leparri@hotmail.com, luisa_furlan@hotmail.com,

² Orientador e Docente do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. btraposo@hotmail.com

foi demonstrado como sendo o isômero ativo da mistura racêmica (medetomidina). Por essa razão, a dexmedetomidina demonstrou apresentar efeitos sedativo e analgésico semelhantes àqueles causados pela administração da medetomidina, porém com metade da dose (ANSAH et al., 1998).

Pelo fato de elevarem a frequência cardíaca, os anticolinérgicos como a atropina são freqüentemente associados aos agonistas alfa-2 adrenérgicos para evitar a bradicardia causada por esses fármacos. No entanto, alguns estudos demonstram que a associação de um anticolinérgico pode não ser benéfica. Em cães, a associação do glicopirrolato, um fármaco de classe dos anticolinérgicos, foi capaz de atenuar a bradicardia e a diminuição do débito cardíaco resultante da administração da romifidina (SINCLAIR et al., 2002). No entanto, a fase hipertensiva foi intensificada quando o anticolinérgico foi associado. Em outro estudo, realizado em gatos, a administração da atropina foi capaz de atenuar a bradicardia, porém a associação atropina/xilazina resultou em pior performance cardíaca do que o uso isolado da xilazina (DUNKLE et al., 1986). Baseado nesses resultados de estudos anteriores, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos cardiovasculares da administração da dexmedetomidina isolada ou associada à atropina em gatos.

MATERIAL E MÉTODOS

Seis gatos hígidos (2 machos e 4 fêmeas) adultos, de raças variadas (1 siamês e 5 mestiços) e peso $3,5 \pm 0,8$ kg (média \pm desvio padrão) foram utilizados no estudo.

Previamente ao experimento, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, não sendo privados de água. Os gatos foram submetidos a 4 diferentes tratamentos, de forma aleatória, com intervalo mínimo de uma semana entre si. Os valores basais de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) foram mensurados com auxílio de estetoscópio e um Doppler ultrassônico. A seguir, os animais receberam a administração de salina ou atropina, e decorridos 15 minutos, foi administrada dexmedetomidina de acordo com os seguintes tratamentos: DEX15, salina (0,1 mL/kg) + dexmedetomidina (15 μ g/kg); DEX30, salina (0,1 mL/kg) + dexmedetomidina (30 μ g/kg); ADEX15, atropina (0,05 mg/kg) + dexmedetomidina (15 μ g/kg); e ADEX30, atropina (0,05 mg/kg) + dexmedetomidina (30 μ g/kg). Todos os tratamentos foram administrados pela via intramuscular. A partir dos resultados de FC e PAS obtidos em cada momento, foi calculado o duplo-produto (DP) através da fórmula $DP = FC \times PAS$. As variáveis foram mensuradas por 180 minutos.

Diferenças entre tratamentos ou ao longo do tempo para as variáveis paramétricas foram analisadas por meio da análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Tukey, Correção de Bonferroni ou teste de Dunnett. Todos os testes foram realizados ao nível de 5% ($P < 0,05$) de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios de FC, PAS, e DP estão representados na tabela 1. No momento basal, não houve diferença significativa entre os tratamentos em nenhuma das variáveis.

A administração da atropina resultou em elevação na FC em ADEX15 e ADEX30, mas diferença significativa em relação aos valores basais somente foi observada em ADEX30. A frequência cardíaca foi maior em ADEX30 do que nos tratamentos DEX15 e DEX30 após administração da atropina (tabela 1).

Os valores de FC diminuíram em DEX15 a partir dos 5 minutos e em DEX30 a partir dos 10 minutos após a administração da dexmedetomidina, permaneceram significativamente mais baixos que os valores basais durante todo o estudo. No tratamento ADEX15, os valores de FC diminuíram em relação ao basal somente aos 90 minutos enquanto que em ADEX30, a FC diminuiu significativamente dos 45 aos 180 minutos após a administração da dexmedetomidina. No tratamento ADEX15, os valores de FC foram mais elevados em relação a DEX15 dos 5 aos 60 minutos e aos 120 minutos. No tratamento ADEX30, FC foi maior do que DEX30 dos 15 aos 90 minutos e aos 180 minutos (tabela 1).

Quando comparados ao momento basal, os valores de PAS após a administração da atropina não se alteraram significativamente. Após a administração de dexmedetomidina houve diminuição na PAS aos 90 e 120 minutos em DEX15 e dos 90 aos 180 minutos em DEX30. Nos animais que receberam a administração da atropina, houve elevação da PAS após a administração da dexmedetomidina sendo a diferença significativa em relação ao basal aos 15 e 30 minutos em ADEX15 e aos 30 minutos em ADEX30. A partir dos 45 minutos após a administração da dexmedetomidina, os valores de PAS reduziram gradualmente ao longo do tempo em ADEX15 e ADEX30, sendo o valor da PAS menor aos 180 minutos em ADEX30, quando comparado ao basal. OS valores de PAS foram mais elevados em ADEX15 e ADEX30 do que nos tratamentos DEX15 e DEX30 durante a maior parte do estudo (tabela 1).

Houve diminuição no duplo-produto dos tratamentos DEX15 e DEX30. A redução foi significativa em DEX15 a partir dos 5 minutos e em DEX30 a partir dos 10 minutos, os valores persistindo mais baixos do que os valores basais em ambos os tratamentos até o final do estudo. Aos 180 minutos após a administração da dexmedetomidina, o duplo-produto foi menor em DEX30 do que em DEX15. Nos tratamentos ADEX15 e ADEX30, o duplo-produto diminuiu em relação aos valores basais aos 150 minutos e dos 90 aos 180 minutos, respectivamente. Dos 5 aos 90 minutos após a administração da dexmedetomidina, os valores do duplo-produto permaneceram mais elevados nos animais pré-tratados com atropina (ADEX15 e ADEX30) do que naqueles tratados com salina (DEX15 e DEX30) (tabela 1).

Foi relatado anteriormente que o uso da dexmedetomidina resulta em diminuição da frequência cardíaca em cães e gatos (LEMKE et al., 1993; ANSAH et al., 1998; SINCLAIR et al., 2002). No presente estudo, ambas as doses de dexmedetomidina empregadas resultaram em diminuição da FC. Embora não tenha havido diferença entre os tratamentos DEX15 e DEX30 em nenhum dos momentos estudados, o efeito redutor sobre FC foi mais prolongado com a dose mais elevada (30 µg/kg).

O uso de um anticolinérgico previamente aos agonistas alfa-2 tem sido motivo de debate. Em cães, as principais vantagens dessa associação, em relação ao uso isolado do agonista alfa-2, são prevenir a redução na FC e atenuar diminuições no débito cardíaco e transporte de oxigênio (SINCLAIR et al., 2002). Por outro lado, a associação de um anticolinérgico ao agonista alfa-2 intensifica e prolonga a fase hipertensiva e aumenta o DP (LEMKE et al., 1993; SINCLAIR et al., 2002), sendo esse efeito exacerbado com o uso de doses mais elevadas do agonista alfa-2 (SINCLAIR et al., 2002). Diferentemente do que ocorre em cães, a dose de dexmedetomidina administrada (15 versus 30 µg/kg) não influenciou significativamente a pressão arterial sistólica em gatos. Houve diminuição na PAS ao longo do tempo independente da dose. No entanto, hipotensão (PAS < 100 mmHg) não foi observada. O pré-tratamento com atropina resultou em hipertensão (PAS > 160 mmHg) de mesma magnitude nos gatos tratados com a maior (30 µg/kg) e a menor (15 µg/kg) dose de dexmedetomidina.

Tabela 1: Valores médios (\pm desvio padrão) das variáveis cardiovasculares em 6 gatos anestesiados com duas doses de dexmedetomidina isoladamente (15 e 30 μ g/kg) ou pré-tratados com atropina (0,05 mg/kg – ADEX15 e ADEX30).

	Basal	AT	5	10	15	30	45	60	90	120	150	180
FC (bpm)												
DEX15	174 \pm 21	165 \pm 11	131 \pm 31*	120 \pm 31*	115 \pm 32*	105 \pm 27*	93 \pm 15*	91 \pm 13*	94 \pm 10*	105 \pm 22*	125 \pm 38*	143 \pm 26
DEX30	174 \pm 22	177 \pm 23	149 \pm 31	135 \pm 26*	125 \pm 27*	103 \pm 20*	94 \pm 12*	92 \pm 9*	91 \pm 6*	92 \pm 16*	95 \pm 22*	99 \pm 21*†
ADEX15	169 \pm 19	187 \pm 48	172 \pm 32†	167 \pm 30†	162 \pm 31†‡	170 \pm 23†‡	155 \pm 18†‡	148 \pm 16†‡	129 \pm 13*‡	145 \pm 60†‡	147 \pm 44‡	164 \pm 55‡
ADEX30	181 \pm 19	219 \pm 35*†‡	177 \pm 23†	163 \pm 26†	163 \pm 31†‡	168 \pm 27†‡	152 \pm 18*†‡	144 \pm 10*†‡	131 \pm 13*†‡	117 \pm 9*	117 \pm 13*	142 \pm 33*‡
PAS (mmHg)												
DEX15	134 \pm 11	122 \pm 4	134 \pm 8	132 \pm 16	129 \pm 14	132 \pm 17	127 \pm 19	122 \pm 25	113 \pm 14*	115 \pm 15*	120 \pm 10	121 \pm 16
DEX30	138 \pm 22	135 \pm 28	131 \pm 15	125 \pm 14	128 \pm 12	126 \pm 14	125 \pm 15	123 \pm 18	112 \pm 12*	110 \pm 12*	111 \pm 10*	111 \pm 16*
ADEX15	141 \pm 13	135 \pm 21	158 \pm 28†‡	163 \pm 29†‡	171 \pm 27*†‡	175 \pm 15*†‡	158 \pm 23†‡	147 \pm 25†‡	132 \pm 17	123 \pm 20	114 \pm 16	125 \pm 27
ADEX30	137 \pm 28	131 \pm 13	150 \pm 22	152 \pm 26‡	160 \pm 25†‡	172 \pm 14*†‡	161 \pm 18†‡	152 \pm 16†‡	131 \pm 16	116 \pm 18	118 \pm 23	109 \pm 15*
DP (bpm x mmHg)												
DEX15	23373 \pm 4111	20093 \pm 1670	17515 \pm 4102*	15829 \pm 4586*	14994 \pm 5174*	14049 \pm 4609*	12043 \pm 3383*	11299 \pm 3789*	10649 \pm 2038*	12189 \pm 2908*	15095 \pm 5427*	16724 \pm 3385*
DEX30	23978 \pm 4929	23949 \pm 6005	19851 \pm 5848	16988 \pm 3761*	16164 \pm 4292*	13087 \pm 3246*	11731 \pm 2138*	11389 \pm 2317*	10145 \pm 1420*	10224 \pm 2596*	10463 \pm 2036*	10763 \pm 1491*†
ADEX15	23840 \pm 3521	25401 \pm 7097	27199 \pm 7178†‡	27416 \pm 7545†‡	27872 \pm 6701†‡	29619 \pm 3384†‡	24275 \pm 3312†‡	21601 \pm 3308†‡	17019 \pm 2667†‡	17589 \pm 7205‡	16360 \pm 3579*‡	19739 \pm 5026‡
ADEX30	24937 \pm 6738	28933 \pm 6846†	26492 \pm 5281†‡	25341 \pm 7428†‡	26748 \pm 8892†‡	28971 \pm 5419†‡	24505 \pm 3947†‡	21792 \pm 2197†‡	17068 \pm 2640*†‡	13517 \pm 1900*	13812 \pm 3329*	15177 \pm 2832*

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; DP: duplo produto.

†: diferença significativa em relação a DEX15; ‡: diferença significativa em relação a DEX30; §: diferença significativa em relação a ADEX15; *: diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$).

CONCLUSÃO

A partir dos resultados do presente estudo, é possível concluir que a administração da dexmedetomidina em gatos, nas doses empregadas (15 e 30 µg/kg), resulta em bradicardia e diminuição na pressão arterial. Porém, em gatos saudáveis, não ocorre hipotensão. O pré-tratamento com atropina é capaz de prevenir a ocorrência de bradicardia após a administração da dexmedetomidina. Porém, o seu uso resulta em hipertensão, cuja magnitude não é influenciada pela dose de dexmedetomidina, e em maior trabalho cardíaco em relação ao uso isolado da dexmedetomidina, conforme demonstrado pelos valores mais elevados de pressão arterial sistólica e duplo-produto nos tratamentos ADEX15 e ADEX30.

REFERÊNCIAS

ANSAH, O. B.; RAEKALLIO, M.; VAINIO, O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, p. 380-387, 1998.

DUNKLE, K. et al. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine and glycopyrrolate: Echocardiographic evaluation. **Am J Vet Res**, v. 47, p. 2212-2216, 1986.

KALSO, E. A.; PÖYHIÄ, R.; ROSENBERG, P. R. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha₂-adrenergic agonist. **Pharmacology & Toxicology**, v. 68, n. 2, p. 140-143, 1991.

LEMKE, K. A. et al. Hemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in isoflurane-xylazine-anesthetized dogs. **Veterinary Surgery**, v.22, n.2, p.163-169, 1993.

PYPENDOP, B. H.; VERSTEGEN, J. P. Hemodynamic Effects of medetomidine in the dog: a dose titration Study. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 27, n. 6, p. 612-622, 1998.

SINCLAIR, M. D. et. al. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. **Veterinary Anaesthetic Analgesic**, v. 29, p. 1-13, 2002.