

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ÚNICA**

**JULIANA RIZERIO MONCAYO**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA SOB  
PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM COELHOS (*Oryctolagus  
cuniculus*): Uma alternativa a composição de protocolos  
anestésicos para programas de controle populacional**

**São Paulo**

**2024**

**JULIANA RIZERIO MONCAYO**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA SOB  
PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM COELHOS (*Oryctolagus  
cuniculus*): Uma alternativa a composição de protocolos  
anestésicos para programas de controle populacional**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós- Graduação em Saúde única da Universidade de Santo Amaro como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Bernardino de Almeida

**São Paulo**

**2024**

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

M747a      Moncayo, Juliana Rizerio.  
              Avaliação dos efeitos da dexmedetomidina sob parâmetros  
              cardiovasculares em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*): uma alternativa a  
              composição de protocolos anestésicos para programas de controle  
              populacional / Juliana Rizerio Moncayo. – 2024.

              87 p.: il.  
              Orientador: Prof. Dr. Thiago Bernardino.

              Dissertação (Mestrado em Saúde Única) - Universidade Santo  
              Amaro, 2024.  
              Bibliografia incluída.

              1. Alfa-2. 2. Débito Cardíaco. 3. Pets não convencionais. 4.  
              Lagomorfos. I. Bernardino, Thiago. II. Título.

CDD 636

Elaborada por Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: Moncayo, Juliana Rizerio Moncayo

**Título: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA SOB PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*): Uma alternativa a composição de protocolos anestésicos para programas de controle populacional.**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós- graduação em Saúde única da Universidade de Santo Amaro como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

**Aos meus pais, Silvana e Roberto  
(*in memoriam*), e a minha avó Zenaide.**

## AGRADECIMENTOS

À toda minha família, em especial à minha mãe que sempre esteve ao meu lado dando apoio, amor e força, e segurando todas as barras possíveis para que eu pudesse passar por várias etapas e chegar até aqui; ao meu pai (in memoriam), que sempre torceu e vibrou pelas minhas conquistas e que com certeza estaria na “primeira fileira” pra me aplaudir de pé.

À Deus que sempre guia meus caminhos.

À todos os meus amigos que estiveram presentes e me deram muito apoio nessa etapa da minha vida, em especial Gustavo Schiavi, Juliana Nhanharelli, Fabiana Fontes, e Andressa Kotleski de Lima, essa que além de amiga e parceira me ensina tanto, me impulsiona na minha carreira profissional e acadêmica, passa perrengues comigo e que foi essencial para a elaboração, desenvolvimento e finalização deste trabalho. Aos meus amigos da graduação, que mesmo longe estão sempre perto e no coração: Ériky, Vanessa, Carolina, Débora.

À todos que disponibilizaram seu tempo para colaborar de alguma forma com esse projeto. Foram muitos. Colegas e amigos de todos os lados. Sou muito grata por tudo e todos e vou nomear alguns. A começar pelo Flávio Cunha, excelente cardiologista e acima de tudo parceiro, e que foi essencial para o desenvolvimento do trabalho; à toda equipe da Clínica Veterinária Zoo Parque (Dona Eli; Letícia; Jade; toda equipe em geral; e principalmente Nádja e Júlio que além de terem me auxiliado muito no processo são amigos para toda vida); Isabella Vieira; Júlia Cereda, Maria Fernanda, Beatriz Sanches, Renata Menezes, Yann Alonso, Stefhani Chan; Giovanna Funiscello, Carine Amaral; meus estagiários queridos e muitas outras pessoas que participaram direta e indiretamente de tudo. À todos do Hospital Veterinário Unisa (desde a equipe de apoio, setor administrativo, corpo clínico e toda minha equipe “ANEST”). Obrigada!

Agradeço de forma especial a quem está ao meu lado todos os dias, compartilhando a vida e o amor; e que além de tudo teve total participação no desenvolvimento desse trabalho: Filipe Aguera Pinheiro. Obrigada por tudo. Sem você teria sido muito mais difícil.

Aos meus cachorros, Bruno e Joaquim, meus companheiros.

Ao meu orientador, Thiago Bernardino por toda calma e paciência quando me faltava e por toda a ajuda e apoio nessa etapa da minha vida.

A todos os professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica até o momento, em especial Adriana Cortez, Celso Martins, Rafael Agopian, Acácia Elias, Paulo César de Carvalho, Elizabeth Bohland, Rodrigo Cruz, Cláudia Brito.

À Universidade Santo Amaro pela oportunidade de crescimento profissional.

À coordenação e secretaria da pós-graduação em Saúde Única.

À Élida que proporcionou grande suporte no decorrer da pós.

Aos meus pacientes, que me impulsionam todos os dias a trabalhar com amor.

## RESUMO

Moncayo, J. R. **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA SOB PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*): Uma alternativa a composição de protocolos anestésicos para programas de controle populacional.** 2024. 87f. Dissertação (Mestrado em Saúde Única) – Universidade Santo Amaro, São Paulo- SP, 2024.

Na rotina clínica de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) é muito comum a necessidade do uso de sedativos e anestésicos, não exclusivamente para procedimentos cirúrgicos, mas também para minimizar estresse e realizar avaliações complementares. Casos rotineiros de resgates por abandonos desta espécie também aumentam a demanda de procura por esterilização cirúrgica. A espécie também é amplamente utilizada como modelo experimental em que, na maioria das vezes, há a necessidade da realização de procedimentos anestésicos. Visto que a taxa de mortalidade durante procedimentos anestésicos em coelhos é significativamente maior comparado a cães e gatos, é imprescindível estabelecer protocolos confiáveis e seguros que mantenham a integridade física do animal. A dexmedetomidina é um agente sedativo, analgésico e relaxante muscular, da classe dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos que se destaca por sua maior seletividade a estes receptores e conseqüentemente maior segurança em relação a outros fármacos da mesma classe. Este estudo teve como objetivo avaliar a influência do cloridrato de dexmedetomidina sob parâmetros cardiovasculares em coelhos e qualificar a sedação a partir de duas doses. Foram obtidos parâmetros basais de: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura corpórea (TC), pressão arterial média (PAM), glicemia (GLI), débito cardíaco (DC) - a partir do ecocardiograma - e avaliação eletrocardiográfica a fim de comparar os efeitos das doses sobre estes indicadores. Para tal, foram utilizados 19 coelhos que foram divididos em 2 grupos (D1 e D2) e receberam D1: DEX 40  $\mu$ g/kg e D2: DEX 60  $\mu$ g/kg pela via intramuscular. Os parâmetros foram avaliados imediatamente antes e 15 minutos após a administração dos fármacos, juntamente com a realização de uma escala de sedação (ES). As variáveis PAM, FC,  $f$ , TC, GLI e DC foram testadas quanto aos efeitos fixos dos tratamentos (doses de dexmetomidina) e dos tempos (antes e depois da sedação) utilizando o procedimento MIXED do SAS 9.4. A variável ES foi

testada apenas quanto ao efeito fixo do grupo, através do procedimento MIXED. A comparação entre as médias das variáveis dos diferentes grupos e tempos e entre tempos do mesmo grupo foram realizadas através do teste Tukey. Todas as diferenças estatísticas foram consideradas significativas quando  $p \leq 0,05$ . Houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre T1 e T2 em ambos os grupos em todas as variáveis avaliadas (FC, PAM, DC,  $f$ , GLI), exceto da temperatura ( $p = 0,2830$ ), porém quando a comparação foi entre os grupos D1 e D2, não houve diferença entre FC, PAM, DC,  $f$ , GLI e TC em nenhum dos tempos (T1 e T2), mas com relação a escala de sedação houve diferença ( $p = 0,0089$ ), onde D2 apresentou uma média maior (6,44), quando comparada com o grupo D1 (3,60). Pode-se concluir que em coelhos jovens e hígidos, as doses de DEX (40 e 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IM) afetaram significativamente (com exceção da temperatura) e de maneira similar os parâmetros avaliados, contudo o grupo que recebeu 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  obteve melhor escore de sedação. Sob perspectiva clínica, há impacto hemodinâmico considerável a partir dessas doses, e o seu uso deve ser cauteloso.

**Palavras-Chave:** Alfa-2 agonistas, débito cardíaco, pets não convencionais, lagomorfos

## ABSTRACT

Moncayo, J. R. **EVALUATION OF THE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON CARDIOVASCULAR PARAMETERS IN RABBITS (*Oryctolagus cuniculus*): An alternative to the composition of anesthetic protocols for population control programs, 2024.** 87f. Dissertação (Mestrado em Saúde Única) – Universidade Santo Amaro, São Paulo- SP, 2024.

In the clinical routine of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), the need to use sedatives and anesthetics is very common, not exclusively for surgical procedures, but also to mitigate stress, carry out complementary assessments. Routine cases of rescues due to abandonment of these animals also increase the demand for surgical sterilization. The species is also widely used as an experimental model in which, in most cases, sedative and anesthetic procedures are necessary. Since the mortality rate during anesthetic procedures in rabbits is significantly higher compared to dogs and cats, it is essential to establish reliable and safe protocols that maintain the animal's physical integrity. Dexmedetomidine is a sedative, analgesic and muscle relaxant agent, from the class of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists, which is widely used because of its greater selectivity to these receptors and consequently greater safety in relation to other drugs from the same class. This study aims to evaluate the influence of dexmedetomidine hydrochloride on cardiovascular parameters in rabbits and qualify sedation from two doses. Baseline parameters will be obtained: heart rate (FC), respiratory rate ( $f$ ), body temperature (T), mean arterial pressure (MAP), blood glucose (GLI), cardiac output (DC) from the echocardiogram and electrocardiographic evaluation in order to compare the effects of the protocols on these indicators. In addition, 19 animals were studied and divided into 2 groups (D1 and D2) and received D1: DEX 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and D2: DEX 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intramuscularly. The parameters were evaluated immediately before and 15 minutes after DEX administration, together with the sedation scale. The variables MAP, HR,  $f$ , T, GLI and DC were tested for fixed effects of treatments (dexmedetomidine doses) and time (before and after sedation) using the SAS 9.4. MIXED procedure. The variable ES was tested only for the fixed effect of the group, using the MIXED procedure. The comparison between the means of the variables of the different groups and times and between times of the same group were carried out using the Tukey test. All statistical

differences were considered significant when  $P \leq 0.05$ . There was a significant difference ( $p < 0.05$ ) between T1 and T2 in both groups in all variables evaluated (HR, MAP, CO, f, GLU), except temperature ( $p = 0.2830$ ), however when the comparison was between groups D1 and D2, there was no difference between HR, MAP, CO, f, GLU and TC at any of the times (T1 and T2), but regarding the sedation scale there was a difference ( $p = 0.0089$ ), where D2 presented a higher mean (6.44), when compared to the D1 group (3.60). It can be concluded that in young and healthy rabbits, the doses of DEX (40 and 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IM) affected significantly (with the exception of temperature) and in a similar way the evaluated parameters, however, the group that received 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  obtained better sedation score. From a clinical perspective, there is a considerable hemodynamic impact from these doses, and their use should be cautious.

**Keywords:** Alpha-2 agonists; cardiac output; unconventional pets; lagomorphs.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAV	bloqueio átrio-ventricular
bpm	batimentos por minuto
BR	Brasil
CEUA	Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais
DC	débito cardíaco
DEX	dexmedetomidina
dL	decilitro
EIC	Espaço intercostal
CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono
EtCO <sub>2</sub>	concentração de dióxido de carbono no final da expiração
<i>f</i>	frequência respiratória
FC	frequência cardíaca
g	gauges
GLI	glicemia
IM	intramuscular
IV	intravenoso
kg	quilograma
mcg	micrograma
mg	miligrama
MHz	megahertz
min	minutos

mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
mov	movimentos
n	número amostral
ng	nanograma
O <sub>2</sub>	oxigênio
ONG	organização não governamental
PaCO <sub>2</sub>	pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PaO <sub>2</sub>	pressão parcial de oxigênio arterial
PAM	pressão arteial média
r	raio
SC	subcutâneo
TC	temperatura corpórea
VS	volume sistólico
Vti	integral volume-tempo
µg	micrograma

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celcius
%	Porcento
$^2$	Elevação a segunda potência
®	Marca registrada
$\pi$	Pi

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Pesagem prévia aos procedimentos. ....	26
Figura 2 - Avaliação de FC através da ausculta cardíaca sob contenção física.....	27
Figura 3 - Aferição de TC retal através do uso de termômetro digital sob contenção física. ....	27
Figura 4 - Artéria auricular cateterizada e fixada. ....	28
Figura 5 - Mensuração de PAM pelo método invasivo através de manômetro ameróide. ....	28
Figura 6 - Posicionamento e contenção para realização de uma avaliação eletrocardiográfica sob contenção física. ....	29
Figura 7 - Posicionamento para realização de avaliação ecocardiográfica sob contenção física. ....	30
Figura 8 - Imagem ecocardiográfica do momento da mensuração do VTI aórtico em coelho sob contenção física. ....	31
Figura 9 - Imagem ecocardiográfica do momento da mensuração do VTI aórtico em coelho sob contenção física. ....	31
Figura 10 - Injeção do tratamento instituído na musculatura apaxial lombar. ....	33
Figura 11 - Animal do grupo D2 imediatamente antes da administração do tratamento com DEX. ....	34
Figura 12 - Mesmo animal (figura 11) do grupo D2 15 minutos após a administração do tratamento com DEX. Momento de início da avaliação da escala de sedação. ...	34
Figura 13 - Animal do grupo D1 15 minutos após administração do tratamento com DEX. Momento de início da avaliação da escala de sedação. ....	35
Figura 14 - Animal do grupo D1 sendo posicionado sob leve contenção para avaliação ecocardiográfica após o tratamento com DEX. ....	35

Figura 15 - Animal do grupo D2 sendo posicionado sob leve contenção para avaliação ecocardiográfica após o tratamento com DEX. ....	36
Figura 16 - Animal do grupo D1 posicionado para avaliação eletrocardiográfico após o tratamento com DEX. ....	36
Figura 17 - Traçado eletrocardiográfico de um animal do grupo D2 no Tempo 1 (A) e no Tempo 2 (B). ....	37
Figura 18 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da frequência cardíaca (FC) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2. ....	43
Figura 19 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da pressão arterial média (PAM) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2. ....	43
Figura 20 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão do débito cardíaco (DC) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2. ....	44
Figura 21 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da frequência respiratória (f) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2. ....	44
Figura 22 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da temperatura corpórea (TC) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2. ....	45
Figura 23 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão de glicemia (GLI) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2. ....	45
Figura 24 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da escala de sedação dos coelhos dos grupos D1 e D2 no tempo 2. ....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de média, erro padrão, máximo e mínimo de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), glicemia (GLIC), temperatura corpórea (TC), débito cardíaco (DC) e escala de sedação (ES) de acordo com o grupo e tempo.....	40
Tabela 2 - Efeito do grupo, tempo e interação (Grupo*Tempo) nos parâmetros de PAM, FC, FR, TC, GLIC, DC e escala de sedação.....	41
Tabela 3 - Comparação entre as médias dos diferentes parâmetros avaliados, de acordo com o grupo e tempo.....	42

## LISTA DE QUADRO

Quadro 4 - Escala de sedação semiquantitativa (RAEKALLIO <i>et al.</i> , 2002).....	38
---	----

## LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A- Sexo (Macho ou Fêmea), Idade (meses), Peso (kg) de cada animal, e grupo que cada participante foi pertencente.....	67
Apêndice B- Valores individuais das variáveis avaliadas (PAM, FC, f, GLI, TC), com exceção do DC, em ambos os tempos (T1 e T2).....	68
Apêndice C- - Valores individuais das variáveis avaliadas (Frequência cardíaca a partir do ECO; Via de Saída do Ventrículo Esquerdo; VTi aórtico) para o cálculo de débito cardíaco em ambos os tempos (T1 eT2) e os valores individuais de débito cardíaco em ambos os tempos.....	69
Apêndice D- Pontuação individual da escala de sedação no T2.....	70

## SUMÁRIO

<b>1.0 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2.0 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1 MANEJO E RISCO ANESTÉSICO EM COELHOS.....	13
2.2 AGONISTAS $\alpha$ -2 ADRENÉRGICOS.....	18
2.2.1 CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA.....	20
2.2.1.1 CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA EM COELHOS.....	22
<b>3.0 OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	24
<b>4.0 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>24</b>
<b>5.0 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
5.1 COMITÊ DE ÉTICA E TERMO DE AUTORIZAÇÃO .....	25
5.2 ANIMAIS .....	25
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	25
5.4 PREPARO DOS ANIMAIS E MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS BASAIS .....	26
5.5 SEDAÇÃO .....	32
5.6 ESCALA DE SEDAÇÃO E REAVALIAÇÃO DE PARÂMETROS .....	33
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
<b>6.0 RESULTADOS</b> .....	<b>39</b>
6.1 VALORES DE FREQUÊNCIA CARDÍACA, PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, DÉBITO CARDÍACO, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA, TEMPERATURA CORPÓREA, GLICEMIA E ESCALA DE SEDAÇÃO .....	40
<b>7.0 DISCUSSÃO</b> .....	<b>46</b>
<b>8.0 CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>53</b>
-------------------------	-----------

## 1.0 INTRODUÇÃO

A criação de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) como animais de companhia é muito popular atualmente, sendo estes comumente atendidos na rotina clínica veterinária. Além disso, essa espécie também é muito utilizada como modelo experimental em pesquisas translacionais. Em todos os cenários apresentados, procedimentos anestésicos são necessários para realização de inúmeros procedimentos.

Um fator de impacto social e sanitário importantíssimo com relação a criação de coelhos como animais domésticos no Brasil é o aumento dos casos de abandono destes animais, muitas vezes causados simplesmente pela falta da procura de informações sobre a espécie, como manejo, comportamento e cuidados necessários para bem-estar e saúde, e pela adoção ou compra impulsiva sem pensar nas responsabilidades durante a vida do animal. Apesar de estudos científicos sobre abandono nesta espécie não terem sido abordados ainda, conselhos regionais de medicina veterinária de diversos estados do Brasil fazem um alerta sobre a situação, como o Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado da Paraíba (CRMV-PB), do Rio Grande do Sul (CRMV- RS), São Paulo (CRMV- SP) e Rio de Janeiro (CRMV- RJ), além de inúmeras reportagens que abordam o assunto alarmante.

Animais em situação de abandono se tornam foco de pesquisas em Saúde Única, que é definida pelo ministério da saúde como “uma abordagem global multisetorial, transdisciplinar, transcultural, integrada e unificadora que visa equilibrar e otimizar de forma sustentável a saúde de pessoas, animais e ecossistemas”, e reconhece que a saúde de humanos, animais domésticos e selvagens, plantas e o meio ambiente estão intimamente ligados e são interdependentes. Esta tem entre seus objetivos alcançar ótimos resultados de saúde e bem-estar (BRASIL, 2023). Essa situação torna esses animais vulneráveis a danos as condições físicas e psicológicas, com a ocorrência de maus-tratos, ataques de outros animais, a falta de alimentação e água, e a maior suscetibilidade a aquisição e transmissão doenças contagiosas em comparação com animais domiciliados, bem como transmissão de doenças com potencial zoonótico (SOUZA, 2015). O número de coelhos provenientes de abandono em ruas que chegam aos serviços veterinários e as Organizações Não Governamentais (ONGs) direcionadas ao assunto são assustadores, pensando não só nos riscos que esses animais correm como na transmissão de doenças e o impacto sanitário que isso pode causar. Diversas ONGs pelo Brasil atuam no resgate e

redirecionamento de coelhos e alertam sobre o aumento do aparecimento de coelhos abandonados em ruas e terrenos em períodos após a Páscoa. (GAC, 2024; PROJETO ADOTE UM ORELHUDO, 2024)

Proveniente de grandes resgates desses animais abandonados, a procura para realização de castrações eletivas para posterior doação para uma posse responsável aumentou muito nos últimos anos. Algumas vezes o estado real de saúde do animal é parcialmente desconhecido nesse momento e realizar um procedimento cirúrgico é necessário, então deve ser realizado visando segurança e bem-estar, e proporcionando anestesia adequada, com hipnose, relaxamento muscular e analgesia, e promovendo redução do estresse.

A anestesia em coelhos é desafiadora e apresenta alta taxa de mortalidade quando comparada a anestésias em cães e gatos (BRODBELT, *et al.* 2008). Essa diferença pode estar associada a falta de conhecimento e habilidade com a anestesia da espécie associadas a particularidades comportamentais e anatômicas (HARCOURTBROWN, 2001). Entrar em profundidade e realizar novos estudos relacionados à segurança anestésica de diversas espécies de animais assume um importante papel no conceito de Bem-Estar Animal, bem como voltar olhares para programas de controle populacional de animais com alto índice de abandono e impacto social e sanitário.

Variadas estratégias podem e devem ser utilizadas para minimizar riscos anestésicos e promover bem-estar para esses animais desde o pré-operatório, como realizar um manejo tranquilo, adequar o jejum e definir uma adequada medicação pré-anestésica. A monitoração minuciosa, o controle de dor adequado e a monitoração pós-operatória são outros fatores essenciais visando qualidade e segurança nos procedimentos (HARCOURTBROWN, 2001).

Dentre os fármacos mais utilizados em sedações e contenções químicas na espécie estão os anestésicos dissociativos, tais como a cetamina. Decorrente do seu efeito dissociativo e potencial cataléptico, se faz necessária a associação com relaxantes musculares como os agonistas alfa( $\alpha$ )<sub>2</sub>-adrenérgicos e os benzodiazepínicos (TRANQUILLI; THURMON; E GRIMM, 2017). Os agonistas  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenérgicos têm seu uso consolidado em medicina veterinária para diversas espécies pela praticidade no uso e por serem bons sedativos, relaxantes musculares e analgésicos (SINCLAIR, 2003). São utilizados para medicação pré-anestésica, sedação, adjuvantes do tratamento da dor, bloqueios loco-regionais e contenção

química (RECTOR *et al*, 1998) e seu efeito sedativo pode ser comparada a um “sono fisiológico” (DI FRANCO; EVANGELISTA; BRIGANTI, 2023). Como medicação pré-anestésica proporcionam redução do estresse e facilitam a realização de procedimentos como contenção física, tricotomia, antissepsia, venóclise, pré-oxigenação e otimizam a indução anestésica proporcionando redução nas doses de anestésicos gerais, como observado por Terada *et al.* (2014). Seu uso na composição de protocolos anestésicos pode beneficiar pacientes submetidos a cirurgias abdominais como ovário-histerectomia (BRADLEY, *et al.*, 2022).

A DEX, além dessas características, apresenta vantagens já citadas sobre o uso de outros fármacos da classe, como a xilazina, pela sua maior seletividade e menor impacto sobre a FC (KÍRAZOĞLU *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2012), A sua utilização na composição de protocolos para cirurgias eletivas em coelhos se mostra interessante através desses quesitos, e pela possibilidade de reversão do fármaco, proporcionando recuperação precoce da anestesia, retorno precoce a alimentação espontânea, o que beneficia muito a manutenção da motilidade do trato gastrointestinal e maior probabilidade de alta hospitalar em um curto período de tempo, facilitando também a logística de programas de controle populacional onde geralmente várias cirurgias são realizadas no mesmo dia. Apesar das diversas vantagens incluídas na utilização deste fármaco como já citado anteriormente, efeitos como bradicardia, bradiarritmias, depressão respiratória, hipotensão arterial e redução no DC são comumente encontrados com seu uso em diversas espécies (DOSS; MANS; STEPIEN, 2016, FLÔRES *et al.*, 2009; SELMI *et al.*, 2003).

A monitoração de DC, que é definido como o volume de sangue que o coração ejeta para o corpo por unidade de tempo, reflete mais significativamente a repercussão hemodinâmica causada por fármacos anestésicos do que outros parâmetros cardiovasculares de forma isolada, como a pressão arterial por exemplo, pois esse volume bombeado é distribuído para suprir as necessidades de todos os tecidos do organismo. Uma redução significativa no valor absoluto do débito cardíaco pode ocasionar déficit de entrega de oxigênio para os tecidos (TIBBY, 2003). A mensuração do débito cardíaco de forma direta, por termo- diluição a partir de um cateter de artéria pulmonar foi o método mais utilizado para sua mensuração desde os anos 1970, em humanos e animais, inclusive em coelhos (KONSTADINIDIS; BELTRLÍO; OEMBRINE, 1974; KORNER, 1965). Apesar de confiáveis, os métodos de avaliação de débito cardíaco de forma direta são bastante invasivos, com altas chances de

complicações, e necessitam de ampla estrutura e aparelhagem para monitorização, além do que precisam ser realizados sob anestesia geral, e sua aplicabilidade acaba sendo limitada e utilizada apenas em cunho experimental para diversas espécies animais (WHITE; MCRITCHIE; PORGES, 1974). Sua medida por um método não invasivo através da ecocardiografia exige um cálculo que envolve o fluxo ejetado pelo ventrículo esquerdo, a área seccional do ponto onde é obtido esse fluxo, e a frequência cardíaca (COATS, 1990; FISHER, 1983; UEHARA; KOGA; TAKAHASHI, 1995), e sabe-se que há uma correlação confiável entre a mensuração de débito cardíaco através de termo- diluição e da ecocardiografia, sendo o método não invasivo mais seguro, prático e com maior aplicabilidade para a rotina clínica (LOPES *et al.*, 2010; MANTOVANI *et al.*, 2017).

O objetivo deste estudo foi investigar prospectivamente os efeitos de diferentes doses de DEX sob parâmetros cardiovasculares em coelhos e avaliar seu grau de sedação.

## **2.0 REVISÃO DE LITERATURA**

A revisão literária abordou os fatores de risco anestésico em coelhos, bem como o manejo anestésico; as características dos agonistas alfa-2 adrenérgicos, em específico a dexmedetomidina e o seu uso em coelhos.

### **2.1 MANEJO E RISCO ANESTÉSICO EM COELHOS**

Coelhos são amplamente utilizados como modelo experimental nos campos médico, biomédico e veterinário, bem como a sua criação como animal de companhia se torna cada vez mais popular. Nestas situações, procedimentos anestésicos são rotineiramente necessários para realização de inúmeros procedimentos (DAMY *et al.*, 2010). A taxa de mortalidade anestésica em coelhos é muito elevada quando comparada a cães e gatos. Brodbelt *et al.* (2008), em um estudo realizado entre 2002 e 2004, envolvendo 1017 centros veterinários encontraram uma mortalidade em procedimentos de sedação e anestesia de 1,39% em coelhos, enquanto os resultados para cães e gatos respectivamente foram de 0,17 e 0,24%. Essa diferença poderia estar associada a falta de conhecimento e habilidade com a anestesia da espécie associadas a particularidades comportamentais e anatômicas. Reconhecer essas

diferenças e fornecer cuidados específicos é o primeiro passo para garantir a segurança do paciente e reduzir riscos (SIBBALD, 2018).

Coelhos possuem altas concentrações de catecolaminas endógenas e o seu aumento secundário a uma situação de estresse físico ou emocional pode causar impactos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas. Esse estresse pode ser ocasionado pela mudança de ambiente, manipulação, dores e o próprio procedimento cirúrgico, sendo um importante fator de risco (DAMY et al, 2010).

Harcourtbrown (2001) detalha outros problemas associados a anestesia em coelhos que poderiam levar a um desfecho indesejado. São eles: hipóxia, que poderá ocorrer decorrente da depressão respiratória proveniente da ação dos fármacos, da falta de pré-oxigenação, da compressão que as vísceras abdominais causam a cavidade torácica durante o decúbito dorsal e a contenção inadequada; doenças pré-existentes como doenças pulmonares que também levarão a hipóxia, doença dentária causando dor e desnutrição, doenças gastrointestinais, desidratação ou distúrbios eletrolíticos. Também é importante citar que a indução anestésica obtida por agentes inalatórios de forma isolada resulta em maior estresse, risco de apneia, redução importante na pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $PaO_2$ ) bem como hipercapnia e acidose, e conseqüente aumento do risco de mortalidade (GIRLING, 2003; HEDENQVIST et al, 2001 A). Outro ponto que influencia diretamente no risco anestésico é a anatomia do sistema gastrointestinal. Vários fatores podem predispor a diminuição da motilidade gastrointestinal, como a dor e os próprios fármacos anestésicos, o que associado com fatores anatômicos podem levar a uma síndrome de estase gastrointestinal, o que aumenta significativamente a mortalidade em coelhos (BOTMAN et al., 2019). Medidas como o uso de pró-cinéticos, o uso racional de opioides e o retorno precoce a alimentação após a anestesia são fatores que colaboram com prevenção de desfechos gastrointestinais indesejados (LEE; MACHIN; ADAMI, 2018). A ocorrência de dor e o seu tratamento inadequado, além do ponto de vista ético e de bem-estar animal, é um ponto importante visto que impacta diretamente no risco anestésico, causando, além das conseqüências gastrointestinais, diversas alterações metabólicas, principalmente nos sistemas cardiovascular, respiratório, endócrino e sistema nervoso autônomo, contribuindo para a aumento de mortalidade (FISH et al, 2011). O controle de dor em coelhos ainda é negligenciado em comparação a outras espécies domésticas, mesmo que nos últimos anos os

estudos sobre o assunto tenham aumentado de forma significativa (PINHO et al., 2020; BENATO; ROONEY; MURRELL, 2018).

A avaliação clínica detalhada, bem como a realização de exames complementares deve ser realizada de acordo com cada paciente para definir assim o seu status de saúde (SIBBALD, 2018). O jejum pré-anestésico não é recomendado na espécie visto que a musculatura gástrica bem desenvolvida impede a ocorrência de regurgitação e êmese. O jejum alimentar e hídrico pode contribuir para o aumento das complicações anestésicas, pois associado a alta taxa metabólica da espécie predispõe a hipoglicemia e desidratação (GIRLING, 2003).

As medicações pré-anestésicas são rotineiramente empregadas em pacientes caninos e felinos, mas podem ser negligenciados em pequenos mamíferos (SIBBALD, 2018). Fármacos que promovam sedação, tranquilização ou contenção química são essenciais nessas espécies não só visando procedimentos cirúrgicos, mas também são frequentemente necessários para facilitar a coleta de amostras e para realização de exames complementares (GIRLING, 2003). Definir um protocolo adequado de medicações pré-anestésicas aumenta significativamente a segurança no procedimento. O intuito dessas medicações é proporcionar tranquilização, sedação, analgesia, redução de secreções, prevenção de respostas a reflexos autonômicos, facilitação da manipulação, da indução anestésica, redução das necessidades de anestésicos e prevenção de eventos isquêmicos miocárdicos (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2017).

Green (1975) descreveu a importância das associações farmacológicas em animais de laboratório, visto por exemplo, que os efeitos severos de depressão respiratória causados pela anestesia com pentobarbital sódico em coelhos eram atenuadas utilizando a associação da clorpromazina, um tranquilizante que permitia reduzir drasticamente a dose necessária de pentobarbital e aumentava a segurança nos procedimentos.

Fármacos sedativos são amplamente empregados na medicação pré-anestésica de coelhos, como agonistas de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, e os benzodiazepínicos. Anestésicos dissociativos também são muito utilizados, como a cetamina, que induz sedação e causa imobilidade (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2017). Os fármacos sedativos têm um importante papel na associação com anestésicos dissociativos, visto que proporcionam relaxamento muscular, prevenindo eventos catalépticos passíveis desses anestésicos (HEDENQVIST et al, 2001 B). A

atropina pode ser usada em roedores onde secreções orais são frequentes e a intubação dificultosa, bem como na prevenção e tratamento de bradicardias. O uso desse anticolinérgico em coelhos pode predispor a diminuição de motilidade e estase intestinal, além do que seu uso pode ser ineficaz porque em torno de 60% dos coelhos expressam no sangue atropinesterase, uma enzima que degrada a atropina. O anticolinérgico mais indicado para a espécie é o glicopirrolato, um fármaco ainda indisponível no Brasil. Esse fator implica diretamente no tratamento adequado de bradicardia e bradiarritmias que podem ocorrer durante procedimentos anestésicos (GIRLING, 2003).

O uso de agentes anestésicos injetáveis como o propofol pode ser empregado para a indução a anestesia geral, porém anestésicos voláteis halogenados são mais comumente empregados na indução e manutenção da anestesia. Estes agentes proporcionam rápida indução e recuperação, e a possibilidade da alteração rápida da profundidade anestésica. Podem ser administrados diretamente na via aérea através de máscaras ou de caixas saturadas para indução (BEDIN et al., 2013). Para a realização de agentes indutores injetáveis, fluidos e para a realização de fármacos de emergência, é importante a realização de cateterização venosa (GIRLING, 2003).

Sempre que possível, após a indução com agentes injetáveis ou inalados, é recomendado um acesso à via aérea direta, porém a intubação traqueal é de difícil realização devido a anatomia da via aérea superior (GIRLING, 2003; WORTHLEY et al., 2000). A língua alongada, a restrita abertura da cavidade oral, a limitada mobilidade da articulação temporomandibular e os dentes longos dificultam a visualização da glote. A pequena dimensão da laringe e a respiração anasalada causada pela posição da via aérea também são fatores que tornam a intubação traqueal mais difícil (WORTHLEY et al., 2000). A intubação “às cegas” pode ser realizada através da hiperextensão da cervical e introdução de um tubo traqueal pela boca, buscando visualizar na sonda a passagem de ar quando ela estiver alocada sobre a laringe, e assim, cuidadosamente, introduzi-la na traqueia (FICK e SCHALM, 1987; VARGA, 2017). Apesar de ser uma técnica possível para intubação, apresenta dificuldades decorrentes de fatores anatômicos anteriormente citados e necessidade de plano anestésico adequado. O controle do plano anestésico deve ser minucioso, pois na presença de apneia a técnica se torna mais difícil e o risco de óbito aumenta significativamente. As tentativas repetidas de intubação ou mesmo uma única tentativa podem levar a ocorrência de laringoespasma, e mesmo intubações bem-

sucedidas podem ocasionar lesões laringeas e traqueais (PHANEUF, et al., 2006; VARGA, 2017). Um dispositivo supra glótico também conhecido como máscara laríngea pode ser empregado sob a laringe para otimizar o fornecimento de oxigênio e anestésicos quando a intubação traqueal não é possível (VARGA, 2017). Smith et al (2004) compararam o uso de um tubo traqueal convencional, tubo traqueal sem balonete de vedação (cuff) e uma máscara laríngea de uso humano pediátrico, em coelhos. Em relação a facilidade na introdução dos dispositivos, o supra- glótico foi superior, mesmo porque este se apresenta apenas apoiado sobre a laringe, sem a necessidade do acesso intra-traqueal. Também foi ele que demonstrou maior escape de gases anestésicos para o ambiente, e conseqüentemente menor vedação e proteção da via aérea. Vale lembrar que neste estudo, os animais tinham pesos variados entre 3,5 e 5,0 quilogramas, e que dispositivos humanos não são possíveis de utilizar em coelhos menores, e mais frequentes na rotina clínica. Kazakos et al. (2007) também observou a ocorrência de cianose de língua em alguns coelhos que utilizavam o dispositivo supra glótico pediátrico, o que provavelmente acontece proveniente de compressão vascular da língua. Alguns dispositivos foram projetados especialmente para coelhos de variados tamanhos e possuem extremidade especialmente moldada que é inserida na faringe e alocada sobre a glote. O sistema de dispositivos V-gel® é projetado para se encaixar sobre a abertura da traqueia, fornecendo vedação suficiente para impedir a aspiração do conteúdo do estômago e permitir ventilação mecânica. O uso de capnografia é essencial para garantir o correto posicionamento desses dispositivos (VARGA, 2017).

Para que sejam administrados protocolos de anestesia seguros e eficientes, é necessário que seja conhecida a farmacodinâmica e a farmacocinética das medicações para a espécie, as possibilidades e necessidades de associações farmacológicas, os efeitos deletérios e as possíveis complicações. É imprescindível o emprego de equipamentos para a monitorização anestésica e suporte respiratório, bem como o conhecimento dos parâmetros fisiológicos como frequência e amplitude respiratória, frequência cardíaca, padrão eletrocardiográfico, temperatura corpórea, saturação parcial de oxigênio na hemoglobina, pressão arterial, capnometria e capnografia, valores gasométricos, entre outros, e estar atento a avaliação de profundidade anestésica a partir de reflexos protetores (BEDIN, 2013).

A monitoração pós-operatória de parâmetros cardiorrespiratórios, bem como o suporte térmico também são de extrema importância, visto a vulnerabilidade em

relação a mudança de parâmetros, principalmente causada pelo metabolismo acelerado e a ação de fármacos anestésicos, e o seu tamanho relativamente pequeno e elevada relação superfície/peso corporal, e os efeitos de hipotermia da maioria dos anestésicos (LIPMAN; MARINI; FLECKNELL, 1997).

## 2.2 AGONISTAS $\alpha$ -2 ADRENÉRGICOS

A clonidina foi o protótipo dos fármacos dessa classe e foi introduzida na rotina clínica humana no início da década de 1960, como descongestionante nasal, e após, como agente anti-hipertensivo. Visto seus efeitos de ansiólise, sedação, simpátólise e propriedades analgésicas, a lista de indicações terapêuticas para essa classe de fármacos foi incrementada, introduzidos em protocolos anestésicos e cuidados intensivos. (SZUMITA et al., 2007; VILLELA e DO NASCIMENTO, 2003).

Os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos são classificados como  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2, diferindo em suas posições anatômicas e funções fisiológicas, sendo os primeiros pós-sinápticos e responsáveis por promover constrição na musculatura lisa vascular e efeitos simpatomiméticos. Os  $\alpha$ -2 estão localizados na membrana pré-sináptica de neurônios nos centros superiores e apresentam ação inibitória. Quando ativados induzem efeitos ansiolíticos, sedativos, simpatolíticos e anti-hipertensivos. O Locus coeruleus, um pequeno núcleo neural localizado no tronco cerebral é uma região com vasta presença de células noradrenérgicas. Esta estrutura é um importante modulador do estado de alerta, sendo o principal local de ação dos agonistas adrenérgicos  $\alpha$ -2. A estimulação dos receptores resulta em efeitos clínicos que são semelhantes para todos os fármacos da classe, e variam em questão de tempo de ação, potência, seletividade e efeitos colaterais. Estes são receptores transmembrana ligados à proteína G. Com as proteínas G ativadas, ocorre inibição dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio pré-sinápticos, saída de potássio da célula, diminuindo a condução e hiperpolarização da célula nervosa, o que favorece a diminuição da excitabilidade dos neurônios no sistema nervoso central. Uma vez estimulado, esse receptor bloqueia a adenilciclase, diminuindo a formação de monofosfato cíclico de adenosina, que é um transdutor de sinal (SALONEN et al., 1992). A sedação ocorre de forma marcante e decorrente dessa ação em receptores adrenérgicos centrais, impedindo a liberação de noradrenalina na fenda sináptica e conseqüentemente redução da excitação do sistema nervoso central. A ação analgésica se dá por meio da estimulação dos

receptores noradrenérgicos espinhais e supraespinhais (BHANA, et al., 2000). Esses receptores possuem 4 subtipos ( $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B,  $\alpha$ -2C e  $\alpha$ -2D). O subtipo  $\alpha$ -2A é responsável pelas propriedades analgesia, anestesia e sedação; o subtipo  $\alpha$ -2B é o mais provável responsável por mediar as alterações cardiovasculares e o subtipo  $\alpha$ -2C promove os efeitos ansiolíticos. Não está bem elucidado a função específica do subtipo  $\alpha$ -2D (BREDE et al., 2004).

Como na maioria dos anestésicos, efeitos indesejados são observados no uso de agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos. No sistema cardiovascular causam bradicardia, possibilidade de paradas sinusais, bloqueios atrioventriculares de primeiro, segundo ou terceiro grau, diminuição do débito cardíaco e hipertensão inicial mediada por vasoconstrição, seguida de hipotensão. A bradicardia ocorre pela inibição dos tônus simpáticos decorrentes da redução da liberação pré-sináptica de noradrenalina, mas também se apresenta de forma reflexa a hipertensão inicial, porém pode perdurar mesmo na fase hipotensiva. A vasoconstrição e consequente hipertensão transitória ocorre pois estes receptores também estão presentes na musculatura vascular lisa, sendo que o  $\alpha$ -2A e principalmente o  $\alpha$ -2B quando ativados provocam vasoconstrição, mas também está relacionado a uma reação imediata da ativação dos receptores  $\alpha$ -1, principalmente nos fármacos menos seletivos da classe (SZUMITA et al., 2007). Outros possíveis efeitos são depressão respiratória, redução da motilidade intestinal, aumento na diurese por diminuição da reabsorção de água nos néfrons e liberação de vasopressina e hormônio antidiurético pela hipófise, e hiperglicemia transitória a partir da estimulação de adrenorreceptores pancreáticos com redução da liberação de insulina (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2017). Os efeitos observados são dose-dependentes, ou seja, a intensidade e duração destes vão depender da dose utilizada para cada paciente e da sua condição prévia (BHANA, et al., 2000; ROMAGNOLI et al., 2016).

Os  $\alpha$ -2 agonistas são muito versáteis pois sua utilização é possível por praticamente todas as vias de acesso, por apresentarem ampla janela terapêutica, e porque podem ser utilizadas em praticamente todas as espécies domésticas e silvestres (LEBLANC et al., 1988; VILLELA e DO NASCIMENTO, 2003; MENDES et al., 2002; WELLINGTON; MIKAELIANI; SINGER, 2013). Possuem antagonistas específicos, como a ioimbina e o atipamezole, permitindo reversão dos efeitos induzidos (SIEGENTHALER et al., 2020). O uso desses fármacos como medicação pré-anestésica na anestesia geral balanceada permite a redução do uso de

anestésicos gerais venosos ou inalatórios, de opioides e outros adjuvantes da analgesia (AANTAA et al., 1997; BHANA, et al, 2000).

A xilazina foi o primeiro fármaco dessa classe utilizado para rotina clínica em medicina veterinária entre as décadas de 1960 e 1970 para sedação em cães, equinos e bovinos (ANTONACCIO; ROBSON; KERWIN 1973; KLEIN E BAETJER 1975; HOLMES E CLARK, 1977). A partir daí, seu uso se popularizou e os estudos em várias espécies animais foram desenvolvidos (KLEIN E BAETJER 1975; COLBY; MCCARTH; BORISON, 1981). Outros fármacos da classe passaram a ser usados em múltiplas espécies animais, como a romifidina, detomidina e medetomidina (CULLEM, 1999; ENGLAND, et al., 1996).

### 2.2.1 CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina (DEX) é o isômero farmacológico ativo da medetomidina e o agente de desenvolvimento mais recente nesta classe. O fármaco ganhou destaque na medicina humana em 1999, nos Estados Unidos (KHAN et al, 1999) por sua alta seletividade pelos receptores  $\alpha$ -2 (relação de seletividade  $\alpha$ -2: $\alpha$ -1 de 1620:1). A clonidina, fármaco que anteriormente era o mais popular da classe no uso humano, apresenta uma seletividade de 300:1 (SZUMITA et al., 2007).

Partindo do princípio de que a DEX tem alta seletividade pelos receptores  $\alpha$ -2, sabe-se que seus efeitos são mediados pelos subtipos  $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B e  $\alpha$ -2C (BHANA et al., 2000). Os  $\alpha$ -2 receptores pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e adenosina trifosfato e se ativados inibem a liberação de noradrenalina, tanto em nível central como periférico, causando sedação, relaxamento, analgesia, hipotensão arterial e hipotermia. O adrenorreceptor pré-sináptico predominante é o  $\alpha$ -2A. No sítio pós-sináptico, os três subtipos de receptores estão presentes na musculatura vascular lisa, sendo que o  $\alpha$ -2A e principalmente o  $\alpha$ -2B, quando ativados provocam vasoconstrição, causando hipertensão no momento inicial, enquanto o  $\alpha$ -2C provoca apenas venoconstrição. Este último também está relacionado com resposta comportamentais e analgesia espinhal, além de ser o principal subtipo de  $\alpha$ -2 receptor das adrenais, determinando inibição da liberação de adrenalina (BREDE et al., 2004).

É um fármaco de potente ação sedativa e analgésica (PAN et al., 2021), sendo vista como o fármaco superior para a classe, tanto pela potência como pela sua alta seletividade. Em comparação, a xilazina apresenta relação 160:1 de ação em

receptores  $\alpha$ -2: $\alpha$ -1 (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2017). É muito utilizada em animais agitados, indóceis e/ou sob intenso estresse. Para pacientes cirúrgicos, pode facilitar a manipulação em geral, a intubação e extubação, ocasiona decréscimo significativo na quantidade requerida de anestésicos gerais e analgésicos durante a anestesia (AHO et al., 1991), proporciona uma recuperação mais tranquila (AANTAA et al., 1997), além dos efeitos anteriormente citados, como analgesia e relaxamento muscular. A DEX atenua e cria um perfil hemodinâmico mais estável durante situações de estresse, incluindo eventos decorrentes da anestesia (SULAIMAN et al., 2012). Como todos os fármacos desta classe, induz a redução plasmática de insulina e proporciona aumento de glicose sanguínea mediados por adrenorreceptores  $\alpha$ -2A, o subtipo mais comum presente nas ilhotas pancreáticas (RESTITUTTI et al., 2012).

A DEX tem um perfil farmacocinético mais estável em humanos em comparação a clonidina, como meia-vida de distribuição e meia-vida de eliminação mais curtas. Apresenta elevada ligação proteica à albumina e à glicoproteínas. Apresenta metabolismo hepático e é eliminada após metilação e glicuronidação, principalmente pelos rins (BHANA et al., 2000; KAMIBAYASHI et al., 2000). De maneira semelhante aos outros fármacos da classe, apresenta resposta bifásica da pressão arterial (hipertensão inicial, seguida de hipotensão), sendo a variação da pressão arterial dose dependente. A utilização de baixas doses, que determinam menores concentrações plasmática, geralmente causam hipotensão arterial causada por simpátólise central e por inibição da neurotransmissão em nervos simpáticos. Doses altas produzem resposta hipertensiva inicial causada pela ativação de  $\alpha$ -2 adrenorreceptores na musculatura lisa vascular (BREDE et al., 2004). A bradicardia também se apresenta de maneira dose dependente, mediada primariamente pela diminuição do tônus simpático e parcialmente pelo aumento da atividade vagal e do barorreflexo (KAMIBAYASHI et al., 2000).

Villela; Do Nascimento; Carvalho (2003), ao comparar doses de dexmedetomidina em cães observaram que a intensidade do decréscimo da frequência cardíaca e a sua duração foi dose-dependente, e que neste estudo a pressão arterial não apresentou aumento relevante, provavelmente pelo uso clínico de doses relativamente baixas do fármaco e decorrente da associação com isoflurano, contrabalanceando com diminuição da resistência vascular. Kuusela et al. (2000) também ao comparar duas doses de dexmedetomidina em cães observaram decréscimo de frequência cardíaca parecido em ambos os grupos, porém na dose

maior esse efeito foi mais duradouro. Em ambos os grupos foram observadas bradiarritmias como paradas sinusais e eventualmente bloqueios atrioventriculares (BAVs) de primeiro grau, porém com a dose maior foram observados BAVs de segundo grau em 1/3 dos cães. Neste estudo foi observado níveis semelhantes de sedação em ambos os grupos, mesmo com a maior dose atingindo concentração plasmática maior, e sugere que o fármaco pode apresentar efeito teto em relação a sedação, e que altas doses não beneficiaram os animais estudados. O efeito marcante da bradicardia que a DEX causa em animais reflete claramente uma queda no débito cardíaco visto que além da variável de volume sistólico, o débito cardíaco depende fortemente da frequência cardíaca (DOSS; MANS; STEPIEN, 2016).

As associações de DEX a outros fármacos de ação sedativa, analgésica e/ ou anestésica se mostram válidas decorrente da somatória de efeitos e possível redução nas doses de tais fármacos, reduzindo seus efeitos indesejados quando comparado ao uso isolado (BORGES et al., 2012). Selmi et al. (2003) demonstraram melhor efetividade na sedação com o uso de dexmedetomidina em associação a cetamina em felinos, quando comparado com o fármaco isolado, sem uma piora aparente na repercussão cardiovascular. Neste estudo não foi observado incremento da frequência cardíaca mesmo com a associação de cetamina, provavelmente pelo efeito simpático marcante da DEX.

#### 2.2.1.1 CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA EM COELHOS

O uso agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos em associação com anestésicos dissociativos em coelhos são relatados desde meados dos anos 80 (MARINI et al., 1992; POPILSKIS et al., 1991; WYATT et al, 1989), porém em literaturas mais atuais podemos ver uma diminuição nas doses utilizadas, provavelmente decorrente dos prejuízos cardiovasculares que ambos os fármacos podem causar (WYATT et al, 1989) incluindo acidose metabólica grave (PALMORE, 1990), bem como aumento do risco de complicações anestésicas e do risco de óbito.

No começo da década de 1990 estudos experimentais foram realizados utilizando DEX em coelhos com intuito de averiguar variações de pressão intracraniana e de pressão intraocular (ZORNOW et al., 1992; MACDONALD et al., 1993). Outros estudos experimentais foram realizados buscando avaliar a

repercussão hemodinâmica causada por esse fármaco (ZORNOW, 1991; XU, et al., 1998).

Zornow (1991) avaliou em coelhos os efeitos de diferentes doses de DEX (20, 80 e 320 µg/kg (micrograma/quilograma), infundidos pela via intravenosa durante 10 minutos) sob parâmetros cardiovasculares, ventilatórios e grau de sedação. Neste estudo as doses de 80 e 320 µg/kg mostraram alto grau de sedação e importante decréscimo na frequência cardíaca dos animais, porém não houve diferença significativa na pressão arterial média quando comparados ao grupo controle de solução salina. Todas as doses causaram depressão respiratória e queda na oxigenação. Não houve mortalidade ou complicações como apnéia, convulsão, excitação ou rigidez muscular. Apesar da utilização de altas doses do fármaco, não foram observadas complicações com relação ao seu uso nesses animais, nem ao menos hipotensão arterial, porém outras variáveis hemodinâmicas não foram testadas.

A farmacocinética da DEX foi estudada em 06 coelhos hígidos a partir de uma única dose, de 20 µg/kg pela via intravenosa administrada em um bolus lento, com duração de cinco minutos. Essa foi considerada nesse estudo baixa dose. As concentrações plasmáticas foram determinadas por cromatografia líquida por espectrometria de massas, e foram estabelecidas médias dos valores de concentração, distribuição, depuração e meia-vida de eliminação. A meia vida de distribuição foi em média de 1,3 minutos e de eliminação foi em média de 80 minutos (BAILEY; BARTER; PYPENDOP, 2017). Ren, et al. (2018), avaliou efeitos hemodinâmicos da DEX a partir das doses de 2,75 µg/kg, 5,50 µg/kg e 8,25 µg/kg pela via intravenosa (IV) em coelhos. Nos três grupos as concentrações plasmáticas atingiram seu pico após 10 minutos da injeção do fármaco, sendo 0,72ng/ml (nanogramas/mililitro), 1,7ng/ml e 3,81ng/ml, respectivamente. A última avaliação de concentração plasmática foi realizada após 120 minutos das injeções, já sendo observado nesse momento um importante decréscimo, sendo os valores: 0,03ng/ml, 0,1ng/ml e 0,09ng/ml, respectivamente. Em todos os grupos foram observados decréscimo de pressão arterial e frequência cardíaca logo após um minuto da injeção do fármaco, de forma dose dependente. Esses valores começaram a retornar a valores próximos aos basais a partir de 60 minutos das injeções em todos os grupos.

Mesmo em literaturas mais atuais, há grande variação em relação às doses de DEX em coelhos. Marín, et al. (2020) associou dexmedetomidina 100 µg/kg pela via

intramuscular (IM) ao uso de alfaxalone, um anestésico geral passível se ser administrado por essa via, em coelhos, com intuito de realizar a farmacocinética do alfaxalone e avaliar os benefícios da associação de DEX ao protocolo. Estudos com o seu uso associado a anestésicos dissociativos também apresentam variações de doses, como 25 e 50 µg/kg por via IM ou 100 µg/kg por via intranasal (BORGES et al., 2012; CARDOSO, et al., 2020; LIMA et al., 2014; YANMAZ et al., 2022). Outras doses ainda maiores são vistas em estudos com diversos intuitos em coelhos, como 150 e 250 µg/kg na avaliação da influência da DEX e outros sedativos sobre a função adrenocortical (GONZÁLEZ-GIL et al., 2015).

### **3.0 OBJETIVOS**

O objetivo principal desse estudo foi investigar a influência hemodinâmica de duas doses de dexmedetomidina em coelhos a partir de parâmetros cardiovasculares, sendo eles: frequência cardíaca, pressão arterial média e débito cardíaco.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Os objetivos específicos desse estudo são:

- Avaliar parâmetros cardiovasculares basais de frequência cardíaca, pressão arterial média e débito cardíaco em coelhos, e reavaliar estes parâmetros após o uso de dexmedetomidina pela via intramuscular, a partir de duas doses, sendo elas 40 e 60 µg/kg.
- Complementar as avaliações com parâmetros de: frequência respiratória, temperatura corpórea e glicemia.
- Avaliar uma escala de sedação a partir da administração da dexmedetomidina em ambas as doses e determinar a qualidade da sedação.

### **4.0 JUSTIFICATIVA**

A sedação muitas vezes se faz necessária na rotina clínica de coelhos, não só em situações que evoluam para tratamento cirúrgico, mas para procedimentos poucos invasivos, exames complementares e mesmo redução do nível de estresse, visando o bem-estar, segurança e conforto dos profissionais e do paciente. Procedimentos

cirúrgicos variados, bem como as castrações que são amplamente realizadas na rotina clínica requerem protocolos anestésicos que incluam um bom relaxamento muscular e analgesia em suas características. Visto que a taxa de mortalidade durante procedimentos de sedação e anestesia em coelhos é significativamente maior comparado a outras espécies, é imprescindível estudar e entender os reais efeitos dos fármacos que possam atender essas necessidades.

## **5.0 MATERIAIS E MÉTODOS**

Metodologia descritiva dos procedimentos realizados, bem como os critérios de exclusão dos animais.

### **5.1 COMITÊ DE ÉTICA E TERMO DE AUTORIZAÇÃO**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais da Universidade Santo Amaro (UNISA) - Parecer da CEUA N. 4.1/2023 – (ANEXO I).

Os participantes estiveram cientes do propósito e dos objetivos deste projeto através de um termo de consentimento livre e esclarecido e carta de informação (ANEXO II).

### **5.2 ANIMAIS**

Foram utilizados 19 coelhos de ambos os sexos, sem raça pré-estabelecida, com idade mínima de 4 meses e máxima de 4 anos, sem critério de peso pré-estabelecido, clinicamente saudáveis, pacientes da rotina do Hospital Veterinário da Universidade Santo Amaro e clínicas veterinárias da zona sul de São Paulo, que necessitaram por motivos terapêuticos receber um protocolo de sedação.

### **5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Decorrente das passíveis complicações do uso de fármacos agonistas de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, paciente com doenças cardiovasculares prévias como insuficiência das valvas cardíacas que podem gerar alterações de contratilidade das câmaras cardíacas ou pacientes que apresentem bradiarritmias podem não se

beneficiar do uso desses fármacos, podendo haver piora e agravamento do quadro, por isso os animais que apresentassem qualquer tipo de insuficiência de valvas cardíacas na primeira avaliação ecocardiográfica e/ou qualquer tipo de arritmia seriam excluídos do estudo. Pacientes que apresentassem alterações clínicas como desidratação, anorexia, apatia ou infecções aparentes também seriam excluídos do estudo.

#### 5.4 PREPARO DOS ANIMAIS E MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS BASAIS

Previamente aos procedimentos os animais foram alocados em uma sala de preparo anestésico e mantidos em ausência de estresse e barulho durante 20 minutos. Foi realizada pesagem (Figura 1) e sob contenção física leve foram mensurados parâmetros de: frequência cardíaca (FC – bpm) a partir da ausculta cardíaca com estetoscópio (Figura 2), frequência respiratória (f - mov/min) a partir da visualização direta dos movimentos torácicos, temperatura corpórea retal (TC °C) com o uso de termômetro digital (Figura 3).

Figura 1 - Pesagem prévia aos procedimentos.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 2 - Avaliação de FC através da ausculta cardíaca sob contenção física.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 3 - Aferição de TC retal através do uso de termômetro digital sob contenção física.



Fonte: Moncayo, 2023.

Ainda sob contenção física uma orelha foi tricotomizada, foi cateterizada a artéria central da orelha utilizando um cateter de calibre 24g (Figura 4) e acoplada a um sistema para mensuração a pressão arterial média (PAM - mmHg) de forma invasiva utilizando um manômetro ameróide (Figura 5) cuja interface líquido/ar foi posicionado na altura do coração (NUNES, 2009). A partir de uma gota de sangue foi

mensurada a glicemia (GLI - mg/dL) utilizando um aparelho portátil Accu-Chek Guide (Roche Diagnóstica Brasil Ltda, SP, Brasil).

Figura 4 - Artéria auricular cateterizada e fixada.



Fonte: Moncayo, 2023

Figura 5 - Mensuração de PAM pelo método invasivo através de manômetro ameróide.

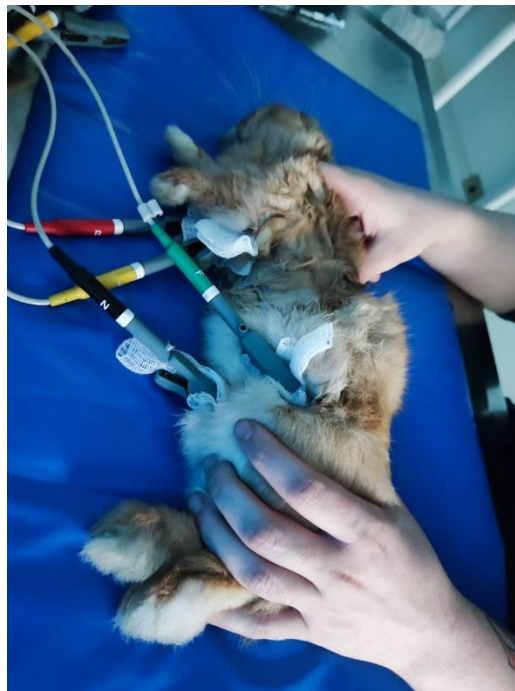


Fonte: Moncayo, 2023

Após a mensuração desses parâmetros, cada paciente foi posicionado em decúbito lateral direito e acoplado a um eletrocardiógrafo computadorizado, com eletrodos de clip padrão, em uma dobra de pede caudal aos dois cotovelos, e em uma

dobra de pele da região inguinal bilateral (Figura 6), e foi aplicada pequena quantidade de álcool sobre os eletrodos buscando uma melhor condução (LORD; BOSWOOD; PETRIE, 2014). Uma avaliação eletrocardiográfica foi realizada durante 3 minutos, buscando a avaliação da ocorrência de arritmias a partir da derivação II, amplitude 2N e velocidade de 50mm/segundo (In Cardio, In Pulse, Florianópolis, SC, Brasil). Os pacientes que não apresentassem ritmo sinusal eletrocardiográfico seriam excluídos do estudo.

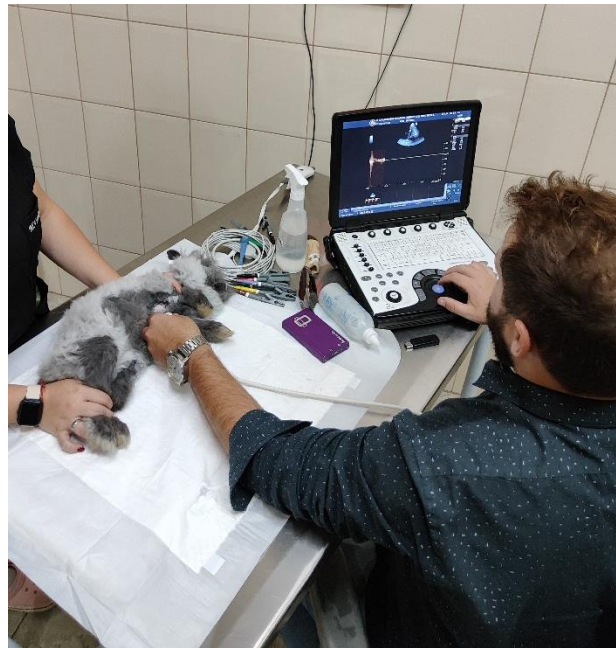
Figura 6 - Posicionamento e contenção para realização de uma avaliação eletrocardiográfica sob contenção física.



Fonte: Moncayo, 2023.

Em sequência foi realizada uma avaliação trans torácica não invasiva da função cardíaca a partir do ecocardiograma. A função e integridade das valvas atrioventriculares, semilunares e folhetos foi avaliada subjetivamente através do Doppler colorido; e foi mensurado o débito cardíaco (DC – mL/min). O animal que apresentasse qualquer grau de insuficiência valvar durante essa avaliação seria excluído do estudo.

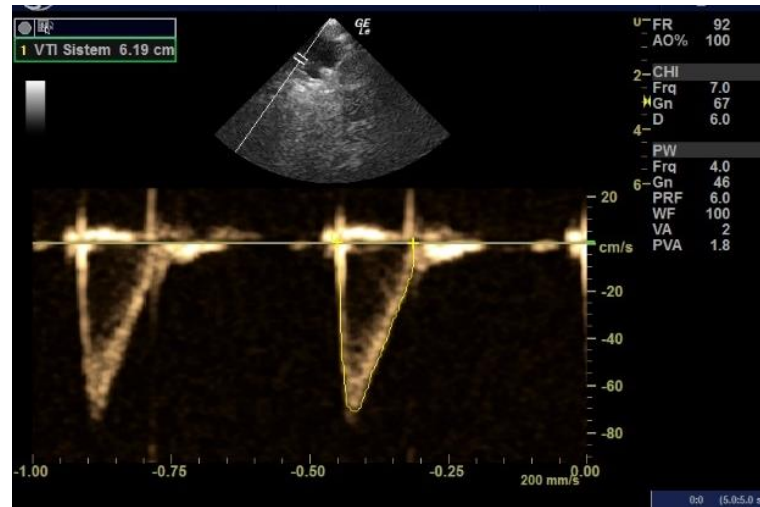
Figura 7 - Posicionamento para realização de avaliação ecocardiográfica sob contenção física.



Fonte: Moncayo, 2023.

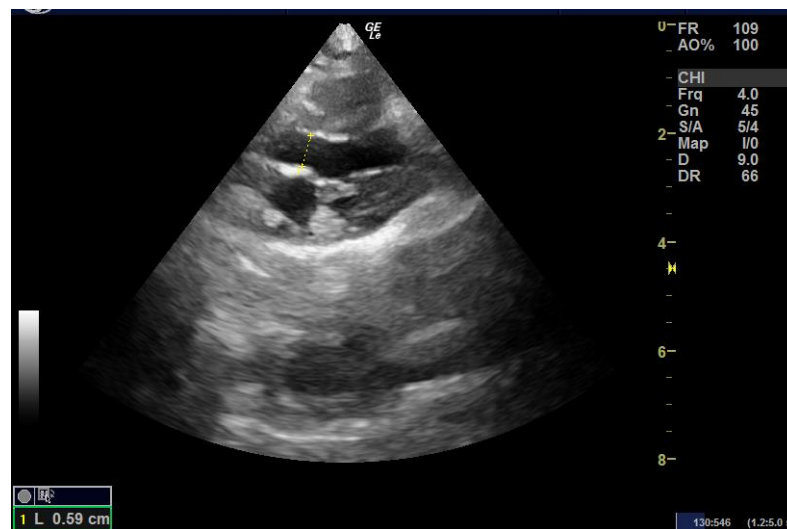
O DC é produto do volume sistólico (VS) multiplicado pela FC (GUYTON E HALL, 2002). Sua medida por um método não invasivo através da ecocardiografia e do Doppler pulsado exige um cálculo que envolve adquirir o valor do VS, que é produto da velocidade média do fluxo de sangue, do tempo de ejeção do fluxo e da área de secção transversa da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) (COATS, 1990; FISHER, 1983). O VS então foi calculado utilizando o valor de VTi aórtico \* ( $\pi$  \* diâmetro da aorta/2)<sup>2</sup> e multiplicado pela FC (mensurada através do ecocardiógrafo). O VTi (integral velocidade- tempo) representa a distância percorrida pelo sangue durante a sístole e é medido traçando o contorno do fluxo sub- aórtico no Doppler pulsátil. A metade do diâmetro da aorta é o raio (r). Então o DC foi medido através da seguinte fórmula:  $DC = \pi r^2 \cdot VTi \cdot FC$  (UEHARA; KOGA; TAKAHASHI, 1995).

Figura 8 - Imagem ecocardiográfica do momento da mensuração do VTI aórtico em coelho sob contenção física.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 9 - Imagem ecocardiográfica do momento da mensuração do VTI aórtico em coelho sob contenção física.



Fonte: Moncayo, 2023.

Foi utilizado um ecocardiógrafo Logiq E®, General Electric (Boston, EUA), transdutor multifrequencial de 4 a 7 MHz, e as avaliações foram realizadas sempre pelo mesmo médico veterinário, que era cego aos grupos. A utilização de transdutores sensoriais de alta frequência (até 12MHz) para a avaliação ecocardiográfica de animais pequenos como os coelhos otimizaria a realização da avaliação, sendo que

frequências mais altas aumentam a qualidade da imagem para avaliação de estruturas mais superficiais. Neste estudo não foi possível a utilização de transdutores de alta frequência, porém foi possível realizar com clareza as imagens para as mensurações propostas.

Para a avaliação ecocardiográfica os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, as regiões paraesternais direita e esquerda foram tricotomizadas para melhorar a aquisição das imagens. Os membros torácicos foram estendidos cranialmente e o transdutor posicionado próximo aos 3° e 4° EIC (espaço intercostal) bilateralmente, obtendo uma avaliação global do coração (Figura 7). Na região paraesternal esquerda foram obtidas imagens de eixo curto e cortes apicais de 4 e 5 câmaras, permitindo o traçado do contorno do fluxo sub- aórtico no Doppler pulsátil (Figura 8) para obtenção do VTi, e podendo visualizar a via de saída do VE (Figura 9). (STYPMANN et al., 2007).

Estes primeiros resultados avaliados (basais) dos parâmetros de frequência cardíaca, pressão arterial média, frequência respiratória, temperatura retal, glicemia e débito cardíaco foram registrados como Tempo 1 (T1).

Os pacientes que foram considerados aptos ao estudo após estas avaliações receberam somente cloridrato de dexmedetomidina na dose estabelecida, porém previamente foi administrado por via oral 0,1ml/kg de Luftal gotas® (Simeticona, 75mg/ml) e por via subcutânea 0,5mg/kg de metoclopramida, a fim de evitar transtornos gastrointestinais posteriores.

## 5.5 SEDAÇÃO

Foram estabelecidos dois grupos randomizados para definir a dose de dexmedetomidina (Dexdomitor® - Cloridrato de Dexmedetomidina 0,5 mg/ml, Zoetis BR) que cada paciente receberia.

D1 n= 10: DEX 40 µg/kg; D2 n= 09: dexmedetomidina 60 µg/kg. A medicação foi aspirada em seringa de 1ml e agulha 20x 0,55mm e a injeção foi realizada através de uma aplicação IM (Figura 10). Foi preconizada a musculatura apaxial lombar.

Figura 10 - Injeção do tratamento instituído na musculatura apaxial lombar.



Fonte: Moncayo, 2023.

## 5.6 ESCALA DE SEDAÇÃO E REAVALIAÇÃO DE PARÂMETROS

Imediatamente após a administração da DEX os animais permaneceram em total silêncio e sem nenhum tipo de manipulação durante 15 minutos. Esse tempo foi estipulado decorrente da farmacocinética e da observação de latência do fármaco em alguns estudos com coelhos (BAILEY; BARTER; PYPENDOP, 2017; BELLINI et al., 2014; BORGES et al., 2012).

Figura 11 - Animal do grupo D2 imediatamente antes da administração do tratamento com DEX.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 12 - Mesmo animal (figura 11) do grupo D2 15 minutos após a administração do tratamento com DEX. Momento de início da avaliação da escala de sedação.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 13 - Animal do grupo D1 15 minutos após administração do tratamento com DEX. Momento de início da avaliação da escala de sedação.



Fonte: Moncayo, 2023.

Após 15 minutos dos tratamentos administrados (Figuras 12 e 13), foi avaliada uma escala de sedação. Essa avaliação durou tempo médio de dois minutos. Na sequência foram reavaliados e registrados os parâmetros de FC, f, PAM, TR, GLI e DC através do ecocardiograma. Os resultados foram registrados como Tempo 2 (T2). Também foi realizada nova avaliação eletrocardiográfica e foi observada a ocorrência ou não de bradiarritmias.

Figura 14 - Animal do grupo D1 sendo posicionado sob leve contenção para avaliação ecocardiográfica após o tratamento com DEX.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 15 - Animal do grupo D2 sendo posicionado sob leve contenção para avaliação ecocardiográfica após o tratamento com DEX.



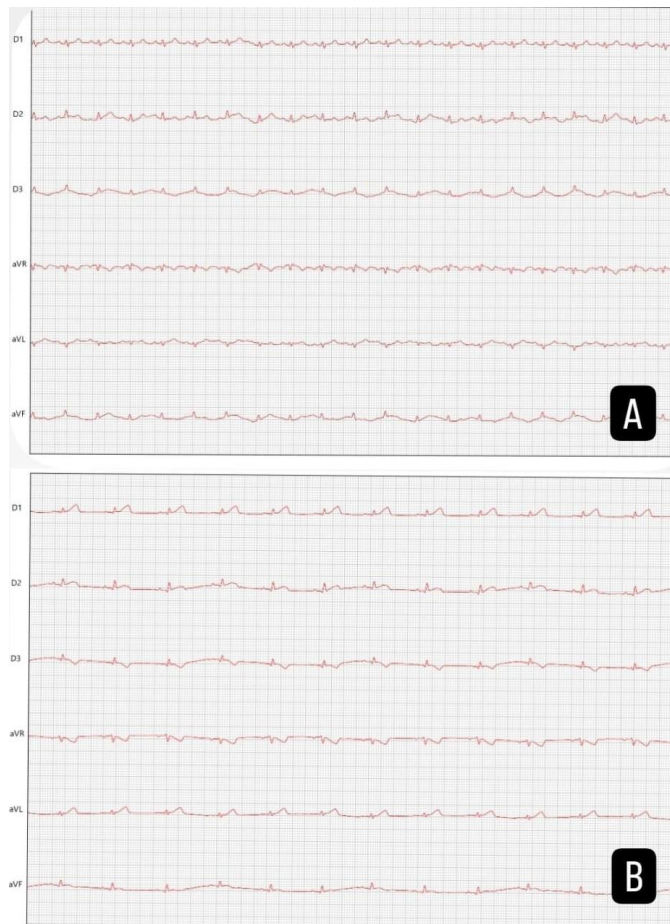
Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 16 - Animal do grupo D1 posicionado para avaliação eletrocardiográfico após o tratamento com DEX.



Fonte: Moncayo, 2023.

Figura 17 - Traçado eletrocardiográfico de um animal do grupo D2 no Tempo 1 (A) e no Tempo 2 (B).



Fonte: Moncayo, 2023.

A escala de sedação (QUADRO I) avaliou a postura, a resistência ao ser reclinado, o relaxamento da mandíbula, o reflexo palpebral e a retirada do membro em resposta a um estímulo digital de compressão. O avaliador, que era cego ao protocolo, pontou a escala entre valores de 0 a 13. A escala utilizada foi a mesma utilizada por Raekallio et al. (2002), que avaliou a qualidade da sedação /em coelhos pré-medicados com medetomidina 100 µg/kg pela via intravenosa.

<b>QUADRO 1: ESCALA DE SEDAÇÃO SEMIQUALITATIVA (RAEKALLIO <i>et. al.</i>, 2002)</b>
<b>1. POSTURA ESPONTÂNEA</b>
Normal= 0 Sentado com a cabeça erguida= 1 Deitado esternalmente com a cabeça erguida= 2 Deitado esternalmente com a cabeça baixa= 3 Totalmente deitado (lateral), respondendo a estímulos= 4 Deitado sem resposta quando estimulado= 5
<b>2. RESISTÊNCIA AO SER RECLINADO</b>
Resistência forte, normal= 0 Resistência moderada= 1 Resistência leve= 2
<b>3. RELAXAMENTO DE MANDÍBULA</b>
Sem resistência= 3 Tônus normal= 0
<b>4. REFLEXO PALPEBRAL</b>
Normal= 0 Diminuído= 1
<b>5. RETIRADA DO MEMBRO (REFLEXO INTERDIGITAL)</b>
Normal= 0 Diminuído= 1 Sem reação= 2

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas dos dados foram realizadas utilizando o SAS versão 9.4 (SAS® versão 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Inicialmente, os dados foram analisados em relação à presença de dados discrepantes (outliers) e a normalidade dos resíduos pelo teste Shapiro-Wilk e homogeneidade das variâncias utilizando o procedimento GLM. Quando a premissa da normalidade dos resíduos não foi atendida, a transformação logarítmica foi utilizada.

As variáveis FC, PAM, DC, f, TC e GLI foram testadas quanto aos efeitos fixos dos tratamentos (doses de dexmetomidina) e dos tempos de aferição dos parâmetros (antes e depois da sedação), bem como as interações, utilizando o procedimento MIXED. A variável ES foi testada apenas quanto ao efeito fixo do grupo, através do procedimento MIXED. A comparação entre as médias dos parâmetros dos diferentes grupos e tempos e entre tempos do mesmo grupo foram realizadas através do teste Tukey, como um teste post hoc. Todas as diferenças estatísticas foram consideradas significativas quando  $P \leq 0,05$ .

## 6.0 RESULTADOS

Inicialmente, 22 animais foram recrutados para participar do estudo, porém, devido a circunstâncias específicas, 03 animais precisaram ser excluídos. Um coelho macho de 10 meses de idade apresentou insuficiência valvar tricúspide de grau discreto sem repercussão hemodinâmica; uma coelha de 12 meses de idade apresentou parada sinusal a avaliação eletrocardiográfica; e um coelho macho de 04 meses de idade não foi permissivo ao decúbito lateral para as avaliações. Após exclusão dos animais, um total de 19 coelhos foram submetidos aos tratamentos, sendo 10 do grupo D1 e 9 do grupo D2. Dos animais que permaneceram no estudo, apenas 02 não foram permissivos a avaliação basal (T1) da PAM, um do grupo D1, e um do grupo D2. Estes e todos os outros foram permissivos as demais avaliações dos parâmetros basais apenas sob contenção manual leve à moderada, não sendo necessário a utilização de nenhum método que pudesse causar estresse importante ou danos a integridade do animal. Todos os animais apresentaram a avaliação eletrocardiográfica ritmo considerado sinusal.

A média e erro padrão de idade e peso dos animais foram respectivamente de  $16,00 \pm 4,80$  meses e  $1,82 \pm 0,25$  Kg para o grupo D1, e  $11,55 \pm 1,79$  meses e  $2,18 \pm 0,35$  Kg para o grupo D2.

A média, erro padrão, valores máximo e mínimo de FC, PAM, DC, f, TC, GLI e escala de sedação (ES) de acordo com o grupo e tempo estão descritos na tabela 1.

Tabela 5- Valores de média, erro padrão, máximo e mínimo de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), glicemia (GLIC), temperatura corpórea (TC), débito cardíaco (DC) e escala de sedação (ES) de acordo com o grupo e tempo.

Variável	Grupo	Tempo							
		1		2		1		2	
		(Média±Erro Padrão)		(Média±Erro Padrão)		Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
PAM	D1	81,4444±3,0419		63,2000±2,7519		68,0000	94,0000	50,0000	80,0000
	D2	83,2500±3,7973		65,5555±3,5866		70,0000	106,0000	50,0000	88,0000
FC	D1	239,3000±9,5347		164,4000±15,5878		180,0000	280,0000	100,0000	256,0000
	D2	266,3333±14,8959		153,7777±8,0238		210,0000	370,0000	128,0000	200,0000
F	D1	145,7000±18,4728		76,4000±11,0505		80,0000	260,0000	40,0000	160,0000
	D2	190,0000±11,9629		98,1111±14,9112		132,0000	246,0000	48,0000	180,0000
GLIC	D1	139,6000±9,4847		198,3000±20,8241		110,0000	211,0000	112,0000	301,0000
	D2	159,3333±15,9565		208,7777±14,2095		104,0000	252,0000	145,0000	302,0000
TC	D1	38,1800±0,2897		37,8100±0,2770		36,7000	39,5000	35,9000	39,0000
	D2	38,3777±0,1746		38,3555±0,2587		37,7000	39,2000	37,3000	39,8000
DC	D1	230,5510±28,1661		165,4240±20,0388		148,2200	449,6800	96,7300	280,1300
	D2	251,0844±52,0072		171,1688±38,9397		59,7600	622,6600	34,1900	448,1600
ES	D1	.		3,6000±0,7180		.	.	0,0000	7,0000
	D2	.		6,4444±0,6260		.	.	3,0000	9,0000

## 6.1 VALORES DE FREQUÊNCIA CARDÍACA, PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, DÉBITO CARDÍACO, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA, TEMPERATURA CORPÓREA, GLICEMIA E ESCALA DE SEDAÇÃO

O efeito do grupo, tempo, bem como a interação entre grupo e tempo nos parâmetros de FC, PAM, DC, *f*, TC e GLI e da escala de sedação estão descritos na tabela 2. De maneira geral não houve efeito do grupo em relação a nenhum dos parâmetros avaliados ( $p > 0,05$ ), com exceção da escala de sedação ( $p = 0,0089$ ). Foi observado efeito do tempo ( $p < 0,05$ ) em todos os parâmetros, exceto da temperatura ( $p = 0,2830$ ). Não houve efeito da interação grupo e tempo em nenhum dos parâmetros avaliados ( $p > 0,05$ ).

Tabela 6- Efeito do grupo, tempo e interação (Grupo\*Tempo) nos parâmetros de PAM, FC, FR, TC, GLIC, DC e escala de sedação.

Variável	Grupo	Tempo	N	Média±Erro Padrão	Grupo	Tempo	Grupo*Tempo
PAM	1	1	9	81,4444±3,0419	0,5818	<0,0001	0,9756
		2	10	63,2000±2,7519			
	2	1	8	83,2500±3,7973			
		2	9	65,5555±3,5866			
FC	1	1	10	239,3000±9,5347	0,6605	<0,0001	0,1938
		2	10	164,4000±15,5878			
	2	1	9	266,3333±14,8959			
		2	9	153,7777±8,0238			
F	1	1	10	145,7000±18,4728	0,0647	<0,0001	0,3582
		2	10	76,4000±11,0505			
	2	1	9	190,0000±11,9629			
		2	9	98,1111±14,9112			
GLI	1	1	10	139,6000±9,4847	0,3375	0,0003	0,8311
		2	10	198,3000±20,8241			
	2	1	9	159,3333±15,9565			
		2	9	208,7777±14,2095			
TC	1	1	10	38,1800±0,2897	0,2608	0,2830	0,3393
		2	10	37,8100±0,2770			
	2	1	9	38,3777±0,1746			
		2	9	38,3555±0,2587			
DC	1	1	10	230,5510±28,1661	0,8888	<0,0001	0,5065
		2	10	165,4240±20,0388			
	2	1	9	251,0844±52,0072			
		2	9	171,1688±38,9397			
ES	1	2	10	3,6000±0,7180	0,0089	.	.
	2	2	9	6,4444±0,6260			

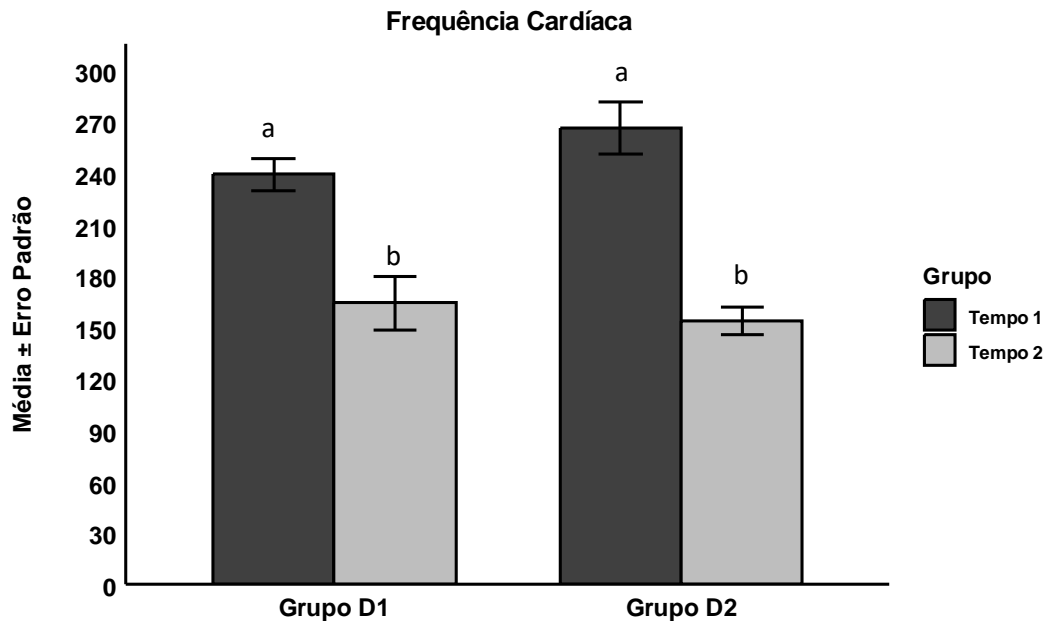
As comparações entre as médias das variáveis FC, PAM, DC, f, TC e GLI e escala de sedação (ES) de acordo com o grupo e tempo estão descritas na tabela 3.

De maneira geral não houve diferença significativa em nenhuma das variáveis avaliadas quando comparado entre os grupos D1 e D2 ( $p>0,05$ ), sendo observadas diferenças nessas variáveis quando comparadas as médias entre tempo 1 e 2 de um mesmo grupo ( $p<0,05$ ).

Tabela 7- Comparação entre as médias dos diferentes parâmetros avaliados, de acordo com o grupo e tempo.

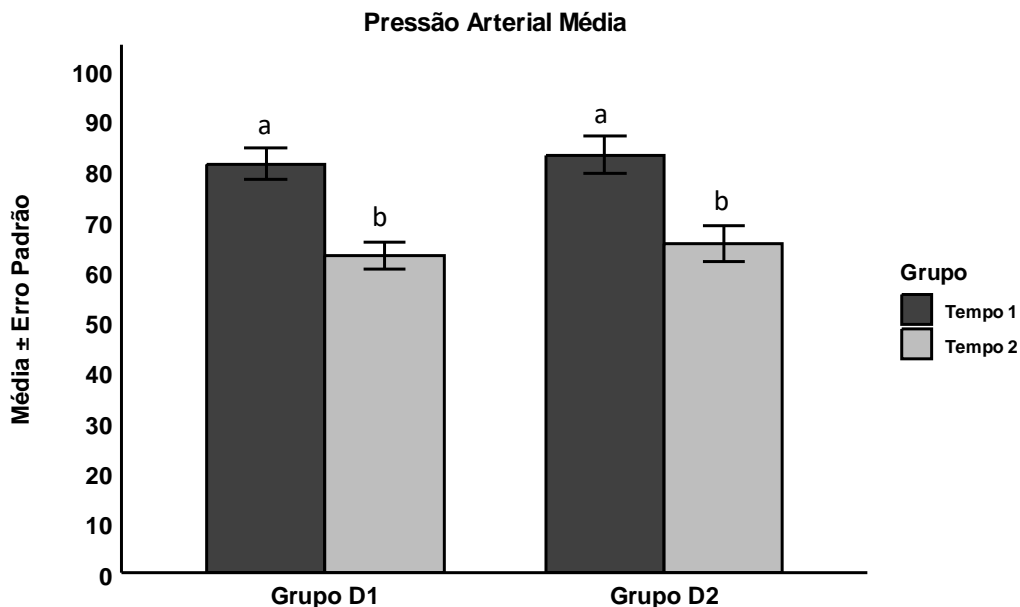
Varável	Grupo	Tempo		P-Valor
		1	2	
		(Média±Erro Padrão)	(Média±Erro Padrão)	
PAM	1	81,4444±3,0419	63,2000±2,7519	<b>&lt;0,0001</b>
	2	83,2500±3,7973	65,5555±3,5866	<b>&lt;0,0001</b>
	P-Valor	0,9613	0,9508	
FC	1	239,3000±9,5347	164,4000±15,5878	<b>0,0002</b>
	2	266,3333±14,8959	153,7777±8,0238	<b>&lt;0,0001</b>
	P-Valor	0,6705	0,9756	
F	1	145,7000±18,4728	76,4000±11,0505	<b>0,003</b>
	2	190,0000±11,9629	98,1111±14,9112	<b>0,0003</b>
	P-Valor	0,1758	0,7195	
GLICEMIA	1	139,6000±9,4847	198,3000±20,8241	<b>0,0139</b>
	2	159,3333±15,9565	208,7777±14,2095	<b>0,0367</b>
	P-Valor	0,7823	0,8937	
TC	1	38,1800±0,2897	37,8100±0,2770	0,4481
	2	38,3777±0,1746	38,3555±0,2587	0,9998
	P-Valor	0,9476	0,4625	
DC	1	230,5510±28,1661	165,4240±20,0388	<b>0,0016</b>
	2	251,0844±52,0072	171,1688±38,9397	<b>0,0004</b>
	P-Valor	1,0000	0,9907	
ES	1	.	3,6000±0,7180	
	2	.	6,4444±0,6260	
	P-Valor		<b>0,0089</b>	

Figura 18 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da frequência cardíaca (FC) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2.



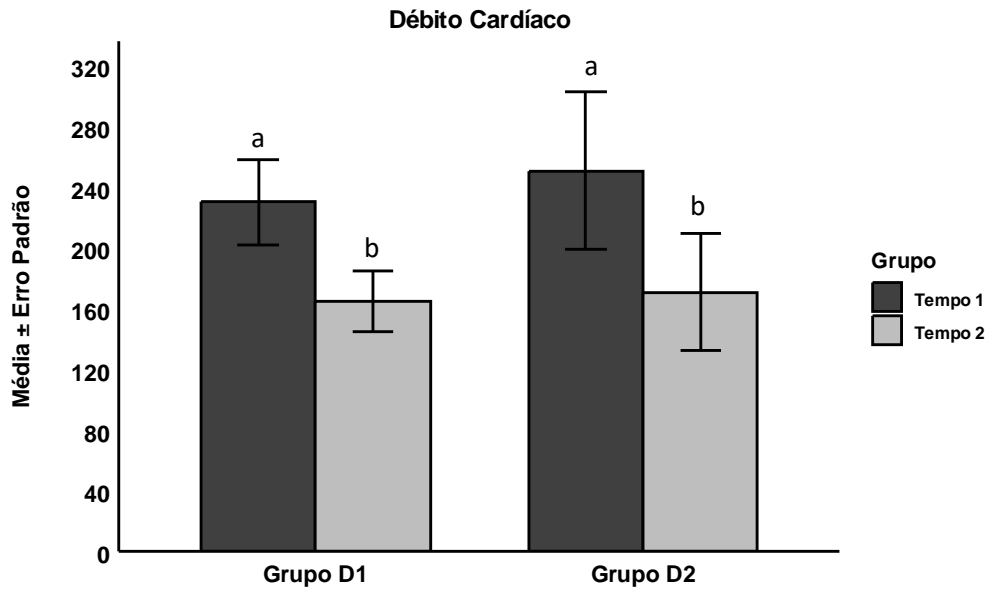
Legenda: Letras diferentes indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Tukey.

Figura 19 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da pressão arterial média (PAM) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2.



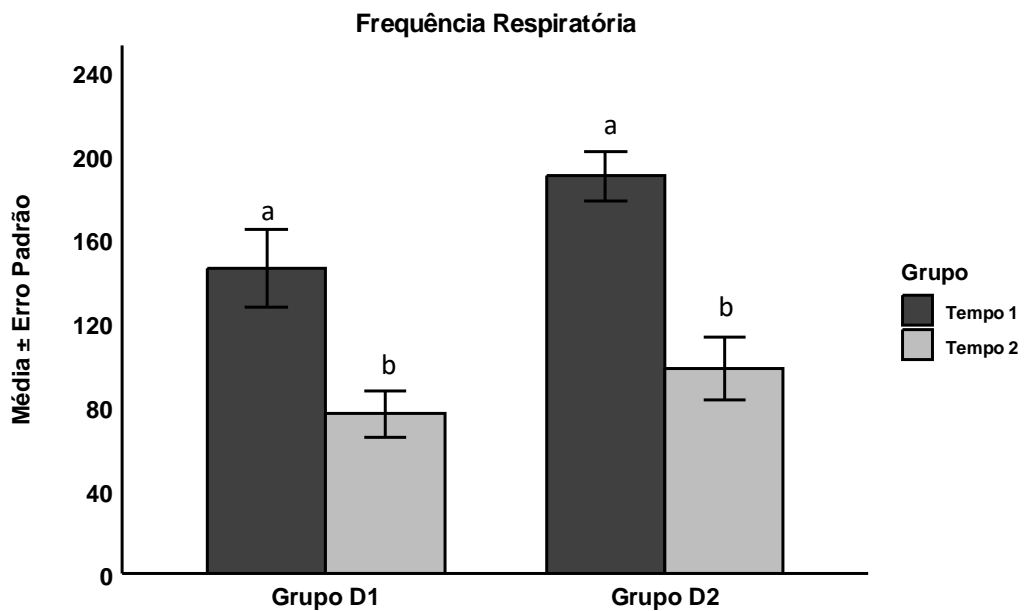
Legenda: Letras diferentes indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Tukey.

Figura 20 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão do débito cardíaco (DC) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2.



Legenda: Letras diferentes indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Tukey.

Figura 21 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da frequência respiratória (f) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2.



Legenda: Letras diferentes indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Tukey.

Figura 22 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da temperatura corpórea (TC) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2.

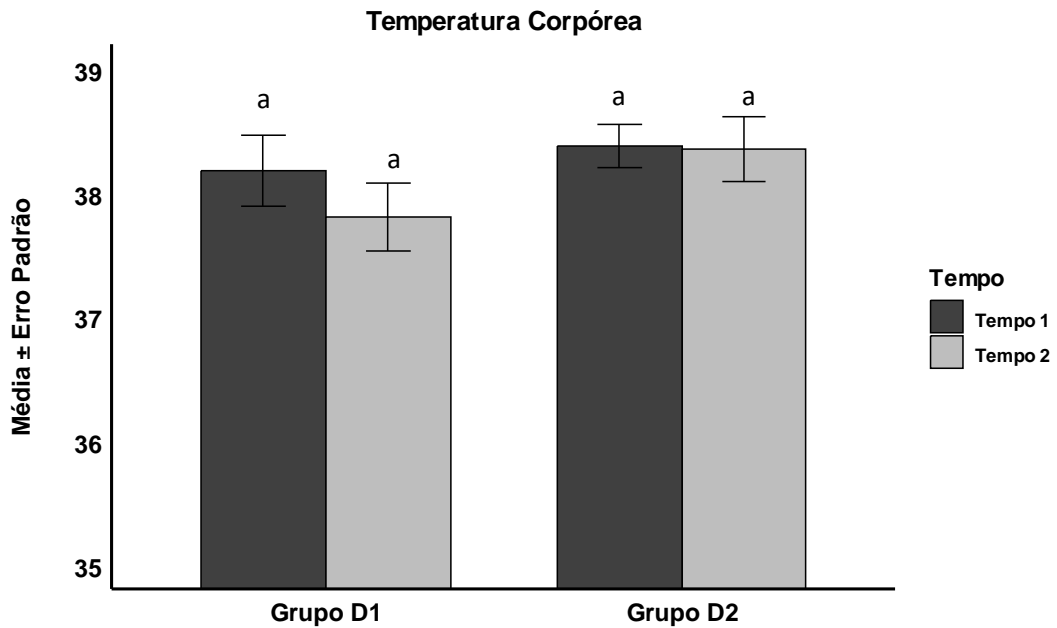
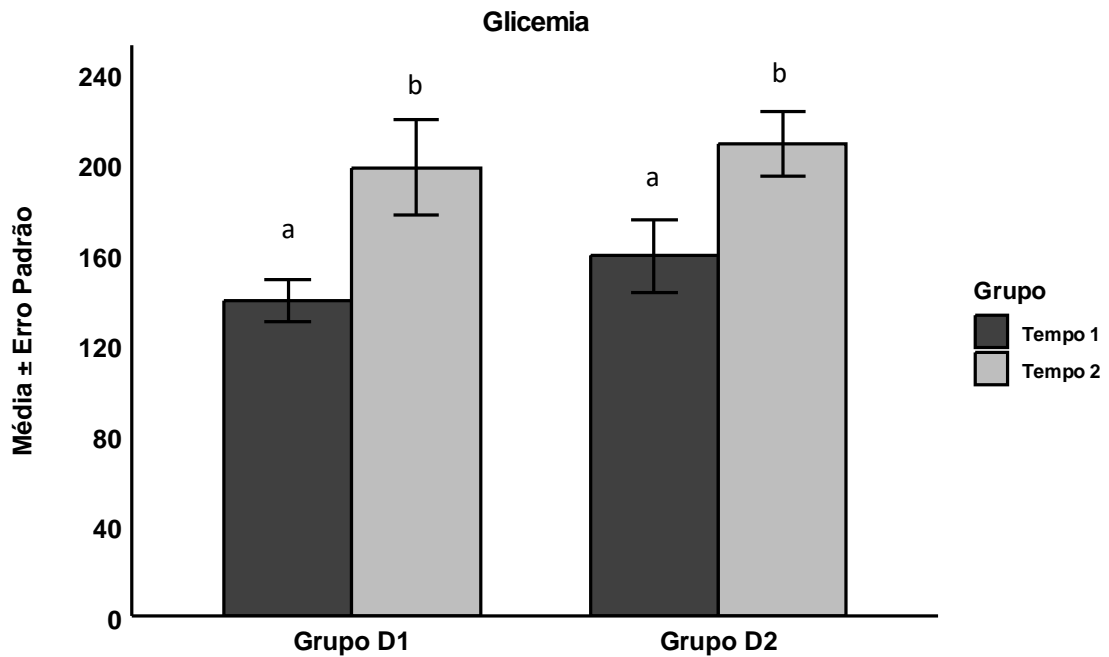
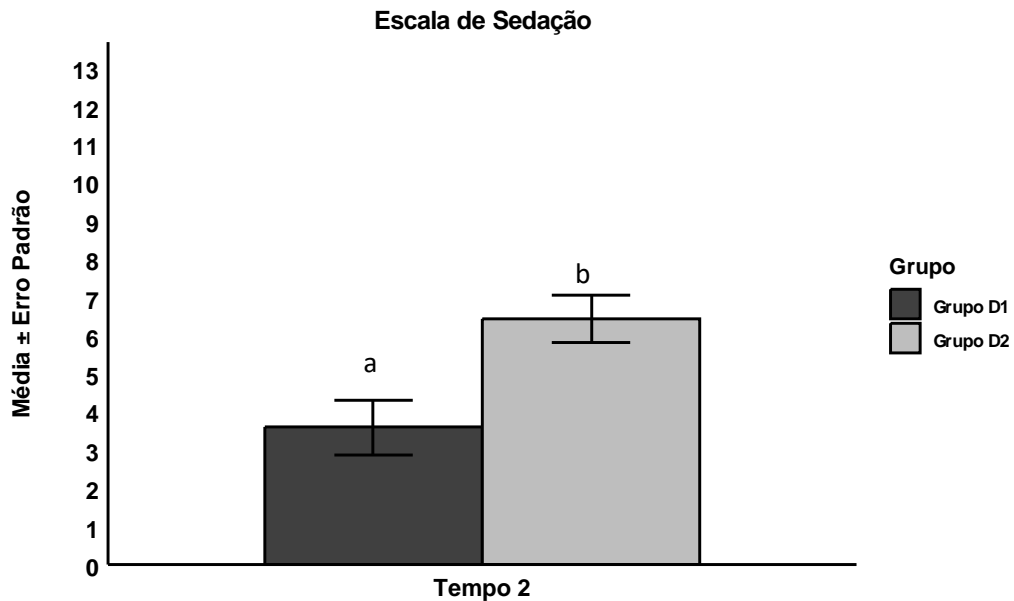


Figura 23 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão de glicemia (GLI) dos coelhos dos grupos D1 e D2 nos tempos 1 e 2.



Em relação a escala de sedação, foi observada diferença entre os grupos D1 e D2 ( $p=0,0089$ ), sendo que o grupo D2 apresentou uma média maior (6,44), quando comparada com o grupo D1 (3,60).

Figura 24 - Representação gráfica dos valores médios e erro-padrão da escala de sedação dos coelhos dos grupos D1 e D2 no tempo 2.



Legenda: Letras diferentes indicam significância estatística ( $p<0,05$ ) pelo teste de Tukey.

## 7.0 DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as alterações em variáveis fisiológicas selecionadas em coelhos após uso de duas doses de dexmedetomidina, 40 e 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (D1 e D2, respectivamente) pela via intramuscular, bem como a qualificação da sedação. As doses utilizadas foram baseadas em resultados de uma revisão de estudos utilizando DEX com ou sem associações em coelhos. Estes utilizaram variadas doses, desde 1 até 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (NISHIDA et al., 2002; ZORNOW, 1991). A ocorrência de estudos utilizando doses consideradas fora da aplicabilidade clínica são resultados da utilização do coelho como modelo experimental para seres humanos, porém neste estudo levou-se em consideração literaturas com direcionamento clínico, voltados para a otimização de protocolos anestésicos para a espécie (BAILEY; BARTER; PYPENDOP, 2017; BORGES 2012; LIMA et al., 2014; COSTA e

INTERLANDI, 2013). Mesmo a partir deste tipo de estudo, não está bem elucidado até o momento quais doses deve-se preconizar em coelhos e qual a melhor correlação das doses entre o efeito sedativo e as alterações hemodinâmicas encontradas, visto também que grande parte destes estudos utilizam a DEX em associação com anestésicos dissociativos, que apresentam efeitos simpatomiméticos e podem contrabalancear efeitos causados por ela (BORGES et al., 2012, LIMA et al., 2014), o que pode interferir na avaliação da real repercussão cardiovascular.

Neste estudo utilizou-se a via IM para a administração da DEX. Apesar de grande parte dos estudos utilizarem a via IV de administração para avaliação de seus efeitos (NISHIDA et al., 2002; WU et al., 2017), o uso de sedativos pela via intramuscular facilita a utilização na rotina clínica, reduz a manipulação e estresse e os efeitos cardiovasculares provenientes do uso de  $\alpha$ -2 agonistas tornam-se mais brandos (MOENS, 2000). Hedenqvist et al. (2002) utilizaram a associação de medetomidina e cetamina em coelhos através das vias intramuscular e subcutânea, e observou que não houve diferença entre os tempos de latência e duração da sedação em ambas as vias de administração. Não há na literatura obtida estudos que avaliem a latência e os efeitos da DEX pela via subcutânea, provavelmente devido as variáveis que influenciar sua absorção.

O tempo entre a injeção da DEX e o início da avaliação da escala de sedação foi de 15 minutos. Esse tempo foi estipulado decorrente de um estudo de farmacocinética e da observação de latência do fármaco em alguns estudos com coelhos (BAILEY; BARTER; PYPENDOP; 2017, BELLINI et al., 2014, BORGES et al., 2012). Análises farmacocinéticas a partir de 20  $\mu$ g/kg de DEX pela via intravenosa apontaram meia vida de distribuição média de 1,3 minutos e de eliminação 80 minutos (BAILEY; BARTER; PYPENDOP, 2017). Borges et al., 2012, ao associarem DEX na dose de 50  $\mu$ g/kg a cetamina na dose de 15mg/kg pela via IM, considerou período de latência (desde a injeção do fármaco até a abolição de reflexos) de  $4,5 \pm 2,26$  minutos e duração de  $57 \pm 8,81$  minutos. Bellini et al. (2014) avaliou o tempo médio em que coelhos perdiam o reflexo de endireitamento ao serem reclinados após administração IM de 25  $\mu$ g/kg de DEX associado a 0,2 mg/kg de midazolam e o tempo foi de aproximadamente 11 minutos.

Ao comparar duas doses a DEX, observou-se decréscimo significativo de frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e débito cardíaco em relação aos parâmetros basais avaliados. Outros autores descrevem alterações

hemodinâmicas e cardiopulmonares provenientes do uso de variadas doses de DEX em coelhos (BORGES et al., 2012; REN, et al., 2018, ZORNOW, 1991).

As doses estudadas de dexmedetomidina reduziram significativamente a FC no presente estudo. Isso é justificado a partir de seus efeitos simpatolíticos e redução na liberação de noradrenalina, e de forma reflexa a vasoconstrição causada por receptores  $\alpha$ -2 pós-sinápticos presentes na musculatura lisa vascular (KUUSELA et al., 2000). Estudos demonstraram decréscimo importante na FC de diversas espécies de animais decorrente desses efeitos (DOSS; MANS; STEPIEN, 2016, FLÔRES et al., 2009; VILLELA; DO NASCIMENTO; CARVALHO, 2003; SANTANGELO et al., 2009). Em coelhos, Wu et al. (2017) demonstraram claramente os efeitos simpatolíticos centrais da DEX, causando redução nas concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina. A expressão do receptor  $\alpha$ -2b na musculatura lisa vascular foi associada a vasoconstrição inicial e ao complemento da bradicardia de forma reflexa a partir deste evento. Este estudo observou aumento da concentração de acetilcolina após o uso da DEX mesmo após a realização de neurectomia dos nervos vagos, porém não puderam afirmar que a DEX causa estimulação vagal direta em coelhos.

Neste estudo, o grupo D1 apresentou decréscimo médio de 32% da FC basal, e no grupo D2 houve decréscimo médio de 43%, sugerindo que o decréscimo foi dose-dependente, corroborando com Ren et al. (2018), que observou decréscimo da FC de coelhos com o uso da DEX nas doses de 2.75  $\mu$ g/kg, 5.50  $\mu$ g/kg e 8.25  $\mu$ g/kg de forma dose-dependente. A valor mínimo das médias de FC observadas foi de 20% em relação a valores basais, com o uso da menor dose, 28% com a dose intermediária e 40% com o uso da maior dose. Essas doses foram administradas por via intravenosa e ocasionou rápido início de ação, visto que logo após um minuto das administrações já observaram decréscimo na frequência cardíaca. Houve queda progressiva durante 20 minutos e a FC tendeu a retornar a valores próximos aos basais a partir de 60 minutos das injeções em todos os grupos. A redução média dos valores apresentados foi semelhante às encontradas no presente estudo, mesmo a partir de doses significativamente menores, porém provavelmente potencializadas pela via de administração.

Borges et al. (2012) utilizaram em coelhos a dose de dexmedetomidina de 50  $\mu$ g/kg pela via intramuscular associada a cetamina ou tiletamina/zolazepam. Essas associações geraram queda significativa na FC, porém foi considerado que a intensidade da diminuição das médias de FC ainda pode ter sido amenizada pela ação

estimuladora cardiovascular da cetamina visto que os valores permaneceram dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie.

No presente estudo não foi observada ocorrência de bradiarritmias após a administração de DEX em nenhum paciente, mesmo com a importante redução da frequência cardíaca em todos os animais. O mesmo ocorreu no estudo de Lima, et al. (2012), a partir da administração de 50 µg/kg pela via IM, porém esta utilizou a associação com cetamina, e não encontrou alterações na condução elétrica no nodo átrio-ventricular, efeito passível da DEX e observado em outras espécies, como relatado por Congdon et al. (2001), em cães. Este avaliou a influência cardiovascular da DEX pela via IM com ou sem o uso de um anticolinérgico. Houve significativo decréscimo da FR, do DC e aumento da pressão arterial sistólica sobre parâmetros basais. Todos os cães medicados apenas com DEX apresentaram bradicardia, e 3 de 5 cães apresentaram bloqueio átrio-ventricular (BAV) de segundo grau. No grupo com adição de atropina, 3 de 5 cães apresentaram complexos ventriculares prematuros (VPCs).

Em relação a PAM não foi observada uma resposta bifásica, caracterizada por hipertensão inicial, seguida de um decréscimo progressivo, como descrito em cães (CONGDON et al., 2001; MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; KUUSELA et al., 2000) e humanos (JOOSTE et al., 2010). Com o uso dessas doses de DEX, observou-se apenas a fase hipotensora com diminuição nas médias em ambos os grupos de forma significativa estatisticamente. Baixas doses de  $\alpha$ -2 adrenérgicos, que determinam baixas concentrações plasmáticas podem apresentar efeito predominantemente simpatolítico, enquanto a ativação de receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha$ -2B na musculatura lisa dos vasos ocorrerá com a utilização de doses altas dos fármacos, e terá a hipertensão inicial como consequência (BREDE et al., 2004; KAMIBAYASHI e MAZE, 2000). No estudo com coelhos supracitado, Ren, et al. (2018) também observou somente a fase hipotensora com a utilização da DEX. LIMA et al. (2014) associou dexmedetomidina 50 µg/kg com cetamina pela via intramuscular em coelhos e observou decréscimo da frequência cardíaca, durante os primeiros 5 a 10 minutos, e essa associação apresentou redução da pressão arterial média a partir dos primeiros cinco minutos e ocorreu estabilização do decréscimo após 10 minutos. O decréscimo de pressão arterial foi de até 25% em relação a valores basais. A diminuição da pressão arterial foi semelhante aos valores obtidos neste estudo, assim como a dose de DEX utilizada, mesmo com a associação da cetamina.

KIRAZOĞLU et al. (2020) também observaram diminuição nas pressões arteriais média, sistólica e diastólica na utilização das associações de DEX e cetamina, e de forma semelhante na associação de xilazina e cetamina em coelhos. Mesmo quando doses muito mais altas de DEX foram utilizadas em coelhos o efeito hipotensor permaneceu (ZORNOW, 1991), demonstrando que por mais que ocorra um efeito vasoconstritor decorrente da ativação de receptores  $\alpha$ -2 periféricos e até mesmo da pouca ação que a DEX exerce sobre receptores  $\alpha$ -1, possivelmente a redução da frequência cardíaca para animais que apresentam fisiologicamente frequências cardíacas muito elevadas causa um impacto drástico, e a hipertensão inicial observada em várias outras espécies não ocorre.

A partir das avaliações de DC, em ambos os grupos houve decréscimo significativo. Outros autores relataram resultados compatíveis nesta (REN et al., 2018) e em outras espécies (CONGDON et al., 2001, GRASSO et al., 2015). A redução no DC secundária ao uso dos  $\alpha$ -2 agonistas está relacionada ao aumento da resistência vascular periférica (RVP) e a drástica redução da FC ocasionada pela diminuição do tônus simpático e da liberação de noradrenalina (Kitahara et al., 2002), e não por uma ação de inotropismo negativo direta, como demonstrou Ren et al. (2018) ao avaliar e relatar que não houve comprometimento das funções sistólica e diastólica a partir do uso de DEX em coelhos.

Foi observada redução significativa da frequência respiratória nos dois grupos. A depressão respiratória causada pelos  $\alpha$ -2 agonista pode estar associada a efeitos centrais do próprio efeito sedativo e é observada de forma dose- dependente (CORTOPASSI; FANTONI, 2009). O decréscimo na frequência respiratória também foi observado no estudo de Zornow (1991), bem como aumento da pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) e redução na  $\text{PaO}_2$  após o uso da DEX, que foi associado a hipoventilação e a possíveis episódios de atelectasia durante a anestesia, porém não se descartou a possibilidade da  $\text{PaO}_2$  ter sido afetada pela redução no DC sabidamente causado pela DEX. Nishida et al. (2002) avaliaram alterações respiratórias a partir das doses de 1, 10, 30 e 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de DEX pela via IV em coelhos. Houve diminuição significativa de frequência respiratória de forma dose- dependente nas doses de 1 a 30, porém a diminuição foi mais significativa na dose 30 do que a de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . A diminuição no volume corrente dos coelhos também ocorreu desta forma, porém o impacto sobre a frequência respiratória foi maior do que sobre o volume corrente. Não foi observada hipoxemia grave e hipercapnia, porém o estudo descreve

a limitação do uso da avaliação do dióxido de carbono no final de expiração (ETCO<sub>2</sub>) e não da PaCO<sub>2</sub>, que elucidaria neste caso com melhor precisão a questão da hipercapnia. Neste estudo apesar de observarmos redução da frequência respiratória em ambos os grupos, identificamos nenhuma complicação inerente ao sistema respiratório como apnéia ou cianose. Como não foi possível avaliarmos PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> não é possível afirmar que esses animais apresentavam hipoventilação apenas pela redução da frequência respiratória.

Em relação a temperatura corpórea não houve redução significativa em relação aos tempos em nenhum dos dois grupos, contrariando o observado por Bellini (2014), que utilizou a associação de 25 µg/kg de DEX e 0,2 mg/kg de midazolam (MIDA) em coelhos pela via intramuscular. O uso de α-2 agonistas pode e tende a ocasionar hipotermia devido ao intenso relaxamento muscular e redução na produção de calor, e também por ação central, redução da ação noradrenérgica hipotalâmica e consequente depressão do centro termorregulador (GRINT E MURISON, 2007).

Houve aumento significativo da glicemia em ambos os grupos no T2. Lima et al. (2012) também descrevem aumento da glicemia em coelhos após o uso de DEX associada a cetamina pela via IM. A primeira avaliação após o protocolo administrado foi após 25 minutos e houve aumento na média das glicemias, e em uma posterior mensuração, após 50 minutos da administração, o valor das médias era ainda maior. O uso da DEX induz a uma hiperglicemia transitória a partir da estimulação de adrenorreceptores pancreáticos com redução da liberação de insulina, como observado por Restitutti, et al. (2012), a partir do uso de DEX em cães, com diminuição significativa da insulina plasmática em comparação a valores basais, e aumento significativo da glicose plasmática.

Em relação a escala de sedação, o grupo D1 obteve pontuação média de 3,6, e o grupo D2 foi de 6,4. A escala de sedação foi a mesma utilizada por RAEKALLIO et. al. (2002), que avaliou score de sedação com o uso de 100 µg/kg de medetomidina pela via intravenosa em coelhos. Neste estudo a média do score de sedação foi de 5,5. Nenhum outro autor pontuou um score de sedação a partir do uso isolado da DEX em coelhos. Outros autores utilizaram escalas similares como método avaliativo de sedação em coelhos a partir do uso de DEX, porém com associações farmacológicas (Bellini et al., 2014; Bitencourt et al., 2024). Já Zornow (1991) não utilizou uma escala de sedação, apenas considerou a sedação de coelhos com 20 µg/kg de DEX pobre e insatisfatória, com ausência de supressão de estímulos táteis

ou sonoros, e a sedação com doses de 80 e 320 µg/kg tão potentes que poderiam ser relacionadas a efeitos causados por anestésicos gerais. No presente estudo observa-se que o grau de sedação em D1 foi brando e insatisfatório pensando na realização de um manejo pré-anestésico tranquilo. Mesmo o grupo D2 tendo obtido melhor pontuação na escala, sua pontuação média foi a metade do escore máximo que a escala possibilitava (13 pontos), e isso se dá provavelmente pela utilização isolada de um  $\alpha$ -2 agonista, que é um fármaco sedativo e não proporcionaria, em doses terapêuticas, abolição de reflexos protetores, o que traria uma maior pontuação na escala.

## **8.0 CONCLUSÃO**

Em coelhos jovens, de 4 meses a 4 anos de idade, as doses de DEX utilizadas neste estudo (40 e 60 µg/kg IM) afetaram significativamente os parâmetros avaliados após 15 minutos da administração, com decréscimo de FC, PAM, f e DC, e acréscimo na GLI. O único parâmetro avaliado não afetado pelo uso da DEX em ambas as doses foi a TC. O grupo D2, que recebeu 60µg/kg obteve uma melhor pontuação na escala de sedação e apresentou alterações nos parâmetros basais avaliados da mesma maneira que os animais que receberam 40µg/kg. Sob perspectiva clínica, há impacto hemodinâmico considerável a partir dessas doses de DEX em coelhos, e o seu uso deve ser cauteloso principalmente quando o estado de saúde do animal não é totalmente conhecido, como as alterações cardiovasculares prévias. Aparentemente a diminuição acentuada da FC é o principal fator de impacto hemodinâmico para esses animais, responsável pelo decréscimo dos demais parâmetros cardiovasculares avaliados. A adição dessas doses de DEX a elaboração de protocolos anestésicos deve visar associações farmacológicas que atenuem essa repercussão hemodinâmica e que apresentem incremento do efeito sedativo.

## REFERÊNCIAS

- AANTAA, R.; JAAKOLA, M.-L.; KALLIO, A.; KANTO, J. Reduction of the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane by Dexmedetomidine. **Anesthesiology**, v. 86, n. 5, p. 1055–1060, 1 maio 1997.
- AHO, M.; LEHTINEN, A. M.; ERKOLA, O.; KALLIO, A.; KORTTILA, K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. **Anesthesiology**, v. 74, p. 997–1002, 1991.
- ANTONACCIO, M. J.; ROBSON, R. D.; KERWIN, L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 23, n. 3, p. 311–315, 1973.
- BAILEY, R. S.; BARTER, L. S.; PYPENDOP, B. H. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized New Zealand White rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 876–882, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2017.01.003>>.
- BEDIN, A.; KLEINUBING JUNIOR, H.; KRELING, P. C. Anestesia para cirurgia experimental em coelhos. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 42, n. 2, p. 33–37, 2013.
- BELLINI L, BANZATO T, CONTIERO B, ZOTTI A. Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits. **Vet Rec.** 2014 Oct 18;175(15):372.
- BENATO, L.; ROONEY, N. J.; MURRELL, J. C. Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, n. 2, p. 151–162, 2019.
- BHANA, N.; GOA, K. L.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. **Drugs**, v. 59, n. 2, p. 263–268, fev. 2000.

BRADLEY, M. P.; DOERNING, C. M.; NOWLAND, M. H.; PASLOSKE K; LESTER, P., A. Evaluation of alfaxalone total intravenous anesthesia in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) premedicated with dexmedetomidine or dexmedetomidine and buprenorphine. **Vet Anaesth Analg**. 2022 May;49(3):308-312

BITENCOURT, E. H.; LIMA, M. P. A.; DE BARRETO, M. S. O.; SOUSA, F. G.; SILVA, E. F.; PIMENTA, E. L. M.; BEIER, S. L. (2024). Clinical and Doppler echocardiographic evaluation of rabbits sedated with dexmedetomidine in combination with midazolam and morphine. **Ciência Rural**, 54(4), e20220259.

BORGES, O. M. M.; SOUZA, A. P.; LIMA, D. A. S. D.; SANTANA, V. L.; ARAÚJO, A. L.; FIGUEIRÊDO, L. C.; NÓBREGA NETO, P. Anestesia de coelhos com dexmedetomidina associada com cetamina ou tiletamina/zolazepam. **Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais**, v. 10, n. 32, p. 1–9, 2012.

BOTMAN, J.; HONTOIR, F.; GUSTIN, P.; CAMBIER, C.; GABRIEL, F.; DUGDALE, A.; VANDEWEERD, J. M. Postanaesthetic effects of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine on gastrointestinal transit time in rabbits anaesthetised with isoflurane. **Veterinary Record**, v. 186, n. 8, p. 249, 2020.

BREDE, M.; PHILIPP, M.; KNAUS, A.; MUTHIG, V.; HEIN, L.  $\alpha$ 2-Adrenergic receptor subtypes - Novel functions uncovered in gene-targeted mouse models. **Biology of the Cell**, v. 96, n. 5, p. 343–348, 2004.

BRODBELT, D. C.; BLISSITT, K. J.; HAMMOND, R. A.; NEATH, P. J.; YOUNG, L. E.; PFEIFFER, D. U.; WOOD, J. L. N. The risk of death: The confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 5, p. 365–373, 2008.

BORGES, O. M. M.; SOUZA, A. P.; LIMA D. A. S. D.; SANTANA, V. L.; ARAÚJO, A. L.; FIGUEIRÊDO, L. C. M.; NETO, P. I. N. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**; 2012; 10(32); 8-13

CARDOSO, C. G.; AYER, I. M.; JORGE, A. T.; HONSHO, C. S.; MATTOS-JUNIOR, E. A comparative study of the cardiopulmonary and sedative effects of a single

intramuscular dose of ketamine anesthetic combinations in rabbits. **Research in Veterinary Science**, v. 128, n. November 2019, p. 177–182, 2020

CARPENTER, J. W.; HARMS, C. **Exotic Animal Formulary**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2022.

CHANG, C.; UCHIYAMA, A.; MA, L.; MASHIMO, T.; FUJI, Y. (2009). A Comparison of the Effects on Respiratory Carbon Dioxide Response, Arterial Blood Pressure, and Heart Rate of Dexmedetomidine, Propofol, and Midazolam in Sevoflurane-Anesthetized Rabbits. **Anesthesia & Analgesia**, 109(1), 84–89.

COATS, A. J. S. Doppler ultrasonic measurement of cardiac output: reproducibility and validation. **Eur Heart J**. 1990 Dec;11 Suppl I:49-61.

COLBY, E. D.; MCCARTHY, L. E.; BORISON, H. L. Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 4, n. 2, p. 93–96, 1981.

CONGDON, J. M., MARQUEZ, M., NIYOM, S., & BOSCAN, P. (2011). Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 239(1), 81–89.

CORTOPASSI, S. R. G., FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI DT, CORTOPASSI SRG. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca; 2009. p. 151-158.

COSTA, G.; INTERLANDI, C. 2013. Infusion continues of dexmedetomidine in the rabbit. **Rivista ufficiale della SCIVAC**. 27. 51-56.

CRMV-PB. **40% dos coelhos acabam sendo abandonados; CRMV-PB alerta que animal não é presente de Páscoa**. Disponível em: <https://www.crmvpb.org.br/40-dos-coelhos-acabam-sendo-abandonados-crmv-pb-alerta-que-animal-nao-e-presente-de-pascoa/>. Acesso em: 26 nov. 2023.

CRMV-RJ. **Nesta Páscoa, lembre-se: Abandono de animais é crime.** 2023. Disponível em: <https://www.crmvrj.org.br/2023/04/nesta-pascoa-lembre-se-abandono-de-animais-e-crime/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

CRMV-SP. **Coelho não é presente de Páscoa Criação em gaiolas é prejudicial à saúde e bem-estar da espécie.** 2019. Disponível em: <https://crmvsp.gov.br/coelho-nao-e-presente-de-pascoa/>. Acesso em: 03 jan. 2024.

CRMV-RS. **Alertas do CRMV-RS buscam evitar abandono de coelhos no período pós-Páscoa.** 2020. Disponível em: [https://www.crmvrs.gov.br/noticia\\_detalhada.php?id\\_noticias=824](https://www.crmvrs.gov.br/noticia_detalhada.php?id_noticias=824). Acesso em: 10 dez. 2023. CULLEN, L. K. Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully. **Australian veterinary journal**, v. 77, n. 11, p. 722–723, 1999.

DAMY, S.; CAMARGO, R.; CHAMMAS, R.; FIGUEIREDO, L. Artigo Revisão aspectos fundamentais da experimentação animal em cirurgia experimental. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 1, p. 103–111, 2010.

DI FRANCO, C.; EVANGELISTA, F.; BRIGANTI, A. (2023) Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. **Front. Vet. Sci.** 10:1135124.

DOSS, G. A., MANS, C., & STEPIEN, R. L. (2016). Echocardiographic effects of dexmedetomidine–ketamine in chinchillas (*Chinchilla lanigera*). **Laboratory Animals**, 51(1), 89–92.

ENGLAND, G. C. W.; FLACK, T. E.; HOLLINGWORTH, E.; HAMMOND, R. Sedative effects of romifidine in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, n. 1, p. 19–25, 1996.

FLORES, F. N.; TAVARESII, S. G.; DE MORAESII, A, N.; OLESKOVICZII, N.; SANTOSII, L. C. P.; KESHENII, V. M. E. Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.39, n.4, p.1101-1107, 2009.

FICK, T. E.; SCHALM, S. W. A simple technique for endotracheal intubation in rabbits. **Laboratory Animals**, v. 21, n. 3, p. 265–266, 1987.

FISH, R.; DANNEMAN, P. J.; BROWN, M.; KARAS, A. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. [s.l.] Academic press, 2011.

FISHER, D. C., SAHN, D. J., FRIEDMAN, M. J., LARSON, D., VALDES-CRUZ, L. M., HOROWITZ, S.; ALLEN, H. D. (1983). The mitral valve orifice method for noninvasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output. **Circulation**, 67(4), 872–877.

GAC 2024. Acesso em: jan. 2024. Disponível em: <https://www.grupodeapoioaoscoelhos.org.br/post/abandono-de-p%C3%A1scoa-vit%C3%B3rio>.

GIRALDO, A.; LÓPEZ, J. T.; BROOKS, G.; FERNÁNDEZ-DEL-PALACIO, M. J. Transthoracic echocardiographic examination in the rabbit model. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2019, n. 148, p. 1–12, 2019.

GIRLING, S. J. SMALL MAMMALS. (2003). **Veterinary Nursing of Exotic Pets**. P. 193- 308. 2003.

GONZÁLEZ-GIL, A.; VILLA, A.; MILLÁN, P.; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, L.; ILLERA, J. C. Effects of dexmedetomidine and ketamine-dexmedetomidine with and without buprenorphine on corticoadrenal function in rabbits. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 54, n. 3, p. 299–303, 2015.

GRASSO, S. C.; KO, J. C.; WEIL, A. B.; PARANJAPE, V.; CONSTABLE, P. D. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. **J Am Vet Med Assoc**. 2015 Apr 1;246(7):754-64.

GREEN, C. J. Drug Combinations Management Animals of. **Clinical Research**, p. 161–178, 1975.

GRINT N.J. & MURISON P.J. 2007. Peri-operative body temperatures in isofluraneanaesthetized rabbits following ketamine-midazolam or ketamine-medetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. 34:181-189

GUYTON, A. C. & HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. Guanabara Koogan, 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro – RJ, 2002.

HARCOURT-BROWN, F. Anaesthesia and analgesia. **A textbook of rabbit medicine**, Oxford (UK): Alden Press, 2001.

HEDENQVIST, P.; ROUGHAN, J. V.; ANTUNES, L.; ORR, H.; FLECKNELL, P. A. Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. **Laboratory Animals**, v. 35, n. 2, p. 172–179, 2001. A

HEDENQVIST, P., ORR, H., ROUGHAN, J., ANTUNES, L., & FLECKNELL, P. (2002). Anaesthesia with ketamine/medetomidine in the rabbit: influence of route of administration and the effect of combination with butorphanol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 29(1), 14–19.

HEDENQVIST, P.; ROUGHAN, J.; ORR, H.; ANTUNES, L. M. Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, n. 1, p. 18–25, 2001. B

HOLMES, A. M.; CLARK, W. T. Xylazine for sedation of horses. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 25, n. 6, p. 159–161, 1977.

JOOSTE, E. H.; MUHLY, W. T.; IBINSON, J. W.; SURESH, T.; DAMIAN, D., PHADKE, A.; CALLAHAN, P.; MILLER, S.; FEINGOL, D. B.; LICHTENSTEIN, S. E.; CAIN, J. G.; CHRYSOSTOMOU, C.; DAVIS, P. J. Acute hemodynamic changes after rapid intravenous bolus dosing of dexmedetomidine in pediatric heart transplant patients undergoing routine cardiac catheterization. **Anesth Analg**. 2010 Dec;111(6):1490-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f7e2ab. Epub 2010 Nov 8.

KAMIBAYASHI, T., MAZE, M., WEISKOPF, R. B., TODD, M. M.; Clinical Uses of  $\alpha^2$ -Adrenergic Agonists. **Anesthesiology** 2000; 93:1345–1349.

KAZAKOS, G. M.; ANAGNOSTOU, T.; SAVVAS, I.; RAPTOPOULOS, D.; PSALLA, D.; KAZAKOU, I. M. Use of the laryngeal mask airway in rabbits: Placement and efficacy. **Lab Animal**, v. 36, n. 4, p. 29–34, 2007.

KİRAZOĞLU, E., S., R., A.; YAVUZ, Ü. N. A. L.; GÜRLER, Ş., Ü., K., R., Ü. (2020) "Evaluation of hemodynamic, hematological parameters and the clinical effects of dexmedetomidine-ketamine and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits," **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences**: Vol. 44: No. 4, Article 5.

KITAHARA, F. R.; CORTOPASSI, S. R. G.; OTSUKI, D. A.; INTELIZANO, T. R.; FANTONI, D. T.; AULER JR, J.O. C. Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães. Estudo experimental. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, Niterói, v.9, n.1, p.128-130, 2002.

KHAN, Z. P.; MUNDAY, I. T.; JONES, R. M.; THORNTON, C.; MANT, T. G.; AMIN, D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. **British Journal of Anaesthesia**, v. 83, n. 3, p. 372–380, 1999.

KLEIN, L. V; BAETJER, C. Preliminary report: xylazine and morphine sedation in horses. **Vet Anesth**, v. 1, p. 2–6, 1974. KLIDE, A. M.; CALDERWOOD, H. W.; SOMA, L. R. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 36, n. 7, p. 931–935, 1975.

KONSTADINIDIS, T.; BELTRLÍO, P.; OEMBRINE, P. - Cateterismo da Arteria pulmonar e registro da pressão capilar pulmonar, mediante o cateter de Swan-Oanz na sala de hemodinâmica; estudo comparativo com 5 catéteres convencionais. **Arq. Brasileiro de Cardiologia.**, 27:49, 1974.

KORNER, P. I. (1965). The effect of section of the carotid sinus and aortic nerves on the cardiac output of the rabbit. **The Journal of Physiology**, 180(2), 266–278.

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

LEBLANC, P. H.; CARON, J. P.; PATTERSON, J. S.; BROWN, M.; MATTA, M. A. Epidural injection of xylazine for perineal analgesia in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 193, n. 11, p. 1405–1408, 1988.

LEE, H. W.; MACHIN, H.; ADAMI, C. Peri-anaesthetic mortality and nonfatal gastrointestinal complications in pet rabbits: a retrospective study on 210 cases. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 4, p. 520–528, 2018.

LIMA D.A.S.D., SOUZA A.P., BORGES O.M.M., SANTANA V.L., ARAÚJO A.L., FIGUEIRÊDO L.C.M., NÓBREGA NETO P.I. & LIMA W.C. [Comparative study of the association of Ketamine to Dexmedetomidine, Medetomidine or Xylazine in rabbits. Estudo comparativo da associação de Cetamina à Dexmedetomidina, Medetomidina ou Xilazina em coelhos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária** 36(1):35-41, 2014.

LIPMAN, N. S.; MARINI, R. P.; FLECKNELL, P. A. Chapter 10 - Anesthesia and Analgesia in Rabbits. *In*: KOHN, D. F.; WIXSON, S. K.; WHITE, W. J.; JOHN BENSON, G. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals**. American College of Laboratory Animal Medicine. San Diego: Academic Press, 1997. p. 205–232.

LOPES, P. C. F., SOUSA, M. G., CAMACHO, A. A., CARARETO, R., NISHIMORI, C. T., SANTOS, P. S., & NUNES, N. (2010). Comparison between two methods for cardiac output measurement in propofol-anesthetized dogs: thermodilution and Doppler. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 37(5), 401–408.

LORD, B., BOSWOOD, A., PETRIE, A. Electrocardiography of the normal domestic pet rabbit. **Veterinary Record** 2010 167: 961-965.

MACDONALD, E.; VARTIAINEN, J.; JÄSBERG, K.; VUORILEHTO, L.; SALONEN, J. S.; URTTI, A. Systemic absorption and systemic effects of ocularly administered dexmedetomidine in rabbits. **Current eye research**, v. 12, n. 5, p. 451–460, 1993.

MANTOVANI, M.M., FANTONI, D.T., GIMENES, A.M. *et al.* Clinical monitoring of cardiac output assessed by transoesophageal echocardiography in anaesthetised dogs: a comparison with the thermodilution technique. **BMC Vet Res** 13, 325 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1227-9>

MARÍN, P.; BELDA, E.; LAREDO, F. G.; TORRES, C. A.; HERNANDIS, V.; ESCUDERO, E. Pharmacokinetics and sedative effects of alfaxalone with or without dexmedetomidine in rabbits. **Research in Veterinary Science**, v. 129, n. December 2019, p. 6–12, 2020.

MARINI, R. P.; AVISON, D. L.; CORNING, B. F.; LIPMAN, N. S. Ketamine/xylazine/butorphanol: a new anesthetic combination for rabbits. **Laboratory animal science**, v. 42, n. 1, p. 57–62, 1992.

MENDES, G. M.; SILVA, C. E. V; SELMI, A. L.; BARBUDO-SELM, G. R.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. B.; MCMANUS, C. Alterações eletrocardiográficas da dexmedetomidina, romifidina ou xilazina em associação à cetamina em gatos. **Rev Bras Ciê Vet**, v. 9, p. 137–139, 2002.

MOENS, Y. The veterinary experience. **Bailliere Clin Anaesth**, v.14, n.2, p.293-304, 2000.

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

NISHIDA, T., NISHIMURA, M., KAGAWA, K. *et al.* The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. **Intensive Care Med** **28**, 969–975 (2002).

NUNES N. **Monitoração da anestesia**, p.83-101. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. (Eds), *Anestesia em cães e gatos*. Roca, São Paulo, 2009.

PALMORE, W. P. A fatal response to xylazine and ketamine in a group of rabbits. **Veterinary Research Communications**, v. 14, n. 2, p. 91–98, 1990.

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, 2021.

PHANEUF, L. R.; BARKER, S.; GROLEAU, M. A.; TURNER, P. V. Tracheal injury after endotracheal intubation and anesthesia in rabbits. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 45, n. 6, p. 67–72, 2006.

PINHO, R. H.; LEACH, M. C.; MINTO, B. W.; DEL LAMA ROCHA, F.; LUNA, S. P. L. Postoperative pain behaviours in rabbits following orthopaedic surgery and effect of observer presence. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10 October, p. 1–21, 2020.

POPILSKIS, S. J.; OZ, M. C.; GORMAN, P.; FLORESTAL, A.; KOHN, D. F. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. **Laboratory animal science**, v. 41, n. 1, p. 51–53, 1991.

Projeto Adote Um Orelhudo, 2024. Acesso em: jan. 2024. Disponível em: <https://www.adoteumorelhudo.com/sobre-o-projeto-adote-um-orelhudo/>.

RAEKALLIO, M.; ANSAH, O. B.; KUUSELA, E.; VAINIO, O. Some factors influencing the level of clinical sedation induced by medetomidine in rabbits. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, n. 1, p. 39–42, 2002.

RECTOR, E.; KRAMER, S.; KIETZMANN, M.; HART, S.; NOLTE, I. Evaluation of the antinociceptive effect of systemic and epidurally applied xylazine in general anesthesia with isoflurane in dogs and the effect of atipamezole infection on postoperative analgesia. **Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v. 111, n. 11–12, p. 438–451, 1998.

REN, J., LI, C., MA, S., WU, J, YANG, Y. (2018). Impact of dexmedetomidine on hemodynamics in rabbits. *Acta Cir. Bras.* 2018;33(4):314-323

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  $\alpha$ -2 adrenoceptor antagonist. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 481–485, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.010>>.

ROMAGNOLI, N.; ZAMBELLI, D.; CUNTO, M.; LAMBERTINI, C.; VENTRELLA, D.; BARON TOALDO, M. Non-invasive evaluation of the haemodynamic effects of high-

dose medetomidine in healthy cats for semen collection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 4, p. 337–343, 2016.

SALONEN, M.; REID, K.; MAZE, M. Synergistic interaction between alpha 2-adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. **Anesthesiology**, v. 76, n. 6, p. 1004–1011, 1992.

SANTANGELO, B., FERRARI, D., DI MARTINO, I. Dexmedetomidine chemical restraint of two raptor species undergoing inhalation anaesthesia. **Vet Res Commun** 33 (Suppl 1), 209–211 (2009).

SELMİ, A. L., MENDES, G.M., LINS, B.T., FIGUEIREDO, J.P., BARBUDO-SELMİ, G. R. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **J Am Vet Med Assoc**. 2003 Jan 1;222(1):37-41. doi: 10.2460/javma.2003.222.37. PMID: 12523477.

SIBBALD, R. (2018). Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses. **The Veterinary Nurse**, 9(4), 202–206. doi:10.12968/vetn.2018.9.4.202

SIEGENTHALER, J.; PLEYERS, T.; RAILLARD, M.; SPADAVECCHIA, C.; LEVIONNOIS, O. L. Effect of medetomidine, dexmedetomidine, and their reversal with atipamezole on the nociceptive withdrawal reflex in beagles. **Animals**, v. 10, n. 7, p. 1–14, 2020.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of  $\alpha$ 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 11, p. 885–897, 2003.

SMITH, J. C.; ROBERTSON, L. D.; AUHLL, A.; MARCH, T. J.; DERRING, C.; BOLON, B. Endotracheal tubes versus laryngeal mask airways in rabbit inhalation anesthesia: Ease of use and waste gas emissions. **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, v. 43, n. 4, p. 22–25, 2004.

STYPMANN, J., ENGELEN, M. A., BREITHARDT, A.-K., MILBERG, P., ROTHENBURGER, M., BREITHARDT, O. A., CORDULA, P. N. (2007). Doppler

echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the healthy rabbit: Differences of cardiac function during awake and anaesthetised examination. **International Journal of Cardiology**, 115(2), 164–170.

SULAIMAN, S.; KARTHEKEYAN, R. B.; VAKAMUDI, M.; SUNDAR, A. S.; RAVULLAPALLI, H.; GANDHAM, R. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 15, n. 1, p. 39–43, 2012.

SZUMITA, P. M.; BAROLETTI, S. A.; ANGER, K. E.; WECHSLER, M. E. Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 1, p. 37–44, 2007.

TELLO DE MENESES, R.; MESA, M. D.; GONZALEZ, V. Echocardiographic assessment of cardiac function in the rabbit: a preliminary study. **Annales de recherches vétérinaires. Annals of veterinary research**, v. 20, n. 2, p. 175–185, 1989.

TERADA Y, ISHIYAMA T, ASANO N, KOTODA M, IKEMOTO K, SHINTANI N, SESSLER DI, MATSUKAWA T. Optimal doses of sevoflurane and propofol in rabbits. **BMC Res Notes**. 2014 Nov 19;7:820.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. [s.l.] John Wiley & Sons, 2013. VARGA, M. Airway Management In the Rabbit. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 26, n. 1, p. 29–35, 2017.

TIBBY, S. M, MURDOCH, I. A. Monitoring cardiac function in intensive care. **Archives of Disease in Childhood**. 2003; 88:46-52.

VARGA, M. (2017). Airway Management In the Rabbit. **Journal of Exotic Pet Medicine**, 26(1), 29–35.

VILLELA, N. R.; DO NASCIMENTO JR., P. Dexmedetomidine in anesthesiology | Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, p. 97–113, 2003.

VILLELA, N. R.; DO NASCIMENTO JR., P.; CARVALHO, L. R. Efeitos Cardiovasculares de Duas Doses de Dexmedetomidina. Estudo Experimental em Cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v 53: 6, p. 784 – 796, 2003.

XU, H.; AIBIKI, M.; SEKI, K.; OGURA, S.; OGLI, K. Effects of dexmedetomidine, an  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 71, n. 1, p. 48–54, 1998.

WELLINGTON, D.; MIKAELIAN, I.; SINGER, L. Comparison of ketamine-xylazine and ketamine-dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 52, n. 4, p. 481–487, 2013.

WHITE, S. W., MCRITCHIE, R. J., & PORGES, W. L. (1974). A comparison between thermodilution, electromagnetic and Doppler methods for cardiac output measurement in the rabbit. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 1(3), 175–182.

WORTHLEY, S. G.; ROQUE, M.; HELFT, G.; SOUNDARARAJAN, K.; SIDDIQUI, M.; REIS, E. D. Rapid oral endotracheal intubation with a fibre-optic scope in rabbits: A simple and reliable technique. **Laboratory Animals**, v. 34, n. 2, p. 199–201, 2000.

WYATT, J. D.; SCOTT, R. A.; RICHARDSON, M. E. The effects of prolonged ketamine-xylazine intravenous infusion on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure, heart and respiratory rates, rectal temperature and reflexes in the rabbit. **Laboratory Animal Science**, v. 39, n. 5, p. 411–416, 1989.

WU, J. & LEI, E. & ZHOU, J. & ZHAO, D. (2017). Impacts and mechanisms of dexmedetomidine HCl on heart rate in rabbit with bilateral vagotomy or sympathectomy. **Biomedical Research (India)**. 28. 7509-7513.

UEHARA Y, KOGA M, TAKAHASHI M. Determination of cardiac output by echocardiography. **J Vet Med Sci** 1995; 57: 401-407

YANMAZ, L. E.; OKUR, S.; TURGUT, F.; GOLGELI, A. Effects of intramuscular and intranasal administration of midazolam–dexmedetomidine on sedation and some cardiopulmonary variables in New Zealand White rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 1, p. 113–117, 2022.

ZORNOW, M. H. Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the  $\alpha_2$  adrenergic agonist, dexmedetomidine. **Neuropharmacology**, v. 30, n. 10, p. 1065–1071, 1991.

ZORNOW, M. H.; SCHELLER, M. S.; SHEEHAN, P. B.; STRNAT, M. A. P.; MATSUMOTO, M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. **Anesthesia and Analgesia**, v. 75, n. 2, p. 232–237, 1992.

**APÊNDICES:**

Apêndice A- Sexo (Macho ou Fêmea), Idade (meses), Peso (kg) de cada animal, e grupo que cada participante foi pertencente.

<b>ANIMAL</b>	<b>SEXO</b>	<b>IDADE (MESES)</b>	<b>PESO (KG)</b>	<b>GRUPO</b>
1	FÊMEA	5	1,85	D2
2	MACHO	5	1,48	D1
3	FÊMEA	4	1,15	D1
4	FÊMEA	12	2,4	D2
5	FÊMEA	12	1,8	D1
6	MACHO	7	1,6	D1
7	MACHO	8	2,3	D2
8	FEMEA	8	1,2	D1
9	FEMEA	12	2,5	D2
10	FEMEA	40	3,8	D1
11	MACHO	12	2,25	D1
12	FEMEA	7	1,7	D2
13	MACHO	12	4,6	D2
14	MACHO	12	0,9	D2
15	MACHO	12	1,3	D1
16	MACHO	24	1,9	D2
17	FEMEA	48	1,5	D1
18	FEMEA	12	1,47	D2
19	MACHO	12	2,1	D1

Apêndice B- Valores individuais das variáveis avaliadas (PAM, FC, f, GLI, TC), com exceção do DC, em ambos os tempos (T1 e T2).

ANIMAL	GRUPO	PAM (T1)	FC (T1)	f (T1)	GLI (T1)	TC (T1)	PAM (T2)	FC (T2)	f (T2)	GLI (T2)	TC (T2)
1	D2	86	246	156	130	39,2	60	162	84	302	38,5
2	D1	71	253	132	125	37,4	50	175	68	218	37,2
3	D1	80	245	80	155	38,7	68	211	80	247	39
4	D2	106	256	176	211	37,9	72	132	80	207	38,7
5	D1	82	252	168	138	39,1	64	120	80	301	37,7
6	D1	80	240	140	211	39,1	60	120	40	290	38,2
7	D2	80	250	132	137	38,9	62	180	104	193	37,3
8	D1	.	180	110	111	38	60	140	80	112	37,4
9	D2	80	370	180	143	37,8	70	146	48	145	37,5
10	D1	94	275	143	145	39,5	80	210	88	197	38,8
11	D1	92	280	100	147	38,3	70	256	84	177	38,2
12	D2	70	260	176	190	38,4	58	140	63	220	38,2
13	D2	80	280	200	126	38,8	50	200	160	200	39,8
14	D2	76	285	246	141	38,2	62	160	64	228	37,8
15	D1	90	208	260	142	37,7	68	168	160	148	37,8
16	D2	.	240	220	104	37,7	68	128	180	178	39
17	D1	76	240	228	112	37,3	58	144	44	174	37,9
18	D2	88	210	224	252	38,5	88	136	100	206	38,4
19	D1	68	220	96	110	36,7	54	100	40	119	35,9

Apêndice C- Valores individuais das variáveis avaliadas (Frequência cardíaca a partir do ECO; Via de Saída do Ventrículo Esquerdo; VTi aórtico) para o cálculo de débito cardíaco em ambos os tempos (T1 eT2) e os valores individuais de débito cardíaco em ambos os tempos.

ANIMAL	GRUPO	FC (ECO) T1	VSVE (cm)	Vti (T1)	DC (T1)	FC (ECO) T2	Vti (T2)	DC (T2)
1	D2	233	0,41	8,92	274,26	139	8,31	152,42
2	D1	257	0,46	5,58	238,21	165	5,99	164,17
3	D1	255	0,38	5,29	152,91	204	5,40	124,87
4	D2	216	0,46	8,41	301,74	132	8,22	180,23
5	D1	204	0,44	9,22	285,85	124	10,75	202,58
6	D1	216	0,45	6,53	224,21	125	8,32	165,32
7	D2	202	0,47	5,42	189,85	131	7,01	159,24
8	D1	195	0,42	5,65	152,56	118	5,92	96,73
9	D2	236	0,38	7,03	188,06	116	7,00	92,04
10	D1	290	0,55	6,53	449,68	202	5,84	280,13
11	D1	253	0,44	5,13	197,25	272	6,30	260,43
12	D2	225	0,43	7,40	241,67	153	9,75	216,52
13	D2	264	0,63	7,57	622,66	160	8,99	448,16
14	D2	246	0,23	5,85	59,76	133	6,19	34,19
15	D1	260	0,39	7,69	238,73	168	5,89	118,15
16	D2	250	0,46	5,34	221,75	105	8,8	153,48
17	D1	264	0,37	7,68	217,89	138	7,96	118,05
18	D2	210	0,37	7,09	160,01	118	8,22	104,24
19	D1	176	0,46	5,07	148,22	83	8,98	123,81

## Apêndice D- Pontuação individual da escala de sedação (ES) no T2.

<b>ANIMAL</b>	<b>GRUPO</b>	<b>ES</b>
1	D2	5
2	D1	2
3	D1	0
4	D2	9
5	D1	2
6	D1	3
7	D2	8
8	D1	7
9	D2	7
10	D1	4
11	D1	4
12	D2	6
13	D2	8
14	D2	7
15	D1	2
16	D2	5
17	D1	5
18	D2	3
19	D1	7

**ANEXOS:**

Anexo I: Parecer da CEUA (Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais da Universidade Santo Amaro) N. 4.1/2023

**UNISA**  
Universidade Santo Amaro

**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**

**PARECER N. 4.1/2023**

**Projeto de Pesquisa: "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DIFERENTES DOSES DE DEXMEDETOMIDINA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*)"**

**Pesquisador Responsável:** Prof. Thiago Bernardino de Almeida  
Juliana Rizério Moncayo

**Curso:** Medicina Veterinária

Prezado Pesquisador:

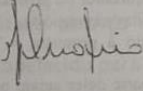
Ao se proceder à análise do processo em questão, coube a seguinte deliberação:

O Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais (**CEUA-UNISA**), seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo animais, conforme a Lei federal nº 11.794 (Lei Arouca), as resoluções do CONCEA, que estabelecem os procedimentos para o uso científico de animais no país e a Lei Estadual nº 11.977/05 que institui o Código de Proteção aos Animais do Estado de São Paulo, deliberando pela **Aprovação** do Projeto **"AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DIFERENTES DOSES DE DEXMEDETOMIDINA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*)"**.

**\* Prezado responsável, a CEUA solicita:**

- Relatório ao término do prazo estipulado para a pesquisa.
- Ser informado sobre qualquer alteração na metodologia e cronograma informados.

São Paulo, 28 de abril de 2023.



**PROFA. DRA. VALERIA CASTILHO ONOFRIO**  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA  
UNISA - Universidade Santo Amaro

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Campus I, Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jd. das Imbuías  
CEP:04829-300, São Paulo – SP, Fone: (11) 2141-8687.  
Email: ceua@unisa.br



## COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O CUIDADO E A UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA FINS CIENTÍFICOS E DIDÁTICOS – DBCA

#### CONCEA

#### 5.2.9. Relatório de projetos ou protocolos

5.2.9.1. O responsável pelo projeto ou protocolo encaminhará à CEUA, ao final do estudo, um relatório de uso de animais. O relatório deverá conter informações básicas acerca do projeto ou protocolo baseando-se nos itens descritos no Anexo I (Formulário Unificado para Solicitação de Autorização para Uso de Animais em Ensino e/ou Pesquisa) da Resolução Normativa nº 04 do CONCEA, de 18 de abril de 2012.

## VI. RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES E PROFESSORES

### VI.1. GERAIS

6.1.1. Pesquisadores e professores são responsáveis por todas as questões relacionadas ao bem-estar dos animais utilizados e devem agir de acordo com as exigências desta Diretriz. Essa responsabilidade se inicia quando os animais são alocados para uso em um projeto e se finaliza com término do mesmo.

6.1.2. Para garantir o bem-estar dos animais utilizados, os usuários de animais (pesquisadores, professores, alunos e técnicos) devem assegurar que a qualidade da supervisão do pessoal envolvido no cuidado e manejo dos animais usados esteja de acordo com a responsabilidade e com o nível de competência do pessoal.

6.1.3. Antes do início de qualquer atividade científica ou didática envolvendo o uso de animais, os pesquisadores e professores devem enviar uma proposta à CEUA indicando que o planejamento do projeto ou protocolo se encontra de acordo com esta Diretriz, com a Lei nº 11.794 e seus instrumentos de regulamentação.

6.1.4. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos não podem iniciar atividade científica ou didática envolvendo o uso de animais antes de obter a aprovação por escrito da CEUA, cumprindo todas as exigências solicitadas por esta.

6.1.5. Ao solicitar a aprovação para uma proposta, usuários de animais (pesquisadores, professores, alunos, técnicos) devem informar à respectiva CEUA sobre outras Instituições científicas ou didáticas participantes do projeto ou protocolo.

6.1.6. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos envolvidos em projetos com animais devem disponibilizar meios para que possam ser contatados em casos de emergência.

6.1.7. Os pesquisadores e professores devem garantir que a escolha da espécie animal a ser utilizada encontra-se apropriada ao fim científico ou didático. Devem ser observadas as condições de padrão genético, a ausência de patógenos específicos, a documentação de padrão sanitário, os históricos nutricionais e ambientais, e outros fatores relevantes.

6.1.8. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos devem registrar e manter todas as informações sobre o uso e o monitoramento de animais usados para fins científicos ou didáticos. Os registros devem, sempre que possível, incluir a origem e o destino dos animais, o tempo de permanência dos animais no projeto, os procedimentos realizados, o manejo dos animais e as medidas para promoção do bem-estar animal durante seu período em experimentação.

6.1.9. A aprovação da CEUA é obrigatória quando animais são utilizados para adquirir, desenvolver ou demonstrar conhecimentos e técnicas para fins científicos ou didáticos.

6.1.10. Quando animais de produção, domésticos ou de companhia forem utilizados para fins científicos ou didáticos e seus proprietários (ou terceiros) tiverem a responsabilidade pelo tratamento e cuidados diários, a descrição dessas responsabilidades do pesquisador ou professor, assim como as do proprietário do(s) animal(is) ou terceiros devem estar claramente definidas na proposta.

6.1.11. Quando cabível deve ser anexado à proposta o Termo de Consentimento – TC, assinado pelos responsáveis.

6.1.12. Nos casos em que cadáveres ou parte deles sejam oriundos de animais utilizados em experimentos, o profissional responsável pelo protocolo original deverá obter aprovação prévia da CEUA. Nos casos em que cadáveres ou parte deles tenham outra origem, o profissional responsável deve informar a procedência deles à CEUA.

*Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA*

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Campus I, Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jd. das Imbuías  
CEP:04829-300, São Paulo – SP, Fone: (11) 2141-8687.

Email: ceua@unisa.br

Anexo II: Termo de consentimento livre e esclarecido e carta de informação

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E CARTA DE INFORMAÇÃO**

**PROTOCOLO:** Avaliação da influência da dexmedetomidina sobre a função cardíaca a partir do ecocardiograma em coelhos hípidos.

Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar sua participação livre e voluntária no projeto: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DIFERENTES DOSES DE DEXMEDETOMIDINA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*), do Programa de Pós- Graduação Strictu Sensu em Medicina Veterinária e Saúde Única da Universidade de Santo Amaro - UNISA, que será realizado pelo pesquisador Juliana Rizerio Moncayo como dissertação de mestrado sob orientação do Professor Thiago Bernardino de Almeida.

Esse projeto está sendo realizado a fim de otimizar os protocolos de sedação em coelhos, estabelecendo protocolos confiáveis e seguros onde a estabilidade cardiovascular seja preservada.

Serão incluídos nesse projeto coelhos atendidos no Hospital Veterinário Unisa e clínicas veterinárias da zona sul de São Paulo que por motivos terapêuticos necessitem receber um protocolo de sedação. Serão divididos em dois grupos que incluem diferentes doses de dexmedetomidina, e o protocolo será estabelecido através de sorteio.

No dia do procedimento, os pacientes serão pesados, será realizada anamnese, avaliação clínica e coleta de amostra sanguínea para realização de hemograma completo e avaliação bioquímica que julgar necessário. Serão mensurados parâmetros de frequência cardíaca (FC – bat/min), frequência respiratória (FR - mov/min), saturação parcial de oxigênio na hemoglobina (SpO<sub>2</sub> - %), pressão arterial média (PAM - mmHg), temperatura retal (TR °C) e avaliação ecocardiográfica e eletrocardiográfica. Os registros serão realizados antes da administração dos fármacos e 15 minutos após a injeção intramuscular. A sedação será realizada através de injeção única (preconizada a musculatura lombar) do protocolo estabelecido para cada paciente.

Não há nenhum desconforto e risco adicional inerente ao projeto. Os riscos e desconfortos existentes são relacionados a todo procedimento anestésico realizado nos animais da espécie em questão. Não há benefício direto para o participante, trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que a dexmedetomidina é um fármaco com significativo potencial sedativo para coelhos, e que nas doses estabelecidas não causam prejuízo cardiovascular importante para a espécie. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

É garantido o acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou informações sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O pesquisador responsável é o Professor Doutor Thiago Bernardino de Almeida que pode ser encontrado no endereço Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP Telefone (s) (19) 996197507. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687.

É garantida sua liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de qualquer benefício que você tenha obtido junto à Instituição, antes, durante ou após o período deste estudo. As informações obtidas pelos pesquisadores serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles.

Não há despesas adicionais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DIFERENTES DOSES DE DEXMEDETOMIDINA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*). Eu discuti com médica veterinária Juliana Rizerio Moncayo sobre a minha decisão de permitir a participação do meu animal nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que tenho garantido o respeito a meus direitos legais. Concordo voluntariamente em permitir a participação do

..... (espécie), ..... (nome)  
,..... (raça) neste estudo e poderei retirar o meu  
consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou  
prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu  
atendimento neste Serviço.

Uma via deste Termo de Consentimento ficará em seu poder.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_\_  
(pesquisadores)

Se você concordar em participar desta pesquisa assine no espaço determinado  
abaixo e coloque seu nome e o nº de seu documento de identificação.

Nome: (do participante): .....

Doc. Identificação: .....

Ass: .....

-----

Assinatura do pesquisador responsável pelo estudo

Data / /