

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS - PB**

**MONOGRAFIA**

**Efeitos da detomidina associada ou não ao sulfato de atropina sobre a  
produção lacrimal, diâmetro pupilar e outros parâmetros fisiológicos de  
gatos domésticos**

Aline Vieira de Melo

2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS - PB**

**MONOGRAFIA**

**Efeitos da detomidina associada ou não ao sulfato de atropina sobre a  
produção lacrimal, diâmetro pupilar e outros parâmetros fisiológicos de  
gatos domésticos**

Aline Vieira de Melo  
Graduanda

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza  
Orientador

Patos-PB  
Julho de 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG**

M517e      Melo, Aline Vieira de  
              Efeitos da detomidina associada ou não ao sulfato de atropina sobre a  
              produção lacrimal, diâmetro pupilar e outros parâmetros fisiológicos de  
              gatos domésticos / Aline Vieira de Melo. – Patos, 2016.  
              40f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade  
Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2016.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

Referências.

1. Alfa-2 agonistas.
2. Anticolinérgico.
3. Midríase.
4. Lágrima.
5. Felino. I. Título.

CDU 616:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS-PB

ALINE VIEIRA DE MELO  
**Graduanda**

Monografia submetida ao curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para a obtenção do grau de Médica Veterinária.

APROVADO EM: 22/07/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza  
Orientador

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto  
Examinador I

MSc. Atticus Tanikawa  
Examinador II

## DEDICATÓRIA

*Aos meus três grandes amores Bernadete, Janaina e Suelton.*

## AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe, que é a luz da minha vida e exemplo de amor, dedicação e luta. Toda esta caminhada eu dedico você, que sempre fez tudo para me ver feliz!

À minha irmã, sua dedicação e força de vontade sempre serão minha inspiração. Você é peça fundamental em minha vida.

Ao meu tio Zezé, que desde o ensino fundamental se propôs a me ajudar com os estudos, e desde então nunca descumpriu sua promessa. Foi sempre como um pai que eu não tive. A você, também dedico esta vitória.

À dona Nair (*in memorian*), vizinha, que estaria imensamente orgulhosa de mim neste momento.

Ao meu grande amor Suelton, a quem tenho gratidão por todo carinho, dedicação e cuidado para comigo. Este trabalho com certeza não teria acontecido sem você, que tanto se empenhou e fez dar certo.

À dona Suzana e dona Salete, minhas sogras e mães, a quem tanto tenho apreço e agradecimento por tudo que fizeram por mim desde que entrei pra família de vocês.

A todos os amigos de Patos (José Rômulo, Ariana, Thays, Rômulo, Saul, Nathália, Juliany e Emílio) e de São José (Amanda, Claínne, Isabela, Gabi e Fernanda) que tornam minha caminhada mais feliz.

Ao meu orientador, Almir Pereira de Souza, que me concedeu tantas oportunidades e contribuiu para a minha caminhada profissional.

Ao meu amigo Charles, que sempre esteve disposto a ajudar em qualquer hora que precisasse. Sua contribuição, sem dúvida, foi essencial para que este trabalho chegasse ao final.

À Érica Albuquerque (Eriquinha), que contribuiu imensamente com seu conhecimento e disponibilidade.

Aos pós-graduandos, Rodrigo Mendes, Vanessa Lira e Atticcus Tanikawa, que sempre me ajudaram a escolher caminhos profissionais corretos.

Aos felinos que tanto amo e me ajudaram a escolher minha futura área de atuação! Sem vocês este trabalho não teria a graça e o brilho com que foi desenvolvido.

Ao professor Pedro Isidro, que durante toda a graduação sempre esteve disposto a nos ajudar em tudo que estivesse ao seu alcance.

A professora Rosângela, que sempre esteve de braços abertos, me recebendo com um carinho que nunca acaba.

Aos residentes da Clínica Médica de Pequenos Animais que tanto contribuem para minha formação como clínica.

## SUMÁRIO

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	12
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	13
2.1 Anatomofisiologia do olho	13
2.1.2 Córnea e esclera	13
2.1.3 Sistema lacrimal	14
2.1.4 Íris, corpo ciliar e coroide	15
2.1.5 Retina	16
2.2 Agonistas alfa-2 adrenérgicos	17
2.2.1 Efeitos cardiovasculares	19
2.2.2 Efeitos respiratórios	20
2.2.3 Efeitos oculares	20
2.2.4 Detomidina	21
2.3 Anticolinérgicos	23
2.3.1 Sulfato de atropina	23
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b>	24
3.1 Animais e local de estudo	24
3.2 Grupos experimentais	24
3.3 Delineamento experimental	25
3.4 Momentos de avaliações	25
3.5 Variáveis estudadas	25
3.5.1 Produção lacrimal	25
3.5.2 Diâmetro pupilar	26
3.5.3 Frequência cardíaca	26
3.5.4 Frequência respiratória	26
3.5.5 Pressão arterial sistólica	26
3.5.6 Eletrocardiografia	27
3.5.5 Temperatura corporal	27
3.4 Análise estatística	28
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	28
<b>5 CONCLUSÕES</b>	34
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	35



**LISTA DE TABELAS**

	Pág.
<b>Tabela 1</b> - Valores médios e desvio padrão da produção lacrimal e diâmetro pupilar de gatos tratados com detomidina (GD) e com detomidina associada ao sulfato de atropina (GDA), em diferentes momentos.	29
<b>Tabela 2</b> – Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC) e pressão arterial sistólica (PAS) de gatos tratados com detomidina (GD) e com detomidina associada ao sulfato de atropina (GDA), em diferentes momentos.	32
<b>Tabela 3</b> – Valores médios e desvio padrão de variáveis eletrocardiográficas de gatos tratados com detomidina (GD) e com detomidina associada ao sulfato de atropina (GDA), em diferentes momentos.	33

**LISTA DE FIGURAS**

<b>FIGURA 1: ANATOMIA DO GLOBO OCULAR .....</b>	<b>17</b>
<b>FIGURA 2: AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO LACRIMAL .....</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA 3: AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO LACRIMAL .....</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA 4: AVALIAÇÃO DIÂMETRO PUPILAR.....</b>	<b>26</b>
<b>FIGURA 5: AVALIAÇÃO DIÂMETRO PUPILAR.....</b>	<b>26</b>
<b>FIGURA 6: MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA .....</b>	<b>27</b>
<b>FIGURA 7: ELETROCARDIOGRAFIA .....</b>	<b>27</b>
<b>FIGURA 8: ELETROCARDIOGRAFIA .....</b>	<b>27</b>
<b>FIGURA 9: MENSURAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL.....</b>	<b>28</b>

## RESUMO

MELO, ALINE VIEIRA DE. **Efeitos da detomidina associada ou não ao sulfato de atropina sobre a produção lacrimal, diâmetro pupilar e outros parâmetros fisiológicos de gatos domésticos**

Patos, UFCG. 2016. 41 p. (Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária).

Objetivou-se com este estudo avaliar comparativamente os efeitos da detomidina associada ou não ao sulfato de atropina sobre a produção lacrimal, diâmetro pupilar e parâmetros fisiológicos de gatos domésticos. Foram selecionados, 6 animais saudáveis, os quais participaram de dois grupos experimentais denominados GD e GDA, com intervalo mínimo de quinze dias entre cada protocolo. No grupo GD receberam solução placebo (NaCl à 0,9%) por via intramuscular (IM) no volume equivalente à dose de sulfato de atropina e 10 minutos depois foi administrado detomidina (GD) na dose de 0,1 mg/kg IM. No grupo GDA, administrou-se sulfato de atropina na dose de 0,044 mg/kg IM e 10 minutos depois foi aplicado detomidina na mesma dose e via utilizada no grupo GD. Em ambos os grupos as avaliações iniciaram-se antes da aplicação dos fármacos (M0), 10 minutos após a aplicação de solução placebo (NaCl à 0,9%) ou sulfato de atropina (M1), 10 minutos após a aplicação de detomidina (M2) e de 20 em 20 minutos após M2 durante 60 minutos (M3, M4 e M5). Os parâmetros avaliados foram: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), pressão arterial sistólica (PAS) e variáveis eletrocardiográficas, que foram submetidos à análise de variância para “K” amostras dependentes e independentes paramétricas ou não paramétricas e análise descritiva ( $p \leq 0,05$ ), seguidos de teste de Tukey. Ao comparar os grupos GD e GDA, observou-se que os animais de ambos os grupos tiveram diminuição na produção lacrimal, sendo que no GDA a redução foi mais acentuada em todos os momentos. Quanto ao diâmetro pupilar, ambos os grupos causaram aumento, no entanto o GDA produziu midríase mais marcante. Em relação aos parâmetros fisiológicos, os dois grupos causaram discretas alterações, sendo que o GDA aumentou significativamente a FC. A pressão arterial reduziu nos animais do GD, já no GDA apresentou um aumento significativo. Quase todas as variáveis eletrocardiográficas se mantiveram sem alterações significativas, exceto o intervalo Q-T, que apresentou aumento considerável. Os resultados obtidos permitiram concluir que a detomidina, tanto isolada quanto em associação com o sulfato de atropina, promoveu diminuição significativa na produção lacrimal e aumento do diâmetro pupilar de gatos. Estes fármacos devem ser usados com cautela em pacientes cirúrgicos e aqueles com alterações prévias na produção da lágrima. O uso destes fármacos não causou alterações nos parâmetros fisiológicos.

Palavras-chave: alfa-2 agonistas, anticolinérgico, midríase, lágrima, felino.

## ABSTRACT

MELO, ALINE VIEIRA DE. **Evaluation of lacrimal production and pupillary diameter of domestic cats anesthetized by detomidine associated or not with atropine sulfate.**

Patos, UFCG. 2016. 41 p. (Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária).

The objective of this study was to compare the effects of detomidine associated or not with atropine sulfate on lacrimal production, pupillary diameter and physiological parameters of domestic cats. Were selected six healthy animals, which participated in two experimental groups, denominated GD and GDA, with intervals of fifteen days at least between each protocol. GD group received a placebo solution (0.9% NaCl) intramuscularly (IM) in a volume equivalent to atropine sulfate dose and 10 minutes after detomidine was administered (GD) at a dose of 0.1 mg/kg IM. In GDA group, atropine sulfate was administered at a dose of 0.044 mg/kg IM and 10 minutes after, detomidine was administered in the same dose and route used in GD. In both groups the evaluations were initiated before drug administration (M0), 10 minutes after application of the placebo solution (0.9% NaCl) or atropine (M1), 10 minutes after the application of detomidine (M2) and from 20 to 20 minutes after M2 and for 60 minutes (M3, M4 and M5). The parameters evaluated were: heart rate (HR), respiratory rate (RR), body temperature (BT), systolic blood pressure (SBP) and electrocardiographic variables, which were which were submitted to analysis of variance for "K" dependent and independent samples parametric or nonparametric and descriptive analysis ( $p = 0.05$ ), followed by Tukey test When comparing the GDA and GD groups, we observed that the animals from both groups had a decreased in lacrimal production, being that in GDA group the reduction was bigger than GD group at all times. As regards to the pupillary diameter, in both groups caused an increase, however GDA presented most striking mydriasis. In relation to physiological parameters, the two groups caused discreet changes, being that GDA had a significantly increased HR. Blood pressure reduced in the animals from GD, whereas the GDA showed a significant increase. Almost all electrocardiographic variables remained unchanged, except the Q-T interval, which showed considerable increase. The results showed that detomidine, both isolated as associated with atropine sulfate, caused a significant decrease in lacrimal production and increased pupillary diameter of cats. These drugs should be used with caution in surgical patients and those with previous changes in lacrimal production. The use of these drugs did not cause changes in physiological parameters.

**Keywords:** alfa-2 agonist, anticholinergic, mydriasis, tear, feline.

## 1 INTRODUÇÃO

A avaliação da produção lacrimal e das estruturas do fundo de olho é determinada por semiotécnicas utilizadas com frequência na rotina da clínica veterinária. O Teste Lacrimal de Schirmer e a oftalmoscopia são métodos utilizados para estas mensurações. Estas técnicas são de extrema importância para o diagnóstico de patologias como ceratoconjuntivite seca e catarata, que são cada vez mais comuns na rotina da oftalmologia veterinária. Para a realização destes procedimentos muitas vezes faz-se necessário a contenção farmacológica, principalmente em casos de animais com temperamento agressivo ou em felinos onde a manipulação requer cuidados. Deve-se levar em consideração que este tipo de contenção pode alterar a produção lacrimal e o diâmetro pupilar.

Obstruções de ductos lacrimais, remoções de glândulas da terceira pálpebra, lesões de nervo facial e alguns agentes anestésicos podem influenciar na produção lacrimal. Uma deficiência nesta produção acarretará ressecamento da córnea e ceratites ulcerativas secundárias. Estas alterações demonstram importância da avaliação deste parâmetro na rotina clínica.

Para avaliação do fundo do olho e realização de cirurgias intraoculares, é necessária a obtenção de um diâmetro pupilar adequado. O uso de midriáticos auxilia na inibição do músculo constritor da pupila e conseqüente dilatação pupilar.

Os alfa-2 agonistas são os sedativos mais utilizados na medicina veterinária. E entre eles está a detomidina, que é amplamente utilizada em equinos. Através da inibição da norepinefrina, promovem sedação, analgesia e relaxamento muscular. Em algumas situações são associados ao uso de anticolinérgicos, devido aos seus efeitos depressores do sistema cardiovascular.

O sulfato de atropina age inibindo as ações do sistema nervoso parassimpático em seus sítios de ação. É utilizado para redução de bradicardia e outros efeitos parassimpáticos causados por outras drogas, redução do reflexo vagal causado por manipulação cirúrgica e diminuição das secreções salivares e brônquicas. Na rotina da oftalmologia veterinária, sua ação midriática auxilia no diagnóstico e tratamento de afecções.

Considerando a escassez de estudos em felinos quanto à utilização de detomidina e a importância do uso de sulfato de atropina na rotina clínica oftalmológica e cirúrgica, objetivou-se com este estudo avaliar a produção lacrimal, o diâmetro pupilar e os

parâmetros fisiológicos de gatos em diferentes momentos, sedados com detomidina associada ou não ao sulfato de atropina.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Anatomofisiologia do globo ocular**

O olho é um complexo órgão sensorial constituído pelo globo ocular e seus anexos, representados pelos músculos extraoculares, pálpebras e sistema lacrimal (DYCE; SACK; WESING, 2010). E é constituído por três túnicas (FEITOSA, 2014), sendo a externa conhecida como fibrosa e formada pela córnea e esclera (SLATTER, 2007). A túnica vascular, também conhecida como úvea, tem como constituintes a coroide, íris e corpo ciliar (DYCE; SACK; WESING, 2010). A retina por sua vez, é a mais profunda das camadas e forma a porção nervosa do olho (TURNER, 2010).

#### **2.1.1 Córnea e esclera**

A córnea, juntamente à esclera, forma a camada externa do olho. A zona de transição entre estas estruturas chama-se limbo. Juntas, tem importante papel na proteção e apoio ao conteúdo intraocular (SLATTER, 2007; TURNER, 2010).

Quando em estado normal, a córnea apresenta-se como uma estrutura transparente, lisa e esférica. Sua transparência e claridade se devem ao fato de ser avascular, sem pigmento, possuir a superfície do epitélio não queratinizado e fibras de colágeno organizadas em diâmetro e espaço paralelos (SLATTER, 2007). Sua principal função está relacionada ao poder de refração e transmissão dos feixes de luz no mecanismo de formação da visão (DYCE; SACK; WESING 2010; TUNER, 2010; FEITOSA, 2014), além de conferir proteção as estruturas oculares devido a sua resistência mecânica (FEITOSA, 2014).

Nas espécies canina e felina, a córnea compõe-se de várias camadas: um filme lacrimal pré-corneal, epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio (SLATTER, 2007; FEITOSA, 2014; TURNER, 2010).

A esclera é a estrutura opaca, que compreende o restante da túnica fibrosa na sua porção posterior. É composta por fibras colágenas e elásticas, em geral de cor branca (DYCE; SACK; WESING, 2010; FEITOSA, 2014; GELATT; GILGER; KERN, 2013). A

musculatura extraocular encontra-se inserida na região posterior, a qual é mais espessa. Sua irrigação é feita através dos vasos ciliares, os quais penetram a esclera na sua porção posterior nas proximidades do disco óptico. Já os vasos ciliares anteriores passam pela esclera e seguem em direção ao limbo (FEITOSA, 2014). O nervo óptico perfura a esclera na região posterior (SLATTER, 2007).

### **2.1.2 Sistema lacrimal**

O sistema lacrimal é dividido em componentes excretório e secretório. O componente excretório é formado pelos pontos e canaliculos lacrimais, ducto nasolacrimal e pelos pontos nasais. A glândula lacrimal principal, a glândula de terceira pálpebra, as glândulas lacrimais acessórias e o filme lacrimal pré-corneano fazem parte do componente secretório (TURNER, 2010).

A glândula lacrimal principal é responsável por produzir cerca de 60% do filme lacrimal. Possui uma forma achatada, estrutura tubuloalveolar e está localizada dorsolateralmente ao globo ocular (SLATTER, 2005). Depois que o filme lacrimal é secretado por esta glândula, será drenado por canaliculos até chegar ao fundo do saco conjuntival superior. O nervo lacrimal simpático que tem origem no nervo trigêmeo e os ramos parassimpáticos são responsáveis por suas funções (LAUS, 2007). Sendo o sistema nervoso parassimpático responsável pelo estímulo de produção da lágrima (LAUS, 2007; FANTONI e CORTOPASSI, 2014).

A glândula lacrimal de terceira pálpebra está localizada na superfície interna da terceira pálpebra e produz cerca de 35% a 40% do filme lacrimal. A lágrima que é por ela produzida é liberada na terceira pálpebra através de diversos ductos (TURNER, 2010). As glândulas lacrimais acessórias estão localizadas nas margens palpebrais e são responsáveis pela produção dos componentes do filme lacrimal (SLATTER, 2005).

O filme lacrimal recobre a córnea e a conjuntiva, tendo como espessura 7  $\mu\text{m}$  em média. As funções do filme lacrimal vão desde o fornecimento de oxigênio à córnea até a lubrificação, nutrição, proteção contra materiais estranhos e infecções bacterianas (SLATTER, 2007). Possui três camadas distintas: a externa fosfolipídica, a aquosa central e a mucosa mais internamente. A camada fosfolipídica tem a função de diminuir a taxa de evaporação da lágrima. A camada aquosa é composta basicamente por água e sua função é oxigenar e nutrir a córnea e facilitar o deslizamento das pálpebras sobre a mesma. A

camada mucoide tem função de deixar a camada aquosa aderida à córnea. Uma falha estrutural nestas camadas pode levar a um processo patológico, como a ceratoconjuntivite seca, que promove desidratação e ulcerações na córnea (TURNER, 2010).

De maneira gravitacional, o excedente de lágrima vai para o fundo do saco conjuntival inferior e de lá é mandado para os pontos lacrimais, que estão localizados medialmente as conjuntivas superior e inferior (LAUS, 2007). A continuação dos pontos lacrimais são os canalículos lacrimais, que, atravessam a periórbita e se juntam para formar o saco lacrimal. O saco lacrimal tem função de drenar a lágrima que vem do saco conjuntival para o ducto nasolacrimal (SLATTER, 2005). O ducto nasolacrimal passa pelo osso nasal entra na superfície do osso maxilar e desemboca no ponto nasal, próximo à narina externa (GELATT, 2003).

### **2.1.3 Íris, corpo ciliar e coroide**

A túnica vascular do olho, conhecida também como úvea ou trato uveal, é formada pela íris, corpo ciliar e coroide (TURNER, 2010; DYCE; SACK; WESING, 2010; GELATT; GILGER; KERN, 2013). É considerada a camada intermédia do bulbo ocular, podendo ser dividida ainda em anterior e posterior (MAGGS; MILLER; OFRI, 2012; SLATTER, 2007).

A íris é a porção colorida visível no interior do olho (TURNER, 2010). É constituída anteriormente por estroma de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, cromatóforos e músculos lisos (FEITOSA, 2014), e, posteriormente, por um epitélio pigmentado (TURNER, 2010; DYCE; SACK; WESING, 2010). Tem função de controlar a quantidade de luz que penetra no olho por meio do seu orifício central, a pupila (LAUS, 2007; MAGGS; MILLER; OFRI, 2012; TURNER, 2010). Para que haja a realização desta função, a íris possui dois conjuntos de músculos antagonistas, o constritor e dilatador da pupila (LAUS, 2007; MAGGS; MILLER; OFRI, 2012). As fibras simpáticas que formam feixe o oftálmico do nervo trigêmeo e as parassimpáticas do nervo oculomotor causam, respectivamente, a dilatação e constrição da pupila (LAUS, 2007).

O corpo ciliar encontra-se imediatamente posterior à íris, entre a lente e a coroide. É dividido em processos ciliares (*pars plicata*) e musculatura do corpo ciliar (*pars plana*). (GELATT; GILGER; KERN, 2013; MAGGS; MILLER; OFRI, 2012). O ângulo iridocorneano é formado a partir do contato do corpo ciliar com a íris e a esclera (GOEL et



al, 2010). Os processos ciliares auxiliam na ancoragem da lente, através das fibras zonulares (GOEL et al, 2010; DYCE; SACK; WESING, 2010; TURNER, 2010; SLATTER, 2007), além de produzirem o humor aquoso, que corresponde a um fluido claro que ocupa as câmaras anterior e posterior (GELATT; GILGER; KERN, 2013).

O humor aquoso promove nutrição e remoção de resíduos da córnea e da lente (GELATT; GILGER; KERN, 2013; TURNER, 2010). Sua drenagem é feita, sobretudo pelo ângulo iridocorneano. O valor de produção e drenagem deste fluido deve ser balanceado, formando assim a pressão intraocular. Um desequilíbrio neste processo pode ampliar (glaucoma) ou reduzir (hipotonia) esta pressão (TURNER, 2010).

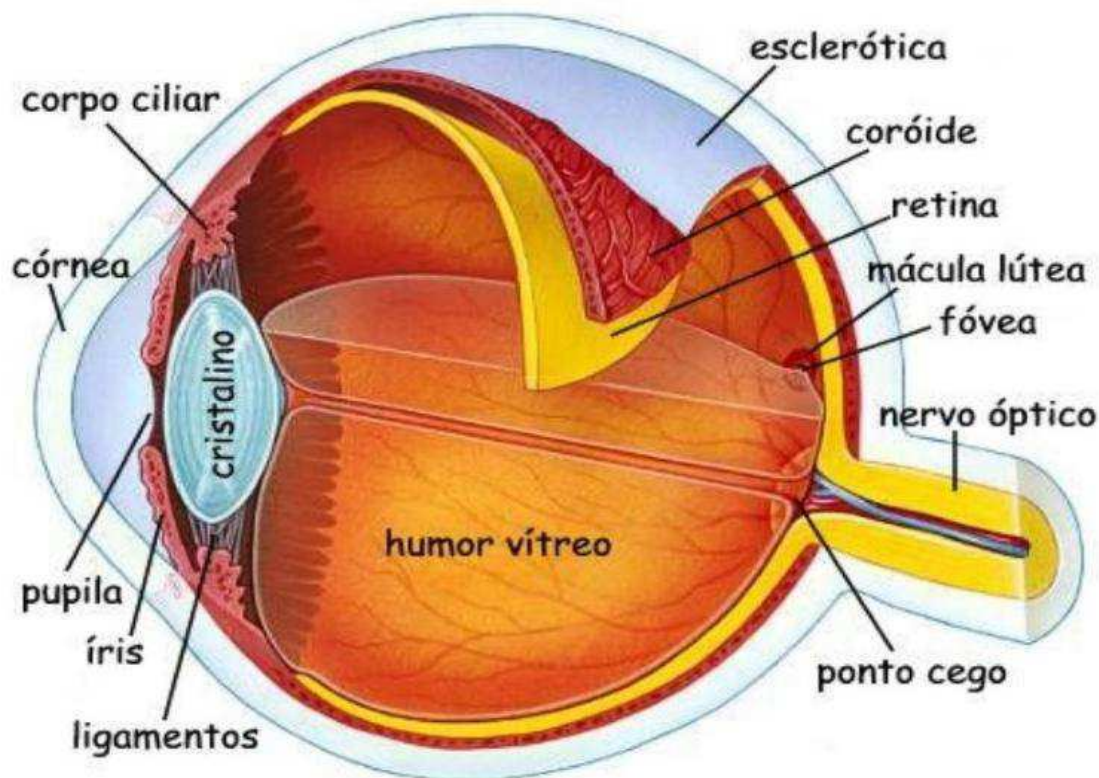
A coroide é encontrada entre a retina e a esclera (TURNER, 2010; FEITOSA, 2014), envolvendo esta última desde o nervo óptico até o limbo (FEITOSA, 2014). É formada por uma rede de vasos sanguíneos e tecido conjuntivo, tornando-se altamente pigmentada (FEITOSA, 2014; TURNER, 2010; DYCE; SACK; WESING, 2010). Estes vasos são irrigados pelas artérias ciliares posteriores e drenados pelas veias vorticosas (FEITOSA, 2014; TURNER, 2010), sendo responsáveis pela nutrição das porções externas da retina (DYCE; SACK; WESING, 2010), fornecendo glicose e oxigênio para esta estrutura (TURNER, 2010). A coroide possui uma camada conhecida como *tapetum lucidum*, que funciona como um espelho e norteia a luz que incide sobre a retina para suas células fotorreceptoras, fazendo com que haja uma adaptação da visão em ambientes de baixa luminosidade (FEITOSA, 2014; TURNER, 2010; DYCE; SACK; WESING, 2010).

#### **2.1.4 Retina**

Também conhecida como túnica nervosa ou interna, a retina é a estrutura responsável por captar e traduzir a energia luminosa e encaminha-la para o córtex visual através do nervo óptico em forma de sinais neuronais (FEITOSA, 2014), sendo percebida posteriormente em forma de imagem (GELATT; GILGER; KERN, 2013).

É uma estrutura complexa, formada por dez camadas nervosas, onde a maior parte é constituída por tecido neurosensorial de células fotorreceptoras e o restante por um epitélio pigmentado (TURNER, 2010). Os bastonetes são células fotorreceptoras responsáveis pela visão em cores, já os cones pela visão em preto e branco (FEITOSA, 2014).

Figura 1: Anatomia do globo ocular.



Fonte: coll.med.br.

## 2.2 Agonistas alfa-2 adrenérgicos

São os sedativos mais utilizados na medicina veterinária. Promovem sedação, relaxamento muscular e analgesia, que são dependentes da dose e podem ser revertidos por antagonistas seletivos na maioria das espécies (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). Os fármacos pertencentes a este grupo incluem a xilazina, romifidina, clonidina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina (FANTONI e CORTOPASSI, 2014).

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos agem através da estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos, impedindo a liberação da noradrenalina central e periférica devido o bloqueio do influxo dos íons cálcio na membrana neuronal, reduzindo assim, a excitação do sistema nervoso central (SNC) (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006). Desta maneira, estes fármacos reduzem a capacidade de responder a estímulos, promovem

sedação, analgesia, miorelaxamento, além de induzirem bradicardia e hipotermia (CAIRES e CLARK, 2014).

Os receptores alfa-2 adrenérgicos estão distribuídos em todos os tecidos corporais e situam-se na pré e pós-sinapse de tecidos neuronais e não neuronais (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). No SNC são encontrados nas principais vias aferentes periféricas, no corno dorsal da medula espinhal e no tronco encefálico. Este último por sua vez é a região com maior presença de receptores alfa-2 adrenérgicos, mais precisamente localizados em um pequeno núcleo neural conhecido como *Locus coeruleus* (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN et al., 2009; VALVERDE et al., 2010; TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). Esta estrutura é um importante modulador do estado de alerta, sendo desta maneira, o principal local de ação dos agonistas alfa-2 adrenérgicos (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN et al., 2009). Podem também atuar nos receptores alfa-1 pós-sinápticos, que estão presentes na musculatura lisa dos vasos periféricos (CAIRES e CLARK, 2014).

Os receptores alfa-2 adrenérgicos são classificados de acordo com sua ação farmacológica em quatro subtipos: alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C e alfa-2D (VALVERDE et al., 2010). Mecanismos moleculares distintos medeiam as respostas celulares desses subtipos de receptores (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). O subtipo alfa-2A é responsável pela sedação, analgesia supraespinhal e hipotensão e bradicardia mediadas centralmente, enquanto que o subtipo alfa-2B media o aumento da resistência vascular inicial e a bradicardia reflexa. O subtipo alfa-2C promove efeitos ansiolíticos e hipotermia (VALVERDE et al., 2010; TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). O receptor alfa-2D não possui efeitos farmacológicos específicos (CAIRES e CLARK; 2009), embora tenha-se sugerido que trata-se de uma espécie homóloga do subtipo alfa-2A (ADAMS, 2003).

As diferenças entre os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos em relação à potência, eficácia e duração dos efeitos podem estar relacionadas à seletividade variada por receptores alfa-2 e alfa-1 adrenérgicos. A relação alfa-2: alfa-1 de seletividade da xilazina, detomidina, romifidina e medetomidina são de 160:1, 260:1, 340:1 e 1.620:1, respectivamente (SOUZA, 2011). Ao contrário dos efeitos fisiológicos mediados pelos receptores alfa-2, a ativação de receptores alfa-1 por fármacos menos seletivos pode induzir excitação, despertar e aumento da atividade locomotora. A ativação central de

receptores alfa-1 pode também antagonizar os efeitos sedativos dos fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos mais seletivos (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). A dose, via de administração e velocidade também são fatores que podem influenciar as características dos alfa-2 agonistas, assim como o temperamento do animal, tendo em vista que animais agitados liberam mais adrenalina e diminuem o efeito do fármaco (HUBBELL, 2007).

### **2.2.1 Efeitos cardiovasculares**

As alterações cardiovasculares ocorrem devido à diminuição pré-sináptica de noradrenalina e consequente inibição do tônus simpático, favorecendo através da acetilcolina, a ação do sistema nervoso parassimpático (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005). Diminuição da frequência cardíaca, bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau e diminuição do débito cardíaco são alterações observadas (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; VALVERDE, 2010).

Após a administração dos agonistas alfa-2 adrenérgicos tem-se uma hipertensão transitória devido à estimulação inicial dos receptores alfa-1 adrenérgicos (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006; FANTONI e CORTOPASSI, 2014) e pela estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos pós-sinápticos localizados nos vasos arteriais periféricos, causando vasoconstrição periférica (SAVOLA, 1986; PIMENTA et al., 2011). Contudo observa-se uma resposta reflexa de barorreceptores à vasoconstrição periférica e aumento do tônus vagal com posterior hipotensão mais duradoura (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005). O uso pré-operatório de anticolinérgicos pode evitar a bradicardia induzida por agonistas alfa-2. Em animais saudáveis esses efeitos são bem tolerados (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012).

Em um estudo realizado por Cardoso et al. (2011) foram avaliados comparativamente os efeitos da medetomidina e da xilazina e sua reversão ou não com atipamezol em gatos. Foram observadas diminuição da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e a presença de arritmia sinusal em ambos os grupos. Individualmente alguns animais apresentaram bloqueio atrioventricular de primeiro grau.

Kellihan et al. (2015) estudaram os efeitos ecocardiográficos da dexmedetomidina na dose recomendada (10 mcg/kg) ou na dose baixa (0,5 mcg/kg) em associação ao butorfanol

(0,4 mg/kg) em cães saudáveis, demonstrando que o uso deste alfa-2 agonista em ambos os grupos causou diminuição do débito cardíaco e da frequência cardíaca, além do desenvolvimento de regurgitação valvular, promovendo alterações hemodinâmicas significativas. Concluindo-se que seu uso em animais com comprometimento cardiovascular deve ser analisado com cautela.

### **2.2.2 Efeitos respiratórios**

O uso dos alfa-2 agonistas pode levar à depressão respiratória dose-dependente e dentre os efeitos observados incluem-se diminuição da frequência respiratória e do volume-minuto (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006; FANTONI e CORTOPASSI, 2014). Contudo, a elevação do volume corrente mantém a ventilação alveolar adequada (POHL et al., 2012). Desta maneira, não ocorre depressão respiratória quando são utilizadas doses adequadas dos alfa-2 agonistas, o que pode ser comprovado através dos níveis de gases sanguíneos dentro dos limites fisiológicos para as espécies e do equilíbrio ácido-básico que é mantido (LEMK, 2004; POHL et al., 2012).

Hatschbach et al. (2005) ao realizar um estudo utilizando dexmedetomidina (3µg/kg) em cães pré-tratados ou não pela atropina, demonstraram que não houve depressão respiratória, tendo em vista que a frequência respiratória, volume corrente e volume-minuto se mantiveram dentro dos níveis normais.

### **2.2.3 Efeitos oculares**

Muitas drogas anestésicas têm sido associadas à diminuição da produção lacrimal em cães e gatos, sejam eles anestésicos gerais ou sedativos e em associação ou não a outros fármacos (SANCHEZ; MELLOR; MOULD, 2006).

Ghaffari et al. (2010) avaliaram o efeito da xilazina ou acepromazina na produção lacrimal de gatos clinicamente saudáveis. Em ambos os grupos foi observado diminuição significativa da produção lacrimal destes animais. Concluindo que devem ser realizados testes lacrimais antes da utilização destes fármacos e que se faz necessária a utilização de lubrificantes oculares como protetores de córnea durante a sedação com estas drogas.

Kanda et al. (2016) realizaram um estudo em que cães clinicamente saudáveis e de produção lacrimal normal foram submetidos a dois protocolos experimentais com

diferentes doses de medetomidina (5, 10, 20, e 40 µg/kg) ou xilazina (0.5, 1, 2 e 4 mg/kg) pela via intramuscular. Como resultado observou-se que houve queda significativa na produção lacrimal de maneira dose-dependente e que o uso de pomadas oftálmicas e substitutos da lágrima são recomendados quando estes fármacos são utilizados em cães. Sanchez et al. (2006) obtiveram resultados parecidos ao fazer uso da medetomidina em cães pela via intravenosa. A produção lacrimal foi reduzida de maneira expressiva durante o período de sedação e até 15 minutos após a reversão com atipamezole.

Ao avaliar o diâmetro pupilar de cães saudáveis sedados com dexmedetomidina pela via endovenosa, Artigas et al. (2012) observaram que 10 minutos após a administração do fármaco os animais apresentaram miose significativa. Desta forma a utilização de dexmedetomidina em cães deve ser associada ao uso de miométricos para cirurgias oftálmicas ou procedimentos diagnósticos que necessitem da dilatação total da pupila.

A midríase causada pela xilazina pode estar associada à inibição central do influxo parassimpático à íris e/ou a ativação direta dos receptores alfa-2 encontrados na íris (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012).

A administração tópica de medetomidina induz com facilidade a ocorrência de midríase (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). Por outro lado, como demonstrado no estudo de Verbruggen et al. (2000), a injeção venosa de medetomidina provoca miose em cães.

#### **2.2.4 Detomidina**

Este agente foi desenvolvido originalmente para utilização em equinos e bovinos (VIRTANEN, 1985). Em alguns países sua utilização não é aprovada para cães e gatos (FANTONI e CORTOPASSI, 2014). Seu nome químico é cloridrato de 1H-imidazol, 4-([2,3-dimetilfenil] metil) (MASSONE, 2011). Trata-se de um fármaco de características lipofílicas responsáveis pela rápida absorção, larga distribuição e grande afinidade pelo sistema nervoso (MUIR e HUBBELL, 2009).

A detomidina promove sedação, analgesia e relaxamento muscular semelhante à xilazina, porém com maior potência, efeitos mais duradouros e maior especificidade de receptores alfa-2 adrenérgicos centrais, devendo ser utilizada com atenção em pacientes debilitados (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012; CAIRES e CLARK, 2014).

Em cavalos a detomidina produz efeitos confiáveis. Sua administração inibe a ação da norepinefrina, promovendo ataxia, diminuição na altura da cabeça, da motilidade intestinal e redução dos movimentos respiratórios (CAIRES e CLARK, 2014). Seu uso associado à opióides causa sedação que auxilia em procedimentos diagnósticos e cirurgias, com o cavalo em estação, e analgesia para animais com dor abdominal (ADAMS, 2003).

É rápido o início da sedação, relaxamento muscular e analgesia quando administrado por via intravenosa ou intramuscular. As doses intravenosas variam entre 5 e 20 $\mu$ g/kg, já intramuscular entre 10 e 40 $\mu$ g/kg. Animais mais agitados podem requerer doses mais altas, assim como acontece com outros alfa-2 agonistas (ADAMS, 2003).

Efeitos cardiovasculares como diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco e aumento seguido de queda da pressão arterial média são observados. Alguns animais podem desenvolver bloqueio atrioventricular de segundo grau (ADAMS, 2003). Yamashita et al (2000) demonstrou que a detomidina causou bloqueio atrioventricular de maneira mais persistente em equinos quando comparada com a medetomidina e xilazina, especialmente quando administrada em doses mais altas.

Um estudo desenvolvido por Messenger et al. (2013) foram avaliados os efeitos fisiológicos e comportamentais da administração de detomidina em gel por via oral transmucosa em cães clinicamente saudáveis. Observou-se diminuição na frequência respiratória, bradicardia transitória e bloqueio atrioventricular em um dos animais. A temperatura e os demais parâmetros não apresentaram alterações significativas. Os efeitos ansiolíticos e sedativos se mostraram satisfatórios e os animais apresentaram boa recuperação anestésica.

Ao comparar a administração de detomidina e cetamina pela via oral e pela via intramuscular em gatos, Groove e Ramsay (2000) observaram que em ambos os protocolos houve bradicardia sinusal e poucas alterações nas frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal e saturação de oxigênio.

Ghaffari et al. (2016) comprovaram que a detomidina na dose de 20 $\mu$ g/kg diminuiu significativamente a produção lacrimal de cavalos clinicamente normais. Observou-se que após 120 minutos após a administração do fármaco a produção lacrimal não havia ainda retornado aos valores basais, sendo necessário o uso cauteloso da detomidina em animais com comprometimento ocular. Este alfa-2 agonista causa midríase de duração dependente

da dose em cavalos (KAMERLING et al., 1988), podendo este efeito ser anulado por um reversor (RAMSEYER, 1998).

## **2.3 Anticolinérgicos**

### **2.3.1 Sulfato de atropina**

O sulfato de atropina interage com os receptores muscarínicos localizados nas células efectoras, e desta maneira impede a acetilcolina de fixar-se no sítio receptor (KOVALCUKA et al., 2014).

Pela via intramuscular a atropina é absorvida rapidamente. Os efeitos cardiovasculares iniciam-se cinco minutos após a aplicação e o pico se dá entre 10 e 20 minutos (HENDRIX e ROBINSON, 1997).

A taquicardia sinusal é o principal efeito, sendo observadas também alterações no ritmo cardíaco (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). Estas alterações acontecem de maneira dose-dependente (RICHARDS; CLUTTON; BOYD, 1989; HENDRIX e ROBINSON, 1997). A resposta mais comum à administração de sulfato de atropina é o bloqueio dos receptores muscarínicos pós-sinápticos que aumenta a taxa sinusal e acelera a condução do nodo atrioventricular, havendo uma elevação na contratilidade atrial (KANTELIP et al., 1985). Em doses baixas, pode ocorrer o bloqueio dos receptores muscarínicos pré-sinápticos originando uma diminuição temporária da frequência sinusal e tornando lenta a condução atrioventricular (FANTONI e CORTOPASSI, 2014).

No trato respiratório, o músculo liso bronquiolar e as glândulas secretoras recebem inervação colinérgica. O sulfato de atropina, em doses terapêuticas, ao bloquear os receptores M3, reduz as secreções e aumenta o espaço das vias aéreas (ADAMS, 2003; MASSONE, 2008).

Nos demais sistemas do organismo os efeitos duram algumas horas, já os efeitos oculares podem durar de um a dois dias (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012). Porém em equinos a midríase pode persistir por 14 dias como foi comprovado por Davis et al. (2003). Stadtbäumer et al. (2006) demonstraram que a aplicação ocular de uma gota de atropina a 1% em felinos causou a maior dilatação pupilar em comparação a outros



midríaticos. Após 24 horas houve o início da regressão do diâmetro pupilar, e somente após 96 horas retornou ao tamanho inicial.

O músculo constritor pupilar e o músculo ciliar são bloqueados, resultando em midríase prolongada e ciclopegia, respectivamente (DAVIS et al., 2003). Estes efeitos causam diminuição do ângulo de drenagem do humor aquoso (LAUS, 2007). Kovalcuka et al. (2015) observaram que a aplicação tópica e sistêmica de sulfato de atropina causou aumento significativo da pressão intraocular em cães saudáveis, devendo ser evitado seu uso em animais com glaucoma.

A administração sistêmica ou tópica deste fármaco contribui consideravelmente para a diminuição da produção lacrimal e consequente ressecamento de córnea em cães e gatos (LUDDERS e HEAVNER, 1979; ARNETT; BRIGHTMAN; MUSSELMAN, 1984; HOLLINGSWORTH et al., 1992; LAUS, 2007), sendo indicado seu uso associado a colírios lubrificantes. A redução aguda da produção lacrimal causada pelo sulfato de atropina tem sido associada ao aparecimento de úlceras de córnea e ceratoconjuntivite seca em pequenos animais (MARGADANT et al., 2003).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

O projeto foi submetido previamente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), com protocolo nº 055/2016.

#### **3.1 Animais e Local de Estudo**

Foram selecionados para o estudo seis gatos, 4 machos e 2 fêmeas, de idade e peso variados, clinicamente saudáveis. Para inclusão no experimento os animais foram considerados hígidos após passarem por exame clínico geral e exames complementares (hemograma e perfil bioquímico). Antes das avaliações os animais passaram por um período de adaptação de 15 dias para que se habituassem ao ambiente e o tratador.

#### **3.2 Grupos experimentais**

Os seis animais selecionados participaram de dois grupos experimentais denominados previamente de GD e GDA, com intervalo mínimo de quinze dias entre um protocolo e outro.

### 3.3. Delineamento experimental

Após jejum alimentar de 12 horas e restrição hídrica de 2 horas, os animais foram pesados e em seguida conduzidos à sala de pesquisa onde foram contidos sobre uma mesa de atendimento clínico. Em seguida, os animais do grupo GD receberam solução placebo (NaCl à 0,9%) por via intramuscular (IM) no volume equivalente à dose de sulfato de atropina e 10 minutos depois foi administrado detomidina (GD) na dose de 0,1 mg/kg IM. No grupo GDA, administrou-se sulfato de atropina na dose de 0,044 mg/kg IM e 10 minutos depois foi aplicado detomidina na mesma dose e via utilizada no grupo GD.

### 3.4. Momentos de avaliações

Em ambos os grupos as avaliações iniciaram-se antes da aplicação dos fármacos (M0), 10 minutos após a aplicação de solução placebo (NaCl à 0,9%) ou sulfato de atropina (M1), 10 minutos após a aplicação de detomidina (M2) e de 20 em 20 minutos após M2 durante 60 minutos (M3, M4 e M5).

### 3.5 Variáveis estudadas

#### 3.5.1 Produção lacrimal

Através do teste lacrimal de Schirmer a produção lacrimal foi expressa em milímetros por minuto (mm/min) e avaliada inserindo-se a tira de papel milimetrado, filtro Whatman n.41, no fundo de saco conjuntival ventral no período de um minuto e depois avaliada a umidade da tira. Os valores da produção lacrimal dos olhos direito e esquerdo foram somados e realizadas as médias.

Figura 2: Avaliação da produção lacrimal.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 3: Avaliação da produção lacrimal.



Fonte: Arquivo pessoal.

### 3.5.2 Diâmetro pupilar

O diâmetro pupilar foi expresso em milímetros (mm) e mensurado através de um paquímetro universal, aproximando-o a córnea e ajustando-o de acordo com o tamanho pupilar. Os valores do diâmetro pupilar dos olhos direito e esquerdo foram somados e realizadas as médias.

Figura 4: Avaliação diâmetro pupilar.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 5: Avaliação diâmetro pupilar.



Fonte: Arquivo pessoal.

### 3.5.3 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) foi expressa em batimentos por minuto (bat/min) e obtida utilizando-se um eletrocardiograma (ECG USB DL660 Vet® - DeltaLife) ajustado para derivação DII e calculada a partir do intervalo R-R.

### 3.5.4 Frequência respiratória

A frequência respiratória (FR) foi obtida pela contagem de movimentos da parede torácica em um minuto e expressa em movimentos por minuto (mov/min).

### 3.5.5 Pressão arterial sistólica

Para a avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) foi utilizado o método não invasivo empregando-se o Doppler vascular (Medmega, modelo DV 610, Ind. Equip. Médicos Ltda). A unidade de medida utilizada foi mmHg. O manguito foi posicionado no antebraço esquerdo e o seu tamanho corresponde a 40% do diâmetro do membro. Foram realizadas cinco mensurações sucessivas e posteriormente realizadas as médias.

Figura 6: Mensuração da pressão arterial sistólica.



Fonte: Arquivo pessoal.

### 3.5.6 Eletrocardiografia

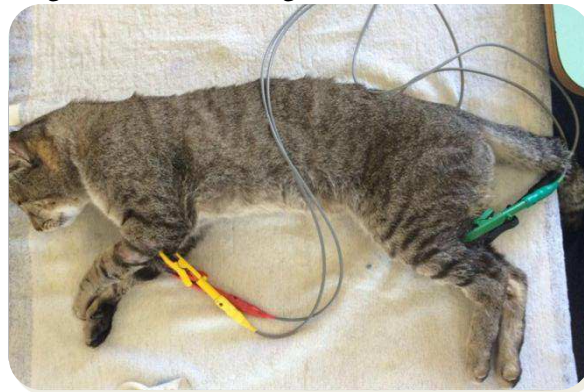
As variáveis eletrocardiográficas, duração e amplitude da onda P em milisegundos (ms) e milivolts (mV) respectivamente, duração do complexo QRS (ms), amplitude da onda R (mV) e os intervalos entre as ondas P e R (PR), em (ms), foram obtidas por meio de eletrocardiograma em derivação DII (ECG USB DL660 Vet® - DeltaLife). Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e os eletrodos amarelo e verde foram fixados nos membros anterior e posterior esquerdos, sendo os eletrodos vermelho e preto fixados nos membros anterior e posterior direitos.

Figura 7: Eletrocardiografia.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 8: Eletrocardiografia.



Fonte: Arquivo pessoal.

### 3.5.7 Temperatura corporal

A temperatura corporal foi registrada em graus Celsius (°C) e obtida com auxílio de termômetro digital introduzido na ampola retal do animal e mantido por um minuto.



Figura 9: Mensuração da temperatura retal.



Fonte: Arquivo pessoal.

### 3.4 Análise Estatística

Os dados foram submetidos a análise de variância para “K” amostras dependentes e independentes paramétricas ou não paramétricas e análise descritiva ( $P < 0,05$ ), seguidos de teste de Tukey.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Produção lacrimal

Não ocorreu diferença estatística entre os grupos e entre os animais do GD. No entanto, observou-se diminuição da produção lacrimal após a aplicação da detomidina, corroborando os resultados de Ghaffari et al. (2016) que atribuem essa redução à ação do fármaco sobre a regulação autonômica da produção lacrimal, vasoconstrição e alterações no metabolismo celular da própria glândula lacrimal.

Entre os animais do GDA, foi possível observar diferença entre M0 e os momentos M2, M3, M4 e M5. A administração de detomidina associada ao sulfato de atropina reduziu consideravelmente a produção lacrimal desse grupo. A partir do M1 a média diminuiu bruscamente e a partir do M2 a produção lacrimal foi de 0 mm/min. O sulfato de atropina bloqueia a inervação parassimpática da glândula lacrimal que é responsável pelo estímulo de produção da lágrima, causando redução significativa desta (MARGADANT et al., 2003; LAUS, 2007; FANTONI e CORTOPASSI, 2014). E quando associada à detomidina intensificou-se a redução da produção.

## 4.2 Diâmetro pupilar

Não houve diferença estatística ( $P>0,05$ ) entre os grupos e entre os animais do GD, porém em ambos os grupos notou-se um aumento significativo no diâmetro pupilar a partir do M2 (Tabela 1). Individualmente, um animal não apresentou aumento significativo em suas médias para este parâmetro. Não há trabalhos disponíveis na literatura sobre diâmetro pupilar em gatos após o uso de detomidina. Karmeling et al. (1988) associam a midríase em cavalos sedados com este fármaco à inibição do tônus parassimpático para a íris, provavelmente por receptores localizados pós-sinapticamente. Outros alfa-2 agonistas, como a xilazina, além desta inibição a detomidina também pode causar a ativação direta dos receptores alfa-2 encontrados na íris (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2012).

No GDA diferiram estatisticamente o M0 em relação a M2, M3, M4 e M5. Após a aplicação da detomidina houve um aumento significativo do diâmetro pupilar a partir do M2 e que permaneceu até o final das avaliações. Esse aumento deve-se ao fato de o sulfato de atropina aplicado previamente à detomidina bloquear o músculo constritor da pupila, que por sua vez é inervado pelas fibras parassimpáticas do oculomotor, causando midríase prolongada (LAUS, 2007).

Tabela 1- Valores médios (X) e desvio padrão (S) da produção lacrimal e do diâmetro pupilar de gatos tratados com detomidina (GD) e com detomidina associada ao sulfato de atropina (GDA), em diferentes momentos.

GRUPO		M0	M1	M2	M3	M4	M5	
Produção lacrimal	GD	X	14,41	14,41	7,5	7,08	8,16	11,8
		S	0,82	0,82	0,7	1,3	0,9	1,13
	GDA	X	13,08	4,75	*0,16	*0	*0	*0
		S	0,35	1,76	0	0	0	0
Diâmetro pupilar	GD	X	4,77	4,77	7,98	7,68	8,12	8
		S	0,04	0,04	0,06	0,19	0,12	0,28
	GDA	X	5,4	6,44	*9,29	*9,27	*9,34	*8,79
		S	0,23	0,08	0,47	0,24	0,06	0,15

\* Representa diferença do M0 (basal). Letras maiúsculas representam diferenças entre os grupos a cada momento.

### 4.3 Parâmetros fisiológicos

Na avaliação do GD não houve diferença estatística em relação à frequência cardíaca, porém clinicamente observou-se uma redução nesse parâmetro do M1 ao M3 e no M5 o retorno a valores próximos dos basais (Tabela 2). A detomidina, assim como os demais alfa-2 agonistas, promove inibição do tônus simpático devido à redução pré-sináptica da noradrenalina. Desta maneira é favorecida a ação do sistema nervoso parassimpático e como consequência ocorre a diminuição da frequência cardíaca (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005).

Não foi observada diferença estatística no GDA. Porém com a associação do sulfato de atropina à detomidina ocorreu um aumento significativo da frequência cardíaca em M1 que persistiu até o M2. Tal achado ocorreu devido ao fato de o sulfato de atropina bloquear os receptores muscarínicos pós-sinápticos, acelerar a condução do nodo atrioventricular e assim aumentar a frequência cardíaca (KANTELIP et al., 1985).

Ao comparar as médias de frequência cardíaca do GD com as do GDA, verificou-se diferença estatística em M2. Essa diferença é explicada pelo fato de que no M2 de ambos os grupos, os animais estavam sob o efeito de fármacos diferentes, que promovem efeitos distintos na FC, isto porque no GDA o sulfato de atropina sobrepôs seu efeito ao da detomidina sobre este parâmetro.

Quanto à FR, a comparação entre os grupos não apresentou diferença estatística. Entre os animais do GD houve diferença estatística M0 em relação ao M4. A partir do M2, houve redução da frequência respiratória que persistiu durante M3 e M4. No GDA diferiram o M0 em relação ao M3, M4 e M5. Neste grupo também houve diminuição da frequência respiratória a partir de M1 que permaneceu até o final das avaliações.

Dentre os efeitos da detomidina e dos demais alfa-2 agonistas está a diminuição da frequência respiratória (ADAMS, 2003; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006; FANTONI e CORTOPASSI, 2014) devido à ação central do fármaco sobre a dinâmica respiratória (NÓBREGA NETO, 1994).

Em relação à temperatura corporal, não houve diferença estatística na avaliação comparativa entre os grupos e dentro de cada grupo. No entanto, em ambos os grupos observou-se redução neste parâmetro, sendo mais significativa no GD. Essas alterações condizem com os resultados de Nóbrega Neto (1996), que justifica a queda na temperatura devido à ação central da detomidina, principalmente sobre os receptores alfa-2 adrenérgicos localizados no hipotálamo.

#### **4.6 Pressão arterial sistólica**

Quanto à pressão arterial sistólica (PAS), no GD foi observada diferença estatística de M0 em relação a M2. Nesse grupo a PAS aumentou em M2 cerca de 30% e a partir de M2 reduziu continuamente até o final das avaliações.

A detomidina possui ação vasopressora que é mediada pela estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos pós-sinápticos localizados em vasos arteriais periféricos, que resulta em vasoconstrição periférica de duração passageira. O aumento da pressão arterial logo após a administração de agonistas alfa-2 adrenérgicos estimula os barorreceptores periféricos causando diminuição da pressão e bradicardia reflexa ao aumento do tônus vagal (SAVOLA, 1986; PIMENTA et al., 2011).

No GDA houve diferença estatística de M0 em relação a M2 e M3. Após a aplicação de detomidina, a média de PAS neste grupo subiu 68% no M2 e declinou gradativamente nos demais momentos. Tilley e Goodwin (2002) consideram valores entre 120 a 170 mmHg como pressão sistólica discretamente elevada.

A hipertensão inicial causada pela detomidina possivelmente foi potencializada pela associação ao sulfato de atropina. Esta potencialização ocorre, provavelmente, pelo efeito aditivo do sulfato de atropina, que causa taquicardia devido os efeitos vagolíticos, e a vasoconstrição periférica devido as ações centrais e periféricas dos alfa-2 agonistas (GASTHUYS et al. 1990; PIMENTA et al. 2011).

A avaliação entre GD e GDA, demonstrou diferença estatística entre M2. Essa diferença pode ser justificada pelo efeito aditivo da atropina sobre a PAS no GDA.



Tabela 2- Valores médios (X) e desvio padrão (S) da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC) e pressão arterial sistólica (PAS) de gatos tratados com detomidina (GD) e com detomidina associada ao sulfato de atropina (GDA) em diferentes momentos.

GRUPO		M0	M1	M2	M3	M4	M5		
FC (bat/min)	GD	X	134	130,8	A 79,8	77,5	81,3	103,3	
		S	49,86	44,7	9,26	20,72	19,6	25,34	
	GDA	X	161	209,83	B 171,83	164,5	137,3	131,1	
		S	17,97	48,5	22,18	39,64	13,82	19,04	
	FR (mov/min)	GD	X	61,33	59,6	40,6	37,3	* 33,6	42,5
			S	23,82	22,46	7,76	8,26	5,1	13,4
GDA		X	71,33	56,6	51	*40,6	*39,9	*37,3	
		S	9,93	10,85	8,9	12,5	9,6	5,4	
TC (°C)		GD	X	38,46	38,3	38,2	37,7	37,2	37,1
			S	0,55	0,56	0,73	0,38	0,78	0,8
	GDA	X	38,68	38,82	38	38,05	37,7	37,5	
		S	0,42	0,4	0,9	0,62	1,01	1,01	
	PAS (mmHg)	GD	X	101,16	106,16	*A 133,3	120,16	106,16	105
			S	9,15	4,26	18,7	11,87	14,95	10,19
GDA		X	103,33	100,16	*B 168	*141,66	122	100,5	
		S	8,86	6,9	15,68	18,5	18,23	10,5	

\* Representa diferença do M0 (basal). Letras maiúsculas representam diferenças entre os grupos a cada momento.

#### 4.7 Eletrocardiografia

Não foi observada diferença estatística em relação à onda P, complexo QRS, onda R e intervalo P-R em ambos os grupos.

Ao avaliar o intervalo Q-T, foi observada diferença estatística entre os animais do GD, de M0 em relação a M3 e M4. Neste grupo, houve um aumento significativo no intervalo Q-T a partir do M2 que perdurou até o final das avaliações. No GDA não houve diferença estatística. Na análise comparativa, GD e GDA diferiram em M2, M3 e M4. A frequência cardíaca pode influenciar diretamente no intervalo Q-T, o qual varia inversamente com esta frequência (TILLEY e GOODWIN, 2002). Os achados do presente estudo corroboram estas afirmações, já que a administração de detomidina provocou diminuição na frequência cardíaca e aumento nesta variável eletrocardiográfica.

Tabela 3- Valores médios (X) e desvio padrão (S) de variáveis eletrocardiográficas de gatos tratados com detomidina (GD) e com detomidina associada ao sulfato de atropina (GDA), em diferentes momentos.

		GRUPO	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Onda P	GD	X	54,4	53,2	57,6	58,4	54,4	53,6
		S	2,19	3	17,5	9,6	6	6,6
	GDA	X	52	52,8	55,2	57,6	55,2	56
		S	2,82	5,2	3,34	3,57	3,34	6,32
Amplitude Onda P	GD	X	0,11	0,098	0,074	0,074	0,082	0,078
		S	0,02	0,01	0,03	0,025	0,034	0,02
	GDA	X	0,12	0,128	0,14	0,108	0,112	0,11
		S	0,035	0,032	0,039	0,016	0,013	0,03
Complexo QRS	GD	X	56	56,2	56	53,6	50,4	56
		S	9,38	7,15	10,95	6,69	3,57	6,92
	GDA	X	52	56	57,6	54,4	52,8	56
		S	2,82	5,6	7,26	6,06	5,21	4
Intervalo P-R	GD	X	88	86,8	86,4	89,6	90,4	90,4
		S	14,69	11,3	7,266	10,4	13,74	13,74
	GDA	X	80,8	76,8	72,8	79,2	86,4	86,4
		S	13,68	14,5	5,21	8,67	10,8	6,69
Intervalo Q-T	GD	X	198,4	192,4	A 218,4	C *241,6	E *237,6	226,4
		S	24,91	16,9	22,19	14,58	23,42	19,3
	GDA	X	177,6	169	B 177,6	D 187,2	F 192	200,8
		S	17,34	32,69	6,69	12,45	15,23	14,8
Amplitude Onda R	GD	X	0,32	0,31	0,288	0,318	0,304	0,278
		S	0,12	0,13	0,17	0,13	0,13	0,08
	GDA	X	0,294	0,28	0,326	0,338	0,362	0,34
		S	0,076	0,07	0,11	0,094	0,091	0,085

\* Representa diferença do M0 (basal). Letras maiúsculas representam diferenças entre os grupos a cada momento.

## **5 CONCLUSÃO**

Conclui-se que o uso isolado da detomidina e em associação ao sulfato de atropina exerceu diminuição significativa na produção lacrimal e aumento no diâmetro pupilar de gatos domésticos. O uso destes deve ser realizado com cautela, tanto em pacientes cirúrgicos quanto aqueles com alterações prévias na produção lacrimal. Mais estudos são necessários para afirmar que a detomidina pode auxiliar em avaliações de fundo de olho e cirurgias intraoculares.

O uso destes fármacos não causou alterações nos parâmetros fisiológicos.

## REFERÊNCIAS

ARTIGAS, C.; REDONDO, J. I.; LÓPEZ-MURCIA, M. M. Effects of intravenous administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and pupil size in clinically normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**. v. 15, n. 1, p. 79–82. 2012.

ADAMS, H. R. Tranquilizantes, Agonistas alfa-2 adrenérgicos e Agentes relacionados. In: GROSS, E. G. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 249-260.

ARNETT B. D., BRIGHTMAN, A. H., MUSSELMAN, E. E. Effect of atropine sulfate on tear production in the cat when used with ketamine hydrochloride and acetylpromazine maleate. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 185, p. 214–215. 1984.

CAIRES L.P.; CLARK R.M.O. Agonistas alfa-2 pela via epidural na analgesia de cães e gatos – Revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**. 2014 set.; 21(3): 359-369.

CARDOSO, C. S. et al. Comparative study of the effects of medetomidine and xylazine in cats and reversal with atipamezole. **Colloquium Agrariae**, v. 7, n.1, p. 52-60, Jan-Jun. 2011.

DAVIS, J. L. et al. The effect of topical administration of atropine sulfate on the normal equine pupil: influence of age, breed and gender. **Veterinary Ophthalmology**. v. 6, n.4, p. 329-332. 2003.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WESING, C.J.G. Órgãos do Sentido. In: \_\_\_\_\_. **Tratado de anatomia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 318-328.

ELFENBEIN J. R.; SANCHEZ, L. C. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 36, p. 162-172, 2009.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Medicação pré-anestésica. In: \_\_\_\_\_. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 217-227.

FEITOSA, F.L.F. Semiologia do Sistema Visual dos Animais Domésticos. In: ANDRADE, A. L. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 531-555.

FEITOSA, F.L.F. Semiologia do Sistema Respiratório. In: ANDRADE, A. L. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 281.

GASTHUYS, F.; DE MOOR, A.; PARMENTIER, D. Haemodynamic changes during sedation in ponies. **Veterinary Research Communications**. 14, 309-327, 1990.

GELATT, K. N. Doenças e cirurgia dos sistemas lacrimal e nasolacrimal do cão. In: GELATT, K. N. **Manual de oftalmologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2003, cap. 4, P. 73-94.

GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2013.

GHAFFARI, M. S.; MALMASI, A.; BOKAIE, S. Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats. **Veterinary Ophthalmology**. Iran, v. 13, n. 1, p. 1-3, 2010.

GHAFFARI, M. S. et al. Effects of intravenous detomidine on Schirmer tear test results in clinically normal horses. **Journal of Equine Veterinary Science**. April 2016.

GOEL, M.; PICCIANE, R.G.; LEE, R.K.; BHATTACHARYA, S.K. Aqueous Humor Dynamics: a review. **The Open Ophthalmology Journal**. Miami, v.4, p. 52-59, set. 2010.

GROOVE, D.M.; RAMSAY, E.C. Sedative and physiologic effects of orally administered  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and ketamine in cats. **JAVMA**. v. 216, n. 12, p. 1929-1932.

HATSCHBACH, E. et al. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. **ARS VETERINARIA**, Jaboticabal, SP, v. 21, nº 1, p. 022-029, 2005.

HENDRIX, P. K.; ROBINSON, E. P. Effects of a selective and a nonselective muscarinic cholinergic antagonist on heart rate and intestinal motility in dogs. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**. v. 20, p. 387-395. 1997.

HOLLINGSWORTH, S. R. et al. Effect of topically applied atropine on tear production in dogs.

KAMERLING, S. G.; CRAVENS, W. M. T.; BAGWELL, C. A. Dose-related effects of detomidine on autonomic responses in the horse. **J. Auton. Pharmac.** v. 8, p. 241-249, 1998.

KANTELIP, J. P. et al. Chronotropic and dromotropic effects of atropine and hyoscine methobromide in unanaesthetized dogs. **Br. J. Anaesth.** v. 57, p. 214-219. 1985.

KANDA, T. Temporal effects of intramuscular administration of medetomidine hydrochloride or xylazine hydrochloride to healthy dogs on tear flow measured by use of a Schirmer tear test I. **AJVR**. v. 77. n. 4. April 2016.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, K. M.; HASSEN, M. A.; SMITH, L. J. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**. August, 2015.

KOVALCUKA, L. et al. Comparison of the effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in the normal canine eye. **Veterinary Ophthalmology**. v. 18, n.1, p. 43-49, 2015.

LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2007. 230 p.

LEMKE, K. A. Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. **Canadian Veterinary Journal**. v.45. p.475–480, 2014.

LUDDERS, J. W., HEAVNER, J. E. Effect of atropine on tear formation in anesthetized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 175, p. 585–586. 1979.

MAGGS, D.J.; MILLER, P.E.; OFRI, R. **Veterinary Ophthalmology: Sllater's Fundamentals of**. Philadelphia: 5 ed. Elsevier: 2012.

MASSONE, F. Medicação pré-anestésica. In: \_\_\_\_\_. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas: texto e atlas colorido**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 17-32.

MARGADANT, D. L. et al. Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer's tear test in normal dogs and cats. **Veterinary Ophthalmology**. v. 6, n. 4, p. 315–320. 2003.

MESSENGER, K. M. et al. Pharmacokinetics of detomidine following intravenous or oral-transmucosal administration and sedative effects of the oral-transmucosal treatment in dogs. **AJVR** . v. 77, n. 4, April 2016.

MUIR, W.W. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: MUIR, W.W.; HUBBELL J.A.E., editors. **Equine Anesthesia Monitoring and emergency Therapy**. 2 ed. Missouri: Souders Elsevier; 2009. p. 185-204.

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

NÓBREGA NETO, P. I. **Efeitos da detomidina e do atipemazole, no cão (*Canis familiaris*)**. Belo Horizonte: UFMG, 1996. 73 p. Dissertação – Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação, Universidade Federal de Minas Gerais, Curitiba, 1996.

PIMENTA, E.L.M. et al. Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. **Equine Veterinary Journal**. v. 43, n. 3, p. 332-340, 2011.

POHL, V. H. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **The Canadian Journal of Veterinary Research**. v. 76. p. 215–220. 2012.

RAMSEYER, B. Antagonism of detomidine sedation with atipamezole in horses. **Journal Veterinary Anesthesiology**. v. 25, n. 1, p. 47-51. 1998.

SAVOLA, J. M. Cardiovascular actions of detomidine. **Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum**. n. 82, p. 47-57, 1986.

SANCHEZ, R. F.; MELLOR, D.; MOULD, J. Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs. **Veterinary Ophthalmology**. v. 9, n. 1, p. 33-37. 2006.

SLATTER, D. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 3. ed. Tradução: Carla de Freitas Campos *et al.* São Paulo: Roca, 2005. 686 p.

SLATTER, D. Princípios de Cirurgia Oftálmica. In:\_\_\_\_\_. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3 ed. São Paulo: Manole, 2007. 3 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2013. p. 1287-1303.

SPINOSA H.S.; GÓRNIAK S.L.; BERNARDI M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.



STADTBÄUMER, K.; FROMMLET, F.; NELL, B. Effects of mydriatics on intraocular pressure and pupil size in the normal feline eye. **Veterinary Ophthalmology**. v. 9, n. 4, p. 233–237. 2006.

SOUZA, J. F. F. et al. Evaluation of nociception, sedation, and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of xylazine alone or in combination with lidocaine in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**. v.1, p.1-7, 2011.

TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. R. Eletrocardiografia. In: \_\_\_\_\_. **Manual de Cardiologia para Cães e Gatos**. São Paulo: Roca. p. 40-45, 2002.

TRANQUILLI, J.W.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Anticolinérgicos e Sedativos. In: LEMKE, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 230-254.

TURNER S.M. Glaucoma Felino. In: \_\_\_\_\_. **Oftalmologia em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary clinics of North America. Equine practice**. Guelph, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

VERBRUGGEN, A. M. J. et al. The effect of intravenous medetomidine on pupil size and intraocular pressure in normotensive dogs. **The Veterinary Quarterly**, v. 22, n. 3, july, 2000.

VIRTANEN, R.; MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha 2 adrenoreceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **Europe Journal Pharmacology**. v. 108, n. 2, p. 163-169.

YAMASHITA K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **Journal Medicine Veterinary Science**. v. 62. n. 10, p. 1025-32. 2000 Oct.