

AValiação da Sedação por via intranasal em gatos domésticos (*Felis catus*) pela administração de dexmedetomidina

RAMALHAIS, Alysson¹
NECA RIBEIRO, Rodrigo²

RESUMO

O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia dos efeitos sedativos do alfa-2 agonista dexmedetomidina, pela administração na via de absorção mucosa nasal, utilizadas na medicação pré-anestésica, considerando a utilização de uma escala de sedação validada para avaliar os níveis de sedação obtidos. Verificando a efetividade de absorção desta via, torna possível a administração rotineira de fármacos pela via nasal, e a possibilidade da diminuição dos estímulos nociceptivos durante a aplicação, sendo de caráter menos invasivo, assim recomendada a sua utilização em gatos. Para esse estudo foram utilizados 12 felinos, todos submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, provenientes da rotina do Hospital Veterinário do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (HV-FAG).

PALAVRAS-CHAVE: via de administração, mucosa nasal, alfa-2 agonistas, felinos.

1. INTRODUÇÃO

A Medicina Veterinária vem avançando junto à crescente procura por animais de companhia e a preocupação com seu o bem-estar. Visto a demanda de serviços que prezam a qualidade e a segurança dos pacientes, se mostra a necessidade de especializações, como o da anestesiologia veterinária que é de suma importância na busca de técnicas anestésicas e fármacos seguros, assim como, conhecer melhor seus mecanismos de ações e as limitações do seu uso para cada paciente (MURRELL, 2005).

No dia a dia clínico e cirúrgico, a sedação frequentemente é utilizada como uma alternativa para imobilização, contenção química e realização de procedimentos, tais como utilizados na medicação pré-anestésica, contribuindo para uma anestesia balanceada (MURELL, 2007). Feitosa (2008), descreve que a contenção física de gatos é mais difícil do que a de cães, devido a sua agilidade, suas garras e dentes, por motivos assim, em que o médico veterinário precisa intervir com a contenção química. A contenção física de um felino pode desencadear um alto nível de estresse, por isso, combinações de fármacos sedativos podem ser usados para amenizar o estresse do paciente, e melhorar a manipulação dos mesmos (BIERMANN *et al.* 2012). A sedação de pacientes da espécie felina é incluída como uma importante peça de uma abordagem *cat friendly*, conforme a *American Association of Feline Practitioners e a International Society of Feline Medicine* (AAFP, 2011).

¹Graduando em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: ramalhais_22@hotmail.com

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

Massone (2003), descreve que durante medicação pré-anestésica a principal finalidade é de preparar o paciente para o sono artificial, nesse momento o uso de drogas promotoras de sedação é indispensável. A sedação tem por finalidade; causar depressão do sistema nervoso central, promover relaxamento muscular, ansiólise e proporcionar discreta analgesia. Descreve também, que por sua vez, qualquer procedimento anestésico deve ser individualizado conforme o estado do paciente ou espécie animal.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Historicamente, Stahle, (1982), relata que por volta dos anos 60, os agonistas dos receptores adrenérgicos alfa-2 foram sintetizados para atuarem como forma de descongestionante nasal, em estudos realizados foram observados que algumas gotas nas narinas de pacientes com resfriado, os fizeram adormecer por 24 horas. Scholz; Tonner, (2000), mostraram que o desenvolvimento dos receptores adrenérgicos do tipo alfa-2 é altamente seletivo e específico, despertando então na área da medicina humana o interesse pela sua funcionalidade anestésica. No entanto ao final dos anos 90, nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration (FDA)* autorizou o uso da dexmedetomidina para fins sedativos e, recentemente no Brasil, foram introduzidas em estudos, verificando a eficiência desse fármaco em animais de companhia como cães e gatos.

Na medicina humana o uso da dexmedetomidina por via intranasal é muito utilizada nas crianças, pois essa administração evita a dor comparada à administração intramuscular (JIA *et al.*, 2013), sendo também utilizada na medicina veterinária em espécies como gatos, considerada uma via de administração segura e eficaz (MARJANI *et al.*, 2015). Seguindo uma escala cronológica, pesquisas desenvolvidas com animais por Selmi *et al.* (2002), mostraram que experimentos relacionados aos fármacos alfa-2 adrenérgicos como; dexmedetomidina, xilazina ou romifidina em gatos, resultou no efeito sobressaído da dexmedetomidina, com seu aumento significativo da duração do efeito anestésico, e um período de recuperação rápida. Comparativos à xilazina e romifidina, a administração de dexmedetomidina apresentou maiores vantagens na espécie felina, comparado a canina.

Fantoni & Cortopassi, (2010) relatam pesquisas mostrando que na medicina veterinária, se tem várias drogas para as finalidades anestésicas, entre esses medicamentos são citados os agonistas alfa-2 adrenérgicos. Lumb & Jones (2014), identificam que essa classe medicamentosa é definida como a principal escolha de sedativos utilizados na rotina clínica, irão promover sedação, analgesia e relaxamento muscular. Ressaltando ainda que, todas as ações promovidas pela dexmedetomidina se

devem pelo enantiômero dextrogiro que fazem atuação na produção de sedação e grande analgesia em um pico de efetividade de 20 minutos, com sedação moderada em até 40 minutos.

As contenções químicas e/ou sedação dos animais de companhia podem ser administradas através de vias intramuscular ou intravenosa, porém irão proporcionar dor e um certo grau de estresse durante a aplicação dos fármacos (MARJANI *et al.* 2015). Descreve Mencialha *et al.*, (2019), que atualmente esta bem claro como reconhecer a dor nos pacientes, pois a avaliação do comportamento do animal tem relevância muito maior que alterações fisiológicas. Sendo assim, alterações comportamentais tais como; vocalização, agressividade, entre outros parâmetros visualizados, podem ser indicativos de dor, seja ela aguda, se citados no momento da aplicação por uso de agulhas, tanto como principal resposta os estímulos nociceptivos representativos da dor.

2.1 COMPARATIVO DE ESCOLHA NAS VIAS DE APLICAÇÃO

2.1.1 Administração Intramuscular

Sabe-se que a aplicação injetável por via intramuscular pode afetar a concentração plasmática e a biodisponibilidade do fármaco pois existem diferenças entre o fluxo sanguíneo, e deposição do medicamento no tecido adiposo, através de um mecanismo tricompartmental (FANTONI & CORTOPASSI, 2010). Além disso, como citado breve anteriormente, os estímulos nociceptivos relacionados a dor são descritos em diversos fatores, um deles pode ser resultado da aplicação de injeções ao músculo; discorre Massone *et al.* (2005) “A nocicepção é a tradução, condução e o processamento central dos sinais recebidos geralmente por estimulação dos nociceptores. Este é um processo que quando ocorre, resulta na percepção consciente da dor. Os estímulos captados pelos nociceptores são conduzidos por fibras aferentes, interneurônios e medula espinhal, chegando ao hipotálamo, córtex cerebral e sistema límbico, onde a dor é reconhecida, em termos de localização, natureza e intensidade”.

Mencialha *et al.*, (2019), mostra que estes receptores nociceptivos ficam localizados na pele, músculo, articulações ou vísceras. Além de mostrar que trabalhos dirigidos a respeito da dor nos felinos, são identificados como falta de cuidados ou falta de tratamentos de perioperatórios.

2.1.2 Administração Intravenosa

Por sua vez, quando essa via é de escolha; JALONEN *et al.*, (1995), esclarece que altas doses de dexmedetomidina intravenosa podem causar hipotensão severa, (BRETAS, 2014), bloqueios cardíacos, (RANKIN, 2015) vasoconstrição e bradicardia. Mas Cardoso, (2009), discorre que quaisquer intercorrências de uso podem ser revertidos com antagonistas dos fármacos que se ligam aos receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos que são a tolazolina, a ioimbina e o atipamezole. São fatores como esses que Marjani *et al.* (2015), sugere a aplicação de fármacos pela via intranasal, que é de fácil manipulação e, atraumática.

2.1.3 Administração Intranasal

Getty *et al.* (2001), discorre que a mucosa nasal é altamente vascularizada, sua irrigação se dá pelas artérias; esfenopalatina, artéria palatina maior, artéria etmoidal, artérias nasais dorsal e lateral e artéria labial maxilar. O sistema linfático dessa mucosa se define pela drenagem dos linfonodos retrofaríngeos e mandibulares. Os nervos são originados do nervo olfatório e por ramos do nervo trigêmeo.

Buonsenso *et al.*, (2014), nos mostra que os principais grupos de medicamentos utilizados para administração na via transmucosa nasal, são os benzodiazepínicos, agonistas alfa-2 adrenérgicos, e os opióides. Ao fato dessa mucosa ser ricamente vascularizada e o tecido olfativo ter um contato direto com o sistema nervoso central, a administração de anestésicos por via intranasal permite que os mesmos possam ser transportados rapidamente para a corrente sanguínea e consequentemente chegar ao cérebro, evitando a primeira passagem do fármaco através do fígado, resultando na elevada biodisponibilidade do medicamento (SURENDAR *et al.*, 2014). Apesar das vantagens apresentadas pela via nasal, ela possui algumas limitações, como a rápida eliminação por meio do mecanismo de depuração mucociliar, como forma de proteção de resíduos inalados (MARTTIN *et al.*, 1998).

Outras afecções vistas por meio da escolha de aplicação farmacologia nos felinos, é o sarcoma de aplicação vacinal, que desde década dos anos 90, veterinários e patologistas: Goldschmidt *et al.*, (1992), identificaram na Universidade da Pensilvânia em que a aplicação de vacinas levaram ao desenvolvimento de reações associadas ao surgimento de sarcomas localizados em tecidos moles. Mais tarde, Kass *et al.*, (2003), confirma que a injeção vacinal e o surgimento de sarcomas no local de aplicação conferiam a esta neoplasia. Porém, é válido demonstrar que o termo; sarcoma de vacinação, deixou de ser apropriado, pois o surgimento dessas massas, passou a ser associado também

ao uso de outras medicações injetáveis e não somente as vacinas, como por exemplos antibióticos, anti-inflamatórios, entre outros. (MUNDAY *et al.* 2011, MARTANO *et al.* 2012).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi submetido à análise e julgamento da Comissão de Ética no uso de animais do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, no dia 06/09/2019 e aprovado no dia 16/09/2019 sob o protocolo nº 1933. Foram utilizados 12 gatos (*Felis catus*) hígidos, sendo 6 machos e 6 fêmeas, sem raça definida, com idade mínima de 5 meses e peso médio de 3,5kg. Os pacientes foram submetidos a procedimentos eletivos, como orquiectomia ou ovariectomia, provenientes da rotina do Hospital Veterinário do Centro Universitário Assis Gurgacz (HV-FAG). Todos os animais passaram por uma avaliação prévia realizada por um médico veterinário, foram submetidos a exames complementares, como hemograma completo e exames bioquímicos séricos de função hepática e renal.

Nos respectivos dias de procedimento, os pacientes ficavam acondicionados em gaiolas individuais na sala de pré-operatório, onde são destinadas para todo procedimento de medicação pré-anestésica (MPA), e preparo do paciente, como acesso venoso, aporte de fluido terapia, e indução anestésica geral antes de ser encaminhado ao centro cirúrgico. Para realizar a avaliação desses animais, serviam como instrumento; estetoscópio, termômetro, aporte de O₂, e fichas individuais de cada paciente contendo nome, peso, raça, sexo e o número de identificação, além da escala de Grint *et al.* (2010) usada como material de avaliação do score de sedação. Para avaliar o paciente, o responsável da pesquisa foi o único a verificar os parâmetros, e descrever as notas obtidas de cada score de sedação, sendo assim, sem interferência de terceiros podendo haver controvérsias sobre os dados obtidos, comparados a visão crítica de cada pessoa individualmente, além da contenção física desses pacientes, sendo sempre realizado pelo mesmo auxiliar.

A primeira avaliação do nível de sedação era realizada no tempo zero (T0), e, em seguida era feita a administração de dexmedetomidina 20 mcg/kg puxados uma seringa de 1 ml, a média de administração de fármaco foi de $\pm 0,14$ ml/kg, tendo alterações de acordo com seu peso corporal. Para a administração, eram usados cateter de número 22, sem mandril, parte perfuro cortante, o qual era acoplado cateter-seringa, seguido da aplicação pela via da mucosa nasal. Após a administração dos fármacos, a equipe se deslocava para outra sala, deixando o paciente no local calmo e escuro, a fim de reduzir ao máximo estímulos que pudessem interferir na avaliação. Após cronometrados 20

minutos (T20) a avaliação do nível de sedação era repetida e os scores eram atribuídos, anotados e avaliados.

Quaisquer alterações comportamentais visualizadas durante o manuseio dos pacientes eram descritas juntos as fichas individuais, podendo ser comum em casos em que se retira o felino do seu ambiente doméstico, e o atribui a novos locais, com grupo de pessoas diferentes ao seu meio e manipulação exacerbada desses pacientes, podendo gerar um certo grau de desconforto, sendo essa espécie domesticada, porém de caráter mais irascível e hábitos solitários. Alterações visualizadas como; alguns pacientes que tentaram morder a seringa durante o momento da aplicação numero:4/12 animais, ou aqueles que espirraram, e consequentemente expulsaram parte do medicamento administrado numero:2/12 animais.

Os dados atingidos foram descritos através da escala de Grint *et al.*, (2010), (Figura 1) e realizados testes de Wilcoxon para definição estatística do trabalho.

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

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

Fonte: Grint *et al* (2010).

Os escores alcançados neste trabalho foram mensurados através escala de sedação de Grint *et al.* (2010), já validada cientificamente para a avaliação do grau de sedação em cães, com os escores mensurados pela escala numérica descritiva, a qual vem sendo utilizada em diversas pesquisas realizadas com outras espécies, por vários pesquisadores, afim de proporcionar novas técnicas e conhecimentos científicos para melhorar a qualidade dos procedimentos anestésicos, elevando o nível da anestesia balanceada para o uso nos animais de companhia.

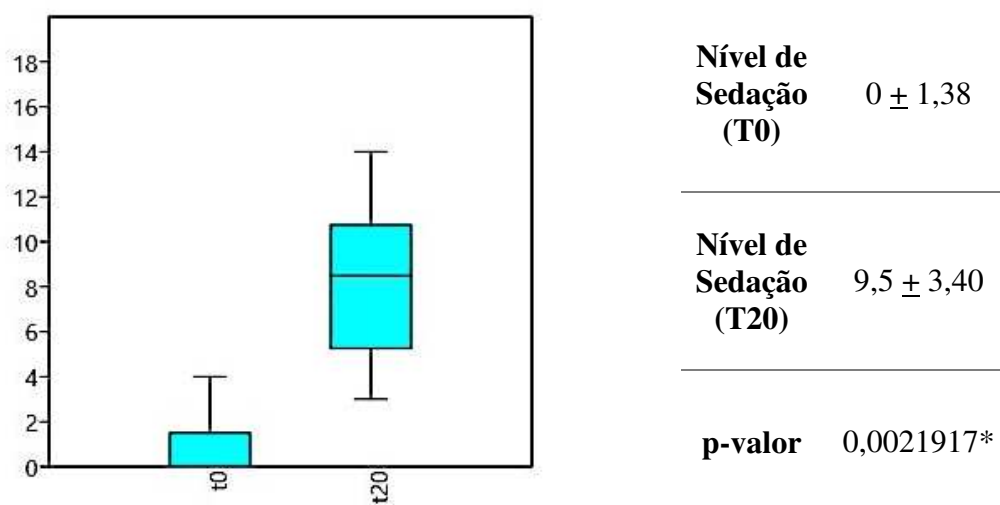
4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os dados obtidos foram tabulados e realizados testes de Shapiro-Wilk para verificar normalidade, com 95% de confiabilidade nos dados. O mesmo se apresentou fora dos dados que seguem a normalidade, com isso realizou-se o teste de Wilcoxon para verificar as diferenças entre os dados.

Com o teste de Wilcoxon, verificou-se em que o p-valor foi $<0,05$ (Tabela1), sendo H_0 rejeito, identificando que dados não são normais e/ou iguais, são dependentes, e de níveis experimentais, com grupo de tempo um e dois, concluindo que as populações não são idênticas, portanto há diferença significativa entre o nível de sedação de T0 (tempo zero) e o nível de sedação T20 (tempo vinte).

As análises foram realizadas utilizando o software R versão 3.25 (*PAST PAleontological STatistics Version*, 2019). – Nível de significância de 5%.

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



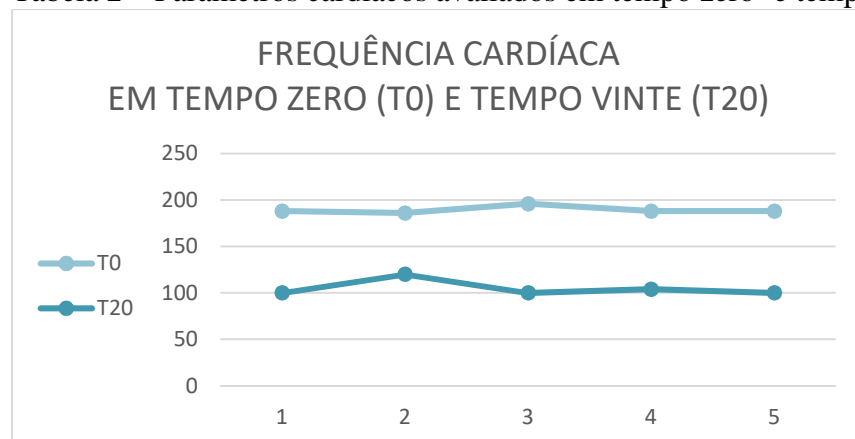
* : significativo com 5% de confiabilidade

O nível de sedação no T20 mostrou-se maior quando comparado ao nível de sedação no T0, comprovando que houve absorção dos fármacos pela via de administração nasal, sendo classificada como sedação moderada, fato que corrobora com (SANTANGELO *et al.*, 2015); que utilizaram a via intra nasal para administração de sedativos, demonstrando a eficácia desta via, e a segurança que ela oferece para os pacientes.

Segundo Lumb & Jones (2014), parâmetros físicos avaliados nos animais após aplicação da dexmedetomidina, podem apresentar alterações relevantes. No sistema cardiovascular, demonstra-se uma frequência diminuída (Tabela 2), podendo chegar a uma redução de 60-66% de seus batimentos, levando a quadros de bradicardia. Entretanto é sabido que esse fármaco possui reversor, sendo assim, em que quaisquer alterações sejam de fácil intervenção, considerando esse fármaco confiável e seguro na abordagem clínica e cirúrgica. Embora a segurança desse fármaco, Bretas (2014), também mostra que se deve ter cautela na escolha clínica, quando se relaciona a pacientes portadores de; doenças cardíacas, respiratórias, hepáticas ou renais.

As tabelas a seguir, demonstram os parâmetros físicos avaliados durante tempo zero, sem aplicação do fármaco, e em tempo vinte, após aplicação do fármaco.

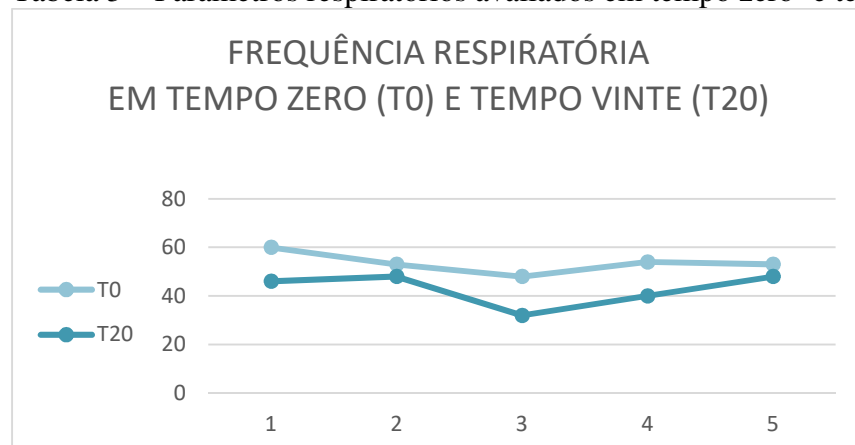
Tabela 2 – Parâmetros cardíacos avaliados em tempo zero' e tempo vinte'.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019).

Ainda em Lumb & Jones (2014), muito semelhante as alterações cardíacas, também acontece junto a resistência pulmonar, a qual é diminuída levando a pequenos quadros de bradipneia (Tabela 3).

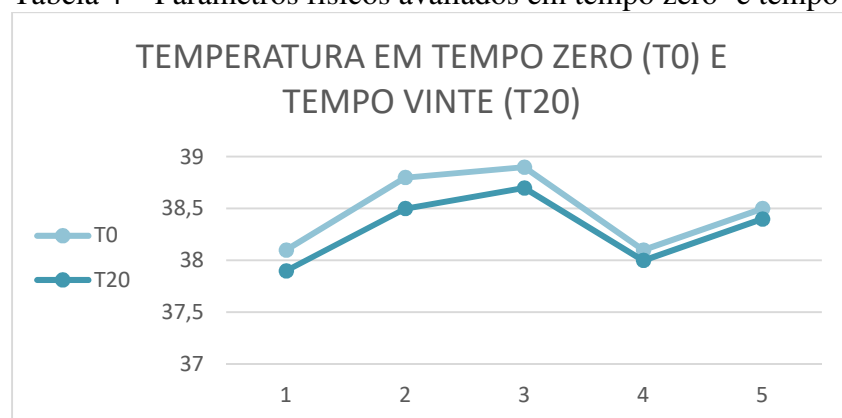
Tabela 3 – Parâmetros respiratórios avaliados em tempo zero' e tempo vinte'.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019).

A hipotermia pode ser observada com frequência durante o ato anestésico, sendo resultado da combinação da diminuição dos mecanismos termorreguladores associados a exposição de ambientes gelados (Tabela 4). A ação da dexmedetomidina em locais que tenham baixa temperatura podem levar a hipotermia, isto ocorre pela diminuição do limiar de vasoconstricção e tremores, em resposta à diminuição da temperatura corporal. (SESSLER, 2005). Dentre esses fatores, durante o momento de coleta de dados os animais acondicionados eram mantidos em temperatura ambiente, tentando minimizar ao máximo fatores ambientais que pudessem interferir nas análises.

Tabela 4 – Parâmetros físicos avaliados em tempo zero' e tempo vinte'.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste estudo permitiu avaliar a utilização da dexmedetomidina, pela via transmucosa nasal que se demonstrou eficiente, atraumática e seguido da diminuição do estresse e dor gerado nesses pacientes, se comparado a outras vias de aplicação como citados pela literatura. O

nível de sedação obtido por essa via de administração foi satisfatório, permitindo assim manipular os pacientes e realizar o acesso venoso, realizar tricotomia, e quaisquer outros processos durante o preparo do animal para a cirurgia.

Os efeitos cardiopulmonares foram avaliados e citados anteriormente, e como esperado a partir da administração da classe agonista alfa-2, é esperado que haja bradicardia acentuada e hipotensão, junto com seu padrão respiratório reduzido, embora seus efeitos tenham sido diminuídos pela suplementação de oxigênio.

Por fim, seria interessante ampliar o estudo, aumentando o número total de indivíduos e criando dois grupos de comparação sendo em um deles administrado os fármacos pela via intranasal e no outro intramuscular ou endovenosa, a fim de fazer uma comparação direta entre os grupos avaliando a sedação atribuídos em ambos.

REFERÊNCIAS

AAFP; ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 2011.

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

BRETAS, F. A. V. **Guia Terapêutico Veterinário**. 3 edição. Minas Gerais, 2014.

BUONSENSO, D.; BARONE, G.; VALENTINI, P.; PIERRI, F.; RICCARDI, R.; CHIARETTI, A. Utility of intranasal Ketamine and Midazolam to perform gastric aspirates in children: A double-blind, placebo controlled, randomized study. **BMC Pediatrics**. v. 14, n. 67, 2014.

CARDOSO, C. S. Estudo comparativo do uso de medetomidina e xilazina em gatos e sua reversão com atipamezole. São Paulo, 2009, 67p. **Dissertação (Mestrado em Ciência Animal)** Universidade do Oeste Paulista, São Paulo, 2009.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca. p. 222-225, 2010. 620p. 2010.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: A arte do Diagnóstico**. 2.ed. São Paulo: Roca. 735p, 2008.

GETTY R.; GROSSMAN, S. **Anatomia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFR, F.S. **Skin tumors of the dog and cat**. Oxford: Pergamon, 316p, 1992.

GRINT, N.J.; BURFORD, J.; DUGDALE, A.H. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, 2010.

JALONEN, J.; HALKOLA, L.; KUTTLA K.; PERTTILA, J.; RAJALIN, A.; SAVUNEN, T.; SCHEMIN, M.; VALTONEN, M. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 9, n. 5, p. 519-524, 1995.

JIA, J.E.; CHEN, J.Y.; HU, X.; LI, W.X.A. Randomised study of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine for premedication in children. **Anaesthesia**. v.68, n.9, p.944, 2013.

KASS, P.H.; SPANGLER W.L.; HENDRICK M.J. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. **Journal of American Veterinarian Medical Association**, 2003.

LUMB & JONES. **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. Editores Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. São Paulo: Rocca. 4.ed., p. 238-257, 1192p, 2014.

MARJANI, M.; AKBARINEJAD, V.; BAGHEI, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2015.

MARTANO, M., et al. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 10, p. 751- 754, 2012.

MARTIN, E.; SCHIPPER, N. G. M.; VERHOEF, J. C.; MERKUS, F. W. H. M. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. **Adv. Drug Del. Rev.**, v. 29, p. 13–38, 1998.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MASSONE, F.; ROSA, A. L. Avaliação algimétrica por estímulo nociceptivo térmico e pressórico em cães pré-tratados com levomepromazina, midazolam e quetamina associados ou não ao butorfanol ou buprenorfina. **Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 20 (1) 2005 – 39**. UNESP. Botucatu, São Paulo, 2005.

MENCALHA. R. **Abordagem Clínica da Dor Crônica em Cães e Gatos**. Curitiba: MedVep, 2019.

MUNDAY, J, S., et al. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 13, n. 12, p. 988-991, 2011.

MURRELL, J. C. Premedication and sedation. In: SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia**. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, p. 120-132, 2007.

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.

RANKIN, D. C. Sedatives and Tranquilizers. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Ames, Iowa: Blackwell Pub., p. 196-206, 2015.

REAGAN, K. L., HAWLEY, J. R. & LAPPIN, M. R. (2014) Concurrent administration of an intranasal vaccine containing feline herpesvirus-1 (FHV-1) with a parenteral vaccine containing FHV-1 is superior to parenteral vaccination alone in an acute FHV1 challenge model. **Veterinary Journal** 201, 202-206.

SANTANGELO, B.; MICIELI, F.; MOZZILLO, T.; REYNAUD, F.; MARINO, F.; AULETTA, L.; VESCE, G. ^[L]_[SEP]Transnasal administration of a combination of dexmedetomidine, midazolam and butorphanol produces deep sedation in New Zealand White rabbits. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 2015

SCHOLZ, J.; TONNER, P. H. Alpha 2 adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. **Current Opinion in Anaesthesiology**, London, v.13, n.4, p.437-442, 2000.

SELMI, A. L.; SILVA, C. E. V.; MENDES, G. M.; SELMI, G. R. B.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. P.; MCMANUS, C. Dexmedetomidina, romifidina ou xilazina em associação à quetamina em gatos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.9, n.1, p. 304-306, 2002.

STAHL, H. Clonidine. In: BINDRA, J. S.; LEDNICER, D. **Chronicles of drug discovery**. New York: Wiley, v.1, p.87-111, 1982.

SESSLER, DI. Temperature monitoring. In: Miller RD, editor. **Anesthesia**. 6^a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.

SURENDAR, M. N.; PANDEY, R. K.; SAKSENA, A. K.; KUMAR, R.; CHANDRA, G. A Comparative evaluation of Intranasal Dexmedetomidine, Midazolam and Ketamine for their sedative and analgesic properties: A Triple Blind Randomized Study. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 38, n. 3, p. 255-261, 2014.