

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**  
**(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**TESE**

**DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA À NALBUFINA, BUTORFANOL  
OU METADONA: COMPARAÇÃO DA SEDAÇÃO, INFLUÊNCIA  
SOBRE A DOSE DE INDUÇÃO ANESTÉSICA DO PROPOFOL E NA  
REAÇÃO À CATETERIZAÇÃO VENOSA COM OU SEM O USO DO  
CREME EMLA EM GATOS**

**RENATO LEÃO SÁ DE OLIVEIRA**

**2019**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA À NALBUFINA, BUTORFANOL  
OU METADONA: COMPARAÇÃO DA SEDAÇÃO, INFLUÊNCIA  
SOBRE A DOSE DE INDUÇÃO ANESTÉSICA DO PROPOFOL E NA  
REAÇÃO A CATETERIZAÇÃO VENOSA COM OU SEM O USO DO  
CREME EMLA EM GATOS**

**RENATO LEÃO SÁ DE OLIVEIRA**

*Sob a orientação da Professora*  
**Heloisa Justen Moreira de Souza**

*e Co-orientação do Professor*  
**João Henrique Neves Soares**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Medicina Veterinária, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ  
Julho de 2019

O48d

Oliveira, Renato Leão Sá de, 1984-

Dexmedetomidina associada a nalbufina, butorfanol ou metadona: comparação da sedação, influência sobre a dose de indução anestésica do propofol e na reação a cateterização venosa com ou sem o uso do creme EMLA em gatos / Renato Leão Sá de Oliveira. - Seropédica, 2019.

59 f.: il.

Orientadora: Heloisa Justen Moreira de Souza.

Coorientador: João Henrique Neves Soares.

Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas, 2019.

1. nalbufina. 2. butorfanol. 3. metadona. 4. dexmedetomidina. 5. gatos. I. Souza, Heloisa Justen Moreira de, 1963-, orient. II. Soares, João Henrique Neves, 1974-, coorient. III Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas. IV. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**RENATO LEÃO SÁ DE OLIVEIRA**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

TESE APROVADA EM 30/07/2019

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Heloisa Justen Moreira de Souza - UFRRJ  
Orientadora

---

Prof. Dr. Bruno Guimarães Marinho - UFRRJ

---

Prof. Dr. Julio Israel Fernandes – UFRRJ

---

Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos – UNESP Araçatuba

---

Prof. Dr. Fábio Otero Ascoli - UFF

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese à minha família.

Em especial à minha mãe, Leila, e ao meu pai, Eduardo. Estes sempre me deram, incondicionalmente, todas condições e o suporte necessário para que pudesse chegar até aqui.

À minha namorada, Mayara. Seu amor, carinho, suporte, compreensão e paciência foram fundamentais, especialmente durante o período sanduíche. Você é meu maior incentivo nesta jornada, decerto ainda com momentos difíceis, mas indubitavelmente ainda repleta de momentos de pura felicidade a nos aguardar.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Heloisa, por todos os ensinamentos, muito além da Medicina Veterinária, desde muito antes deste doutorado. Obrigado por tudo!

Ao meu orientador, João Henrique, obrigado pelo acolhimento e pelo suporte nos momentos de dificuldade e até de certo desespero. Muito obrigado pelas oportunidades e pela orientação, paciência e dedicação!

Ao meu saudoso orientador, Aguinaldo, obrigado por me apresentar a Anestesiologia Veterinária, me passando os basilares conhecimentos e mostrando o quão apaixonante esta especialidade é. Obrigado por tudo!

À minha grande amiga Clarissa, obrigado pela parceria ao longo de todos esses anos, desde a residência. Essa parceria foi fundamental para chegarmos até aqui!

Ao professor Ricardo Siqueira, obrigado por todos os valiosos ensinamentos!

A todos do Setor de Medicina Felina do Hospital Veterinário da UFRRJ, obrigado pela dedicação, compreensão, auxílio... Muito obrigado!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pelo apoio financeiro que viabilizou a realização deste doutorado. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

OLIVEIRA, Renato Leão Sá de. **Dexmedetomidina associada a nalbufina, butorfanol ou metadona: comparação da sedação, influência sobre a dose de indução anestésica do propofol e na reação a cateterização venosa com ou sem o uso do creme EMLA em gatos.** 2019. 59f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

O presente trabalho foi desenvolvido no setor de medicina felina do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Foram utilizadas 42 gatas destinadas à castração eletiva e todas foram enquadradas pela classificação de risco da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como ASA I ou II para serem incluídas no estudo. Os objetivos foram, primariamente, avaliar a sedação e o efeito sobre a dose de indução de propofol de três protocolos de medicação pré-anestésica com dexmedetomidina ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada à nalbufina (DN;  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), butorfanol (DB;  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou metadona (DM;  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Secundariamente, os animais tratados com dexmedetomidina associada à nalbufina ou metadona foram avaliados quanto à eficácia da aplicação do creme de lidocaína-prilocaina (creme EMLA) por 20 minutos a fim de reduzir sua reação à cateterização venosa, sendo metade dos animais de cada grupo tratada com o creme e a outra metade controle negativo. Os animais foram aleatoriamente alocados nos diferentes tratamentos e, após aclimação, os receberam por aplicação intramuscular na musculatura epaxial lombar. Foi registrado o escore de sedação nos tempos 10, 20 e 30 minutos após a aplicação dos tratamentos. Nos grupos DN e DM os animais receberam a aplicação do creme EMLA 10 minutos após a aplicação da medicação pré-anestésica. Ao fim da avaliação da sedação 30 minutos após a aplicação dos tratamentos, os animais eram submetidos à cateterização venosa na veia cefálica esquerda, com avaliação da reação destes ao procedimento nos grupos DN e DM, realizada a indução anestésica com propofol ( $5 \text{ mg.kg.min}^{-1}$ ) e registrada a quantidade necessária para a indução anestésica. Os escores de sedação não foram diferentes entre os grupos, sendo observado um incremento da sedação ao longo do tempo nos três grupos, com sedação intensa em todos os grupos no tempo 30 minutos após a administração dos protocolos. Da mesma maneira, o tempo para os animais virem a decúbito lateral não diferiu entre os grupos. As doses de propofol para indução não diferiram entre os grupos. O principal efeito adverso observado foi êmese, presente em 0/14 gatos em DN, 2/14 em DB e 2/14 em DM. Para a reação à cateterização venosa foi possível observar redução significativa nos grupos tratados com creme EMLA em comparação aos animais controle. A ação sinérgica ou ao menos aditiva entre agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos e opioides deve ser considerada como um dos principais fatores que levaram aos níveis intensos de sedação e curto tempo de latência dos protocolos. Concluímos que a sedação com nalbufina, metadona ou butorfanol, associados à dexmedetomidina, nas presentes doses, produz sedação intensa, com curto tempo de latência, baixa incidência de êmese e pode reduzir o requerimento de propofol para indução anestésica em gatos. Adicionalmente, a combinação de nalbufina ou metadona com dexmedetomidina, nas presentes doses, quando associadas ao creme EMLA, podem abolir as respostas dos animais à cateterização venosa.

**Palavras chave** nalbufina, metadona, butorfanol, dexmedetomidina, sedação, gatos

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Renato Leão Sá de. **Dexmedetomidine associated to nalbuphine, butorphanol or methadone: comparison of sedation, influence on propofol dose for anesthetic induction and the reaction to venous catheterization with or without EMLA cream.** 2019. 59f. Thesis (Doctor of Science in Veterinary Medicine) Instituto de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

The present study was developed at the feline medicine service of the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Veterinary teaching hospital. Forty-two female cats recruited for spaying were enrolled in the study. All animals were classified by the American Society of Anesthesiologists (ASA) risk classification as ASA I or II to be included in the study. The main goal of the study was to evaluate the sedation and the effects over the propofol dose needed to induce anesthesia in cats premedicated with dexmedetomidine ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associated with nalbuphine (DN;  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), butorphanol (DB;  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) or methadone (DM;  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). The secondary goal was to evaluate the efficacy of lidocaine-prilocaine cream (EMLA cream) in reducing the response to venous catheterization in cats of groups DN and DM by applying the cream for 20 minutes in 6 cats in each group and not applying in other 6 cats to create a negative control. Cats were randomly allocated in of the three premedication groups and after acclimation received in the quadriceps muscles one of the protocols. Sedation scores were recorded 10, 20 and 30 minutes after premedication. Six cats in each of DN and DM groups had applied on the antebrachium EMLA cream 10 minutes after premedication. After sedation scores 30 minutes after premedication cats had a catheter placed on the left cephalic vein and the animals enrolled to score reaction to catheter placement had it done. Anesthetic induction with propofol ( $5 \text{ mg.kg.min}^{-1}$ ) was then performed and the amount of propofol needed to induce anesthesia recorded. Sedation scores did not differ among groups but an increment in sedation was observed along time in all three groups with intense sedation 30 minutes after premedication. In the same fashion the time for lateral recumbency did not differ among groups. Propofol dose to induce anesthesia also did not differ among premedication groups. The main side effect was emesis, present in 0/14 cats on DN, 2/14 cats in DB and 2/14 cats in DM. The reaction to catheter placement was lower in treated cats when compared to control cats. The synergistic or at least additive action between  $\alpha$ -2 adrenoceptor agonists and opioids must be considered as one of the main factors leading to the high levels of sedation with short onset. We conclude that sedation with nalbuphine, butorphanol or methadone, associated with dexmedetomidine, at the present doses, produce intense sedation with shot onset, low incidence of emesis and may reduce the amount of propofol needed to induce anesthesia. Additionally, the combination of nalbuphine or methadone with dexmedetomidine, at the present doses, when associated with EMLA cream may abolish the reaction to intravenous catheter placement in cats.

**Keywords** nalbuphine, methadone, butorphanol, dexmedetomidine, sedation, cats



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** Escala numérica descritiva para avaliação de sedação em gatos. 9

**Tabela 2** Mediana e variação de escores de sedação utilizando uma escala numérica descritiva em gatos medicados com dexmedetomidina ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada a nalbufina ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DN), butorfanol ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DB) ou metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DM) 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a aplicação do protocolo. 11

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** Escala analógica visual (EAV) composta por uma linha de 100 mm na qual a extrema esquerda (0 mm) representa ausência total de sedação e a extrema direita (100 mm) a maior sedação possível 10

**Figura 2** Mediana e intervalo interquartil dos escores de sedação por uma escala analógica visual (EAV) em gatos medicados com dexmedetomidina ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada a nalbufina ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DN), butorfanol ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DB) ou metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DM) 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a aplicação do protocolo. EAV: 0 como ausência de sedação e 100 como a maior sedação possível. \* Significativamente diferente de T10 dentro do mesmo grupo 12

**Figura 3** Escores individuais, mediana e intervalo interquartil para reação à implantação de cateter venoso em 24 gatos após sedação com dexmedetomidina ( $0.01 \text{ mg kg}^{-1}$ ) e metadona ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) ou nalbufina ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) 20 minutos após aplicação tópica do creme de lidocaína e prilocaína (tratados) ou não aplicação do creme (controle). Seis gatos compõem cada grupo. Escore de reação: 0, nenhuma reação; 3, significava tentativas reiteradas de escapar, comportamento agressivo, vocalização e necessidade de máxima contenção. \* Diferença significativa entre gatos tratados e controle dentro do mesmo protocolo de sedação ( $p < 0,05$ ) 28

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

$\mu$  – Receptor opioide mu

$\kappa$  – Receptor opioide kappa

$\delta$  – Receptor opoide delta

ASA – *American Society of Anesthesiologists*

CEUA – Comissão de ética no uso de animais

CO<sub>2</sub> – Dióxido de carbono

EAV – Escala analógica visual

EMLA – Mistura eutética de anestésicos locais

END – Escala numérica descritiva

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

NMDA – N-metil D-aspartato

PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

pH – Potencial hidrogeniônico

RVS – Resistência vascular sistêmica

SNC – Sistema nervoso central

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2. CAPÍTULO I</b>	3
<b>2.1. INTRODUÇÃO</b>	4
<b>2.2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	5
2.2.1. Opioides	5
2.2.1.1. Nalbufina	6
2.2.1.2. Butorfanol	6
2.2.1.3. Metadona	7
2.2.2. Agonistas $\alpha$ -2 adrenérgicos	7
2.2.2.1. Dexmedetomidina	8
<b>2.3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	9
<b>2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	11
2.4.1. Resultados	11
2.4.2. Discussão	13
<b>2.5. CONCLUSÕES</b>	15
<b>2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	16
<b>3. CAPÍTULO II</b>	21
<b>3.1. INTRODUÇÃO</b>	22
<b>3.2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	23
3.2.1. Anestésicos locais	23
3.2.1.1. Creme de lidocaína-prilocaina (Creme EMLA®)	23
<b>3.3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	25
<b>3.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	27
3.4.1. Resultados	27
3.4.2. Discussão	29
<b>3.5. CONCLUSÕES</b>	31
<b>3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	32
<b>4. CONCLUSÕES GERAIS</b>	34
<b>5. ANEXO A</b>	35
<b>6. ANEXO B</b>	36
<b>7. ANEXO C</b>	40
<b>8. ANEXO D</b>	41
<b>9. ANEXO E</b>	42

<b>10. ANEXO F</b>	43
<b>11. ANEXO G</b>	44
<b>12. ANEXO H</b>	45
<b>13. ANEXO I</b>	46
<b>14. ANEXO J</b>	47
<b>15. ANEXO K</b>	48

## 1. INTRODUÇÃO

Opioides exercem sua atividade se ligando a receptores opioides dos tipos  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) ou  $\delta$  ( $\delta$ ). Nalbufina e butorfanol são agonistas  $\kappa$  e  $\delta$ , com grande afinidade aos receptores  $\kappa$ , e são antagonistas de receptores  $\mu$ , sendo assim classificados como opioides agonistas-antagonistas. A metadona é um agonista total, com grande afinidade pelo receptor  $\mu$  e baixa afinidade pelos receptores  $\kappa$  e  $\delta$ . Estes opioides, quando adicionados a protocolos de medicação pré-anestésica, produzem sedação moderada a intensa em cães e gatos. As propriedades analgésicas da nalbufina foram questionadas por um estudo no final da década de 1980 e após isto poucas informações foram produzidas sobre este fármaco em gatos (SAWYER; RECH, 1987). Estudos recentes avaliaram o uso de nalbufina em cães relacionando-a a sedação moderada a intensa quando associada a outros fármacos. Por outro lado, o butorfanol foi amplamente utilizado em gatos e se provou eficaz em promover sedação, reduzindo a incidência de êmese e facilitando a venopunção. Já a metadona tem sido utilizada para promover sedação e analgesia em gatos, causando nestes euforia, observada nos comportamentos de ronronar, movimentos como de massagear pano e se esfregar.

A dexmedetomidina, assim como outros agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, é amplamente utilizada na medicina felina devido a sua ação sedativa dose dependente e capacidade de reduzir o requerimento de outros anestésicos. O uso de dexmedetomidina isoladamente ou associada com analgésicos produz sedação intensa e é considerada segura para realização de procedimentos pouco invasivos. O propofol é o anestésico injetável mais empregado ultimamente e é utilizado com segurança para indução anestésica em gatos e para infusões de curta duração, apesar da comprovada deficiência dos gatos no metabolismo hepático deste fármaco.

A implantação de cateteres venosos periféricos é um procedimento de rotina e comumente doloroso, ao menos em humanos. A aplicação tópica do creme de lidocaína-prilocaina tem sido usada há décadas para minimizar esta resposta nociceptiva à venopunção não apenas em humanos, mas também em cães e gatos. O comportamento dos gatos em resposta à cateterização venosa varia desde uma discreta tentativa de retrain o membro até marcadas tentativas de escapar, com episódios de agressividade. Qualquer protocolo de sedação ou analgesia que possa reduzir a reação dos gatos a cateterização é desejável, minimizando a contenção física, aumentando o bem-estar animal e possivelmente reduzindo o tempo gasto na preparação de animais para procedimentos cirúrgicos.

Ainda que a forma catiônica dos anestésicos locais exerça o bloqueio da transmissão nos nervos periféricos, é a forma não ionizada que penetra e se difunde nos tecidos. A mistura eutética de lidocaína e prolocaína, adicionada a um emulsificante, gera um creme com alta concentração dos fármacos na sua forma não ionizada na emulsão com baixa dose total de anestésicos locais, permitindo a estes penetrar na pele e prover anestesia com baixo risco de intoxicação. Um estudo em gatos demonstrou que a absorção sistêmica de lidocaína e prilocaina após a aplicação tópica do creme foi muito baixa, com concentrações plasmáticas indetectáveis. Além disso, neste mesmo estudo, a incidência de metahemoglobinemia, um efeito adverso relatado em humanos quando o creme é aplicado em extensas superfícies de pele ou por períodos prolongados, não diferiu dos animais controle.

O fabricante recomenda a aplicação do creme por 60 minutos antes do estímulo doloroso, um tempo longo demais para aplicação na prática clínica. Entretanto estudos em crianças já demonstraram latência menor e apresentaram eficácia desejada.

Os objetivos destes estudos foram de avaliar a sedação nos protocolos utilizando a nalbufina associada à dexmedetomidina, assim como seu efeito sobre a dose de propofol para indução anestésica e seus possíveis efeitos adversos. Adicionalmente foi avaliada a resposta

frente a cateterização venosa dos animais tratados ou não com creme de lidocaína-prilocáína por 20 minutos.

## 2. CAPÍTULO I

**Comparação dos escores de sedação e dose de indução de propofol em gatos tratados com dexmedetomidina associada a nalbufina, butorfanol ou metadona.**



## 2.1. INTRODUÇÃO

Os opioides exercem sua atividade através da ligação a receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) ou  $\delta$  ( $\delta$ ). Tanto nalbufina quanto butorfanol são agonistas dos receptores  $\kappa$  e  $\delta$ , com grande afinidade para o receptor  $\kappa$ , e antagonista do receptor  $\mu$  (opioide agonista-antagonista), enquanto a metadona é um agonista total, com grande afinidade pelo receptor  $\mu$  e baixa afinidade para os receptores  $\kappa$  e  $\delta$ . Estes opioides, quando em protocolos de neuroleptoanalgesia, produzem sedação leve a intensa em cães e gatos. As propriedades analgésicas da nalbufina foram questionadas no fim dos anos de 1980 e desde então poucos estudos foram desenvolvidos sobre o fármaco. Recentemente a nalbufina voltou ao foco e os estudos produzidos em cães relacionam seu uso a sedação leve a intensa em protocolos de neuroleptoanalgesia e analgesia frente a estímulos somáticos. Por outro lado, o mesmo estudo que de certa forma limitou o desenvolvimento da nalbufina estimulou os estudos sobre o butorfanol. Estes estudos então demonstraram a eficácia do butorfanol em promover sedação, reduzir a incidência de vômito e facilitar a venopunção. A metadona, como a maioria dos opioides agonistas totais, tem sido relacionada a sedação e analgesia em gatos, desenvolvendo comportamentos de euforia como ronronar, se esfregar e movimentos de massagear.

A dexmedetomidina, assim como outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos é amplamente utilizada na medicina felina graças a seu efeito sedativo dose dependente e capacidade de reduzir o consumo de anestésicos gerais. O uso da dexmedetomidina isoladamente ou associada a outras medicações em protocolos de neuroleptoanalgesia produz sedação moderada a intensa e se apresenta segura para realização de procedimentos menos invasivos.

O propofol, um agente indutor da classe dos alquilfenóis, é amplamente utilizado como agente indutor na medicina veterinária inclusive na medicina felina. Ele se mostrou seguro para uso em gatos apesar do potencial de intoxicação na espécie devido a reduzida capacidade de glucuronidação, entretanto não foi possível observar sinais de acúmulo do fármaco quando não utilizado em doses repetidas.

O objetivo deste estudo foi comparar os escores de sedação e requerimento de propofol para induzir anestesia em gatos medicados com dexmedetomidina associada a nalbufina, butorfanol ou metadona.

As hipóteses do estudo em tela são que as diferentes associações de fármacos produzem sedação não diferente entre si, além de produzirem induções anestésicas com doses de propofol também não diferentes entre si.

## 2.2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.2.1. Opioides

A papoula do ópio é cultivada desde cerca de 3400 a.C. na Mesopotâmia e termo ópio se refere à mistura de alcaloides provenientes da semente da papoula (TRESCOT et al., 2008). Opiáceos são os alcaloides de ocorrência natural, como morfina e codeína, já opioide é o termo utilizado para definir genericamente todos os compostos que interagem com receptores opioides, sejam agonistas ou antagonistas (MARTIN, 1983; TRESCOT et al., 2008). Os receptores opioides são expressos em neurônios no sistema nervoso central (SNC) assim como em neurônios periféricos mas também são expressos em células neuroendócrinas, imunes e ectodérmicas (STEIN, 2016).

Os receptores opioides pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e sinalizam via um segundo mensageiro (AMP cíclico) e um canal iônico ( $K^+$ ). Estes receptores consistem de um N-terminal extracelular, sete torções helicoidais transmembrana, três alças extracelulares, três alças intracelulares e um C-terminal intracelular (INTURRISI, 2002; TRESCOT et al., 2008). Receptores opioides são classificados como:

- $\mu$  (mu), inicialmente tendo a morfina como agonista, estes receptores são encontrados principalmente no tronco cerebral e no tálamo medial. Os receptores  $\mu$  são responsáveis pela analgesia supra espinhal, pela depressão respiratória, euforia, sedação, além da diminuição da motilidade gastrointestinal e dependência física. Os subtipos incluem  $\mu 1$  e  $\mu 2$ , com  $\mu 1$  estando mais relacionado à analgesia e euforia, enquanto o receptor  $\mu 2$  está mais ligado à depressão respiratória, prurido, dependência e sedação (TRESCOT et al., 2008).
- $\kappa$  (kappa), inicialmente tendo a cetociclazocina como agonista, estes receptores são encontrados principalmente nas áreas límbica e em áreas diencefálicas, no tronco encefálico e na medula espinhal e são responsáveis pela analgesia espinhal, sedação, dispneia, disforia e depressão respiratória (TRESCOT et al., 2008).
- $\delta$  (delta), inicialmente tendo a delta-alanina-delta-leucina-encefalina como agonista, estes receptores estão localizados em grande parte no cérebro e seus efeitos não são bem estudados (TRESCOT et al., 2008).

De acordo com a sua interação com estes receptores os analgésicos opioides podem ser classificados como agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonistas ou antagonistas (INTURRISI, 2002).

Opioides são os mais antigos e potentes fármacos para tratamento da dor, sendo seu papel no tratamento da dor aguda indiscutível. Entretanto sua aplicabilidade em tratamentos de longa duração vem enfrentando um escrutínio crescente (STEIN, 2016).

### **2.2.1.1. Nalbufina**

A nalbufina é um analgésico opioide semissintético quimicamente relacionado a naloxona (SCHMIDT et al., 1985). A nalbufina é um opioide agonista dos receptores opioides dos tipos  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta) e possui baixa atividade sobre os receptores  $\mu$  (mu), sendo classificado como opioide agonista-antagonista. Sua alta afinidade pelo receptor  $\mu$  aliada a baixa atividade sobre o mesmo produz um efeito antagonista pela competição pelo sítio de ligação gerando baixa atividade agonista (CHEN et al., 1993; KRISTENSEN; CHRISTENSEN; CHRISTRUP, 1994; TRESOT et al., 2008). A nalbufina, assim como os demais opioides desta classe, age como agonista em baixas doses e apresenta sua capacidade antagonista em doses mais elevadas (STEIN, 2016). Ela se destaca dos demais opioides agonistas-antagonistas por apresentar maior capacidade de antagonismo, ainda sendo considerada um opioide eficaz (DE SOUZA; SCHMIDT; KUHAR, 1988).

A nalbufina vem sendo usada como analgésico para procedimentos menos invasivos assim como na sala de emergência na medicina há décadas, devido ao seu perfil de segurança (GAL; DIFAZIO; MOSCICKI, 1982; NARVER, 2015). Por ser um opioide agonista-antagonista, é vista por alguns como um fármaco menos potente, principalmente devido ao efeito teto de sua capacidade analgésica. Entretanto, sua capacidade analgésica em humanos é comparável a da morfina e é recomendada, como agente único, para tratamento de dores leves a moderadas (GUNION; MARCHIONNE; ANDERSON, 2004; ZENG et al., 2015). Possui capacidade de redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães, entretanto também apresentando um efeito teto sobre esta capacidade (MURPHY; HUG, 1982).

Em gatos, as propriedades analgésicas da nalbufina foram questionadas por Sawyer e Rech (1987) e após isto poucas informações foram produzidas sobre este fármaco. Estudos recentes avaliaram o uso de nalbufina em cães relacionando-a a sedação moderada a profunda quando associada com outros fármacos (FRAZILIO et al., 2014; GOMES et al., 2018; TORAD; HASSAN, 2018). Em cães sua analgesia foi demonstrada no uso epidural, provendo analgesia intraoperatória e pós operatória imediata, e no uso intravenoso (FRAZILIO et al., 2014; TORAD; HASSAN, 2018).

### **2.2.1.2. Butorfanol**

O butorfanol vem sendo amplamente utilizado em gatos devido a seu efeito sedativo dose dependente assim como sua capacidade de reduzir o consumo dos demais anestésicos (ROBERTSON; TAYLOR, 2004; MCSWEENEY et al., 2012). Em humanos o butorfanol produz depressão respiratória pelo aumento na pressão parcial de  $\text{CO}_2$  arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) e redução no pH sanguíneo. Entretanto, em cães este efeito é reduzido. O butorfanol desloca a curva de resposta ao  $\text{CO}_2$  para a direita de maneira similar à morfina e não causa aumento na resistência pulmonar, nem promove liberação de histamina (MARTIN, 1983). Em gatos, especialmente quando em protocolos de neuroleptoanalgesia, é capaz de produzir sedação com baixa incidência de êmese (BHALLA et al., 2018).

### 2.2.1.3. Metadona

Metadona é um opioide sintético agonista total, com estrutura não relacionada à da morfina, que age em vias não tradicionais da dor, como por exemplo sua capacidade de antagonismo sobre receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) e inibição da receptação de serotonina e noradrenalina. Quando em solução, adquire conformação semelhante à morfina sendo desenvolvida nos moldes estruturais tridimensionais comuns à morfina e à petidina. Possui maior lipossolubilidade que a morfina e tem potência entre 1 e 1,5 vezes a da morfina (CODD et al., 1995; BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013; WARNE et al., 2013). É uma mistura racêmica, tendo sua ação analgésica em maior parte devido à ação do seu enantiômero levogiro, que possui afinidade 10 a 50 vezes maior pelo receptor  $\mu$  que a forma dextrogiro (MURRELL, 2011; WARNE et al., 2013).

Seu estudo em felinos se intensificou a partir da década de 1990, possivelmente devido a contraindicação por Wright e colaboradores do seu uso em felinos em 1985 (DOBROMYLSKYJ, 1993). Em felinos é utilizada em doses que variam de 0,1 a 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>, com latência de aproximadamente 10 minutos após administração intramuscular (IM) e ação analgésica por até 8 horas (MONTEIRO et al., 2008; FERREIRA et al., 2011a; MURRELL, 2011). No seu uso em gatos é reportada sedação leve a moderada e além disso é incomum casos de vômito e salivação com uso de metadona (ROBERTSON; TAYLOR, 2004; MAIR; KLOEPEL; TICEHURST, 2014). Sua farmacocinética em gatos ainda não é totalmente esclarecida (MURRELL, 2011). Em humanos sofre N-desmetilação por enzimas do citocromo P-450 hepático com excreção prioritariamente renal (FERRARI et al., 2004).

Em gatos, devido a metabolização independente de glucoronidação, se torna uma alternativa segura para tratamento de dor moderada a severa (FERREIRA et al., 2011b). Seu potencial uso oral trans-mucosa vem sendo estudado, o que pode popularizar o uso de metadona como analgésico em gatos (PYPENDOP; ILKIW; SHILO-BENJAMINI, 2014; SIMON; STEAGALL, 2017).

### 2.2.2. Agonistas $\alpha$ -2 adrenérgicos

Agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos são utilizados com frequência tanto em grandes como em pequenos animais. Os fármacos desta classe são capazes de promover sedação, analgesia e relaxamento muscular, de maneira preditível e dose-dependente, com a possibilidade de reversão dos seus efeitos com uso de antagonistas específicos. Os receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos estão distribuídos por todo o corpo, desde tecido neural até vasos sanguíneos, estando presentes na maioria dos órgãos (NAGORE et al., 2013; RANKIN, 2015).

Dentre os principais efeitos negativos dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos se destacam a bradicardia e as bradiarritmias (bloqueios atrioventriculares de 1º e 2º grau), com redução no débito cardíaco em até 50% e aumento da resistência vascular sistêmica (RVS). Estes efeitos se dão por duas causas principais: diminuição do tônus simpático e aumento da RVS. Os agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos reduzem o fluxo de noradrenalina no SNC, diminuindo o tônus simpático, promovendo sedação. Entretanto, esta redução do tônus simpático acarreta bradicardia. A ação dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos nos adrenoreceptores periféricos gera o aumento da RVS, que implica em incremento da pressão arterial (SINCLAIR, 2003).

Os fármacos denominados agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos também possuem alguma afinidade por receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, onde seu agonismo promove excitação e aumento da atividade motora. A dexmedetomidina é hoje o agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico mais seletivo para receptores  $\alpha$ -2, com uma seletividade  $\alpha$ -2: $\alpha$ -1 de 1620:1, ou seja, 8 vezes mais seletiva que a clonidina, por exemplo (BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000; RANKIN, 2015).

### 2.2.2.1. Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um composto imidazólico, sendo o isômetro farmacologicamente ativo da medetomidina. Sua ação se dá pela ativação de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos pós-sinápticos (BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000). Na medicina é utilizada para sedação de pacientes que precisam de ventilação controlada bem como anestésico ou sedativo primário em diversos procedimentos cirúrgicos, radiológicos e endoscópicos (MANTZ; JOSSERAND; HAMADA, 2011).

A capacidade da dexmedetomidina em promover sedação em gatos já foi amplamente demonstrada (ANSAH; RAEKALLIO; VAINIO, 1998; MENDES et al., 2003; SELMI et al., 2003; GRANHOLM et al., 2006; SLINGSBY; TAYLOR, 2008; BHALLA et al., 2018). Este efeito é mediado por receptores localizados principalmente nos neurônios do locus ceruleus na ponte e no tronco cerebral (SINCLAIR, 2003). A dexmedetomidina apresenta meia vida de eliminação de cerca de 5 a 6 minutos com baixo volume de distribuição em gatos (PYPENDOP; ILKIW, 2014).

Apesar de promover redução na frequência cardíaca e no débito cardíaco, com aumento da RVS, tanto no uso intravascular quanto intramuscular, seu efeito sobre a pressão arterial parece ser menos pronunciado em gatos quando comparado a cães (SELMI et al., 2003; PYPENDOP; HONKAVAARA; ILKIW, 2017; SIAO et al., 2017). Quando comparada a xilazina, a dexmedetomidina apresentou capacidade semelhante em promover êmese, um efeito adverso comum dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos (WILLEY et al., 2016).

### 2.3. MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, randomizado e cego, aprovado pelo comitê de ética no uso de animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) (número 113/2014<sup>1</sup>). Quarenta e duas gatas selecionadas para cirurgia de ovariossalpingohisterectomia foram incluídas no estudo que foi realizado no Hospital Veterinário da UFRRJ. As gatas incluídas no estudo foram submetidas a exames físicos e laboratoriais e tinham  $17 \pm 7$  meses de idade (média  $\pm$  desvio padrão) e pesaram  $2.89 \pm 0.52$  kg, com escore corporal entre 2 e 4 em uma escala de 1 a 5. As gatas foram classificadas de acordo com a escala de classificação de risco da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como ASA I. Nenhum animal com comportamento agressivo foi incluído no estudo.

Todas as gatas foram submetidas a jejum alimentar de 8 horas, sem jejum hídrico e foram aclimatadas por 30 minutos em gaiolas individuais antes da realização de qualquer procedimento. As gatas foram aleatoriamente alocadas com o auxílio da função “RAND” do software Microsoft® Excel (Microsoft® Excel for Mac, versão 16.18) em um dos três grupos: DN (n = 14), no qual as gatas foram medicadas com dexmedetomidina ( $0.01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Dexdomitor, Orion Pharma, Finlândia) associada a nalbufina ( $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Nubain, Cristália Produtos Farmacêuticos, Brasil); DB (n = 14), no qual as gatas foram medicadas com dexmedetomidina ( $0.01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada ao butorfanol ( $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Torbugesic, Fort Dodge, EUA); DM (n = 14), no qual as gatas foram medicadas com dexmedetomidina ( $0.01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada a metadona ( $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; Mytedom, Cristália Produtos Farmacêuticos, Brasil). Todos os protocolos foram aplicados pela via intramuscular (IM) na musculatura epaxial lombar. Os escores de sedação foram avaliados nos tempos 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a administração dos protocolos por meio de uma escala numérica descritiva (END; 0 – 3; tabela 1) e uma escala analógica visual (EAV; 0 – 100 mm, com 0 sendo ausência de sedação e 100 como a maior sedação possível, figura 1). Os escores de sedação foram assinalados pelo mesmo avaliador, com experiência no uso das escalas e sem conhecimento dos tratamentos.

**Tabela 1** Escala numérica descritiva para avaliação de sedação em gatos.

Score	Classificação	Descritores
0	Sem sedação	Gato desperto, alerta, responsivo e se movimentando.
1	Sedação leve	Gato relaxado, mas pode ser desperto e pode caminhar com pouca ou nenhuma ataxia.
2	Sedação moderada	Gato em decúbito lateral ou esternal mas pode ser desperto e apresenta sinais óbvios de ataxia.
3	Sedação intensa	Gato em decúbito e não responsivo a estimulações.

<sup>1</sup> Aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto de Veterinária da UFRRJ sob o número 113/2014 (Anexo A)

---

**Figura 1** Escala analógica visual (EAV) composta por uma linha de 100 mm na qual a extrema esquerda (0 mm) representa ausência total de sedação e a extrema direita (100 mm) a maior sedação possível

Adicionalmente, a incidência de êmese e o tempo para os gatos virem a decúbito lateral foram registrados. Após a primeira avaliação de sedação todas as gatas tiveram o antebraço esquerdo tricotomizado. Após o fim das avaliações de sedação (T30) um cateter de 24 gauges (Jelco, Smiths Medical, Itália) foi implantado na veia cefálica. Através deste cateter foi instituída fluidoterapia com solução de Ringer com lactato (Sanobiol, Brasil) na taxa de 3 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. Subsequentemente foi realizada a indução anestésica com propofol (Propovan, Cristália Produtos Farmacêuticos, Brasil; 5 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) com o auxílio de uma bomba de seringa (DigiPump SR7x, Digicare Biomedical, EUA) até que o gato perdesse os reflexos palpebrais medial e lateral, apresente relaxamento de mandíbula e rotação ventro-medial do globo ocular. A profundidade anestésica foi avaliada a cada 15 segundos em ciclos onde o posicionamento do globo ocular era avaliado primeiro, seguido dos reflexos palpebrais e relaxamento da mandíbula. Quando todos os aspectos da indução eram atingidos a infusão era cessada e 0,1 mL de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (Xylestelin 2%, Cristália Produtos Farmacêuticos, Brasil) era então instilada na laringe e a gata intubada, em posição esternal, com uma sonda com cuff. Todos os gatos foram intubados com sucesso na primeira tentativa. O total de propofol necessário para indução anestésica foi registrado assim que a infusão foi cessada. Ovariossalpingohisterectomia foi realizada e as gatas liberadas no mesmo dia após completa recuperação anestésica. Todos os animais foram medicados antes da sua alta médica com analgésicos [cloridrato de tramadol (2 mg.kg<sup>-1</sup>) e dipirona sódica (25 mg.kg<sup>-1</sup>) IV], anti-inflamatório [meloxicam (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) IV] e antibiótico [amoxicilina (20 mg.kg<sup>-1</sup>) IM] além de receberem a prescrição para continuidade dos mesmos no período pós-operatório.

#### **Análise estatística**

A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Dados paramétricos são apresentados como média ± erro padrão da média e dados não paramétricos como mediana e variação. Idade, peso, escore corporal, tempo para decúbito lateral e dose de propofol foram comparados entre grupos usando análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Tukey. Escores de sedação foram comparados entre os momentos de avaliação e entre grupos usando o teste de Friedman seguido da correção de Dunn para comparações múltiplas.  $p < 0,05$  foi considerado suficiente para rejeitar  $H_0$ . Análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0.1 para MacOS, (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA).

## 2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

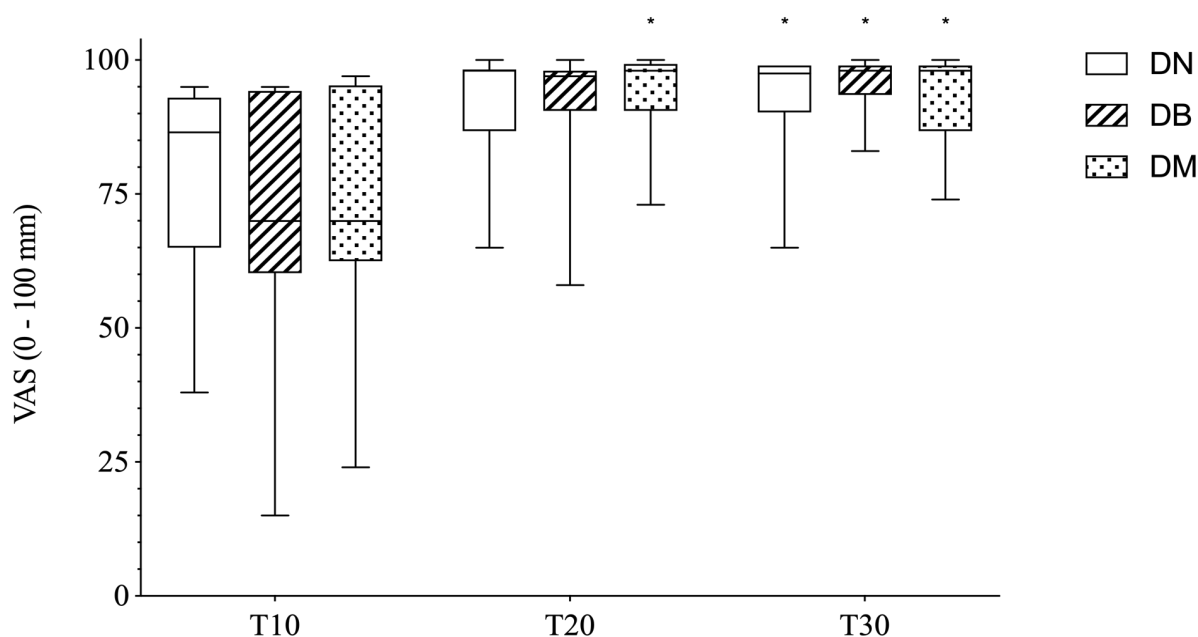
### 2.4.1. Resultados

Quarenta e duas gatas foram incluídas no estudo com sucesso. Não houveram diferenças estatísticas quanto a idade, peso e escore corporal. Escores da escala numérica descritiva (END) são apresentados na tabela 2 enquanto escores da escala analógica visual (EAV) na figura 1. Através da END não foi possível observar diferença estatística na sedação entre grupos no mesmo tempo nem entre tempos no mesmo grupo. Com o uso da escala EAV foi possível observar incremento na sedação no tempo T30 em relação ao tempo T10 nos grupos DN ( $p = 0,0483$ ), DB ( $p = 0,0013$ ) e DM ( $p = 0,0089$ ) assim como incremento no tempo T20 em relação ao tempo T10 no grupo DM ( $p = 0,0050$ ) (Figura 1). Não foi possível observar diferença entre grupos nos tempos de avaliação em ambas as escalas.

**Tabela 2** Mediana e variação de escores de sedação utilizando uma escala numérica descritiva em gatos medicados com dexmedetomidina ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada a nalbufina ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DN), butorfanol ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DB) ou metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DM) 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a aplicação do protocolo.

	DN	DB	DM
T10	3 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)
T20	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)
T30	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)





**Figura 2** Mediana e intervalo interquartil dos escores de sedação por uma escala analógica visual (EAV) em gatos medicados com dexmedetomidina ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada a nalbufina ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DN), butorfanol ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DB) ou metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; DM) 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a aplicação do protocolo. EAV: 0 como ausência de sedação e 100 como a maior sedação possível. \* Significativamente diferente de T10 dentro do mesmo grupo.

Êmese não foi observada no grupo DN mas foi observada em 2/14 (14%) dos gatos no grupo DB e 2/14 (14%) dos gatos no grupo DM. Os tempos para decúbito lateral foram (média  $\pm$  erro padrão da média)  $5 \pm 1$ ,  $6 \pm 1$  e  $7 \pm 1$  minutos para DN, DB e DM respectivamente, sem diferença estatística entre grupos. A dose de propofol necessária para induzir anestesia foi (média  $\pm$  erro padrão da média)  $5.51 \pm 0.38$ ,  $5.41 \pm 0.40$  e  $5.79 \pm 0.52 \text{ mg.kg}^{-1}$  para DN, DB e DM respectivamente, sem diferença estatística entre grupos.

## 2.4.2. Discussão

Com o estudo observou-se que os protocolos com nalbufina ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ), butorfanol ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) ou metadona ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) associados a dexmedetomidina produziram sedação não diferente entre si. Foi possível observar sedação intensa trinta minutos após a aplicação dos protocolos (EAV acima de 75) e os gatos levaram entre 5 e 7 minutos para irem a decúbito lateral, sem diferença entre os grupos. A dose de propofol para indução anestésica também não diferiu entre os grupos.

A dexmedetomidina produz sedação moderada a intensa em gatos e é indicada para uso na dose de  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$  (GRANHOLM et al., 2006; NAGORE et al., 2013). A interação entre agonistas de receptores opioides e agonistas de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos é tida como sinérgica, ou ao menos aditiva, em ratos, mediada por receptores opioides  $\mu$  e  $\delta$  e por subtipos  $\alpha_{2A}$  e  $\alpha_{2C}$  de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (CHABOT-DORÉ et al., 2015). Adicionalmente, Ossipov et al. (1990) demonstraram que opioides agonistas totais e medetomidina possuem efeitos antinociceptivos aditivos ou sinérgicos. Nagore et al. (2013) ao avaliarem os efeitos sedativos da associação de um opioide agonista total (petidina) ou um agonista-antagonista (butorfanol) com dexmedetomidina em gatos, não puderam observar diferença entre os tratamentos, inclusive sem diferença entre estes tratamentos e o uso isolado de  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina, o dobro da dose utilizada quando em associação, indicando uma interação positiva entre os fármacos. Devido à esta interação positiva, assim como outros estudos utilizando dexmedetomidina associada a opioides (SELMÍ et al., 2003; NAGORE et al., 2013), foi utilizada a dose de  $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina, 25% da dose prevista em bula. Slingsby e Taylor (2008), utilizando esta mesma dose de dexmedetomidina isoladamente, alcançaram um escore máximo para EAV de 83 mm 51 minutos após a aplicação do protocolo. Utilizando doses maiores,  $0,02$  ou  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$ , puderam observar escores EAV de 100 mm cerca de 30 minutos após a aplicação do protocolo. No estudo em tela escores EAV em torno de 100 mm foram obtidos no tempo de avaliação 20 minutos no grupo DM e 30 minutos nos grupos DN e DB, provavelmente devido a este efeito aditivo/sinérgico entre os opioides e a dexmedetomidina. Consoante com os achados de Selmi et al. (2003), o presente estudo não foi capaz de identificar diferenças nos escores de sedação ao longo do tempo utilizando a END. Devido à limitação de apenas quatro descritores na escala, acreditamos que esta possua menor sensibilidade quando comparada à EAV, na qual foi possível observar o incremento da sedação ao longo do tempo com diferença estatística entre os momentos. Este incremento na sedação ao longo do tempo foi observado por Nagore et al. (2013), que também observaram pico de sedação 30 minutos após a aplicação do protocolo sem diferença entre os protocolos contendo opioides agonista-antagonista e agonista total. Apesar do antagonismo sobre os receptores opioides  $\mu$  exercido pela nalbufina e butorfanol, a interação via receptores  $\delta$  e provavelmente garantiu o efeito aditivo/sinérgico com a dexmedetomidina no estudo em tela e devido a isto não foi possível observar diferença entre os tratamentos.

Êmese é um efeito adverso comum quando do uso de dexmedetomidina e outros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos em gatos. Estudos mostram que a associação da dexmedetomidina ao butorfanol pode reduzir a incidência deste efeito adverso (PAPASTEFANOU et al., 2015; ROBERTSON et al., 2018). Em humanos a nalbufina é utilizada para promover analgesia com reduzido risco de incidência de efeitos adversos como êmese e náusea, mesmo em pacientes tratados com opioides agonistas totais, havendo inclusive evidência de ser superior a naloxona, um antagonista opioide total, para este fim (COHEN et al., 1992; WANG, 1998; GUNION; MARCHIONNE; ANDERSON, 2004). Neste estudo, 2/14 dos animais do grupo DB assim como 2/14 do grupo DM apresentaram êmese enquanto nenhum animal no grupo DN apresentou este efeito adverso. De maneira similar, Nagore et al. (2013) observaram 1/10 e 4/10

animais tratados com a associação de dexmedetomidina e butorfanol ou metadona, respectivamente, apresentaram êmese e Selmi et al. (2003) não observaram êmese em nenhum dos animais estudados. Ainda que o efeito antiemético do butorfanol já esteja descrito (PAPASTEFANOU et al., 2015), este efeito não pode ser creditado exclusivamente aos opioides uma vez que a baixa dose da dexmedetomidina utilizada no estudo em tela não pode ser excluída como um fator contribuinte para a baixa incidência deste efeito adverso.

O tempo para decúbito lateral não diferiu entre os grupos experimentais. Alguns estudos abordam esta variável, com resultados divergentes. Selmi et al. (2003), utilizando dexmedetomidina ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) isoladamente ou associada ao butorfanol ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), não observaram diferença entre os grupos com resultados semelhantes ao estudo em tela. Em contraste, em um estudo em gatos para determinação de dose a sedação se mostrou dose-dependente, sendo observada sedação apenas moderada (EAV em torno de 45 mm) quando do uso de  $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina (SLINGSBY; TAYLOR, 2008). Adicionalmente, Ansah, Raekallio e Vainio (1998), utilizando  $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina pela via intramuscular, em gatos, encontraram tempos para decúbito lateral de 23,5 minutos em média, muito acima do observado no estudo em tela. A despeito da dose mais elevada de dexmedetomidina, a aplicação do protocolo na musculatura do membro pélvico (músculos semimembranoso, semitendinoso e bíceps femoral) pode ter influenciado na absorção do fármaco, enquanto no estudo em tela a administração se deu na musculatura epaxial lombar. Self et al. (2009) demonstraram em cães que a aplicação da medicação pré-anestésica na região glútea não afeta o nível máximo de sedação, mas retarda seu efeito, o que pode analogamente explicar o longo tempo para decúbito lateral nos gatos medicados nesta região. Na utilização de neuroleptoanalgesia com dexmedetomidina e opioides é esperado um tempo mais curto para decúbito quando comparado ao uso isolado do sedativo. Dados estes fatores, foi possível observar tempos para decúbito curtos apesar da baixa dose de dexmedetomidina empregada.

A velocidade de injeção do propofol é um fator importante em produzir uma indução anestésica suave com a menor quantidade de fármaco possível. Em humanos, cães e ovelhas é sabido que injeções mais lentas estão relacionadas a doses menores para indução (STOKES; HUTTON, 1991; LUDBROOK et al., 1998; BIGBY et al., 2017). Em gatos, dois estudos mostram que induções em taxas de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  produzem excitação e maior consumo de propofol quando comparada a taxas mais rápidas (WARNE et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2018). Dexmedetomidina é relacionada a uma redução na dose de indução de propofol assim como redução na mínima dose de infusão a prevenir movimentos ( $MIR_{NM}$ ) em cães (SMITH et al., 2017). É provável que este fenômeno ocorra similarmente em gatos e, diferente do observado nos estudos supracitados, os gatos do estudo em tela se encontravam intensamente sedados, o que provavelmente levaria a doses de indução reduzidas. Inesperadamente, gatos que receberam a mesma taxa de indução, entretanto sedados com acepromazina associada a metadona tiveram um requerimento de propofol para indução anestésica muito similar do observado nos animais do presente estudo apesar da discrepância nos níveis de sedação. Uma vez que a dose para indução anestésica não era um objetivo primário do presente estudo, optou-se por utilizar uma taxa já descrita capaz de produzir indução suave em gatos com mínimo requerimento de anestésico. Com base nos resultados do presente estudo não é possível determinar se a dexmedetomidina, os opioides, ou ainda a associação de ambos foi preponderante na influência sobre a dose de indução do propofol ainda que a literatura corrobore a existência de tais fatores como influentes sobre este parâmetro.

A principal limitação do estudo em tela é, sem dúvidas, a falta de um grupo controle medicado apenas com dexmedetomidina na mesma dose dos demais protocolos, afim de evidenciar o papel dos opioides em cada variável estudada. Entretanto, os benefícios da associação de dexmedetomidina e opioides já foi demonstrada e se relacionam mais com a prática clínica cotidiana.

## **2.5.CONCLUSÕES**

Os achados do presente estudo embasam a conclusão de que a combinação de nalbufina, butorfanol ou metadona com dexmedetomidina, nas presentes doses, produz sedação profunda com baixa latência. Estes protocolos não produzem alta incidência de êmese em gatos.

## 2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSAH; RAEKALLIO; VAINIO. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, n. 5, p. 380–387, 1998.

BHALLA, R. J. et al. Comparison of intramuscular butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine for sedation in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 325–331, 2018.

BHANA, N.; GOA, K. L.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. **Drugs**, v. 59, n. 2, p. 263–268, 2000.

BIGBY, S. E. et al. Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 6, p. 1267–1275, 2017.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 181–193, 2013.

CHABOT-DORÉ, A.-J. et al. Analgesic synergy between opioid and  $\alpha 2$  -adrenoceptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 2, p. 388–402, 2015.

CHEN, J.-C. et al. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. **Life Sciences**, v. 52, n. 4, p. 389–396, 1993.

CODD, E. E. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 274, n. 3, p. 1263–1270, 1995.

COHEN, S. E. et al. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. **Anesthesia & Analgesia**, v. 75, n. 5, p. 747–52, 1992.

DE SOUZA, E. B.; SCHMIDT, W. K.; KUHAR, M. J. Nalbuphine: an autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system of an agonist/antagonist analgesic. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 244, n. 1, p. 391–402, 1988.

DOBROMYLSKYJ, P. Assessment of methadone as an anaesthetic premedicant in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 34, n. 12, p. 604–608, 1993.

FERRARI, A. et al. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological Research**, v. 50, n. 6, p. 551–9, 2004.

FERREIRA, T. H. et al. Plasma concentrations and behavioral antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 6, p. 764–771, 2011a.

FERREIRA, T. H. et al. Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 4, p. 310–9, 2011b.

FRAZILIO, F. de O. et al. Effects of epidural nalbuphine on intraoperative isoflurane and postoperative analgesic requirements in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 29, n. 1, p. 38–46, 2014.

GAL, T. J.; DIFAZIO, C. A.; MOSCICKI, J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. **Anesthesiology**, v. 57, n. 5, p. 367–74, 1982.

GOMES, V. H. et al. Comparison of the sedative effects of nalbuphine and butorphanol, alone or in combination with acepromazine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 1, p. 68–72, 2018.

GRANHOLM, M. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 4, p. 214–223, 2006.

GUNION, M. W.; MARCHIONNE, A. M.; ANDERSON, C. T. . Use of the mixed agonist–antagonist nalbuphine in opioid based analgesia. **Acute Pain**, v. 6, n. 1, p. 29–39, 2004.

INTURRISI, C. E. Clinical Pharmacology of Opioids for Pain. **The Clinical Journal of Pain**, v. 18, n. Supplement, p. S3–S13, 2002.

KRISTENSEN, K.; CHRISTENSEN, C. B.; CHRISTRUP, L. L. The  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. **Life Sciences**, v. 56, n. 2, p. 45–50, 1994.

LUDBROOK, G. L. et al. The Effect of Rate of Administration on Brain Concentrations of Propofol in Sheep. **Anesthesia & Analgesia**, v. 86, n. 6, p. 1301–1306, 1998.

MAIR, A.; KLOEPEL, H.; TICEHURST, K. A comparison of low dose tiletamine-zolazepam or acepromazine combined with methadone for pre-anaesthetic medication in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 6, p. 630–635, 2014.

MANTZ, J.; JOSSERAND, J.; HAMADA, S. Dexmedetomidine: new insights. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 28, n. 1, p. 3–6, 2011.

MARTIN, W. R. Pharmacology of opioids. **Pharmacological Reviews**, v. 35, n. 4, p. 283–323, 1983.

MCSWEENEY, P. M. et al. Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine used as a preanesthetic prior to general anesthesia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 4, p. 404–12, 2012.

MENDES, G. M. et al. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 5, p. 265–70, 2003.

MONTEIRO, E. R. et al. Efeitos sedativo e cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 45, n. 4, p. 289–297, 2008.

MURPHY, M. R.; HUG, C. C. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. **Anesthesiology**, v. 57, n. 6, p. 489–92, 1982.

MURRELL, J. C. Clinical use of methadone in cats and dogs. **Companion Animal**, v. 16, n. 5, p. 56–61, 2011.

NAGORE, L. et al. Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 36, n. 3, p. 222–8, 2013.

NARVER, H. L. Nalbuphine, a non-controlled opioid analgesic, and its potential use in research mice. **Lab Animal**, v. 44, n. 3, p. 106–110, 2015.

OLIVEIRA, R. L. et al. Effect of administration rate on propofol requirement in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 2, p. 91–94, 2018.

OSSIPOV, M. H. et al. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. **Anesthesiology**, v. 73, n. 6, p. 1227–35, 1990.

PAPASTEFANOU, A. K. et al. The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 6, p. 608–613, 2015.

PYPENDOP, B. H.; HONKAVAARA, J.; ILKIW, J. E. Cardiovascular effects of dexmedetomidine, with or without MK-467, following intravenous administration in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 1, p. 52–62, 2017.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of dexmedetomidine after intravenous administration of a bolus to cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 5, p. 441–5, 2014.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E.; SHILO-BENJAMINI, Y. Bioavailability of morphine, methadone, hydromorphone, and oxymorphone following buccal administration in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 295–300, 2014.

RANKIN, D. C. Sedatives and Tranquilizers. In: GRIMM, K. A. et al. (Ed.). **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5th. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2015. p. 196–206.

ROBERTSON, S. A. et al. AAEP Feline Anesthesia Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 7, p. 602–634, 2018.

ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. Pain management in cats: past, present and future. Part 2. Treatment of pain: clinical pharmacology. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 5, p. 321–33, 2004.

SAWYER, D. C.; RECH, R. H. Analgesia and behavioral effects of butorphanol, nalbuphine, and pentazocine in the cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 23, p. 438–446, 1987.

SCHMIDT, W. K. et al. Nalbuphine. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 14, n. 3–4, p. 339–362, 1985.

SELF, I. A. et al. Effect of muscle injection site on preanaesthetic sedation in dogs. **Veterinary Record**, v. 164, n. 11, p. 323–323, 2009.

SELMI, A. L. et al. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 1, p. 37–41, 2003.

SIAO, K. T. et al. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, with and without MK-467, following intramuscular administration in cats anesthetized with isoflurane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 5, p. 1101–1115, 2017.

SIMON, B. T.; STEAGALL, P. V. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 315–326, 2017.

SINCLAIR, M. D. A Review of the Physiological Effects of Alpha2-Agonists Related to the Clinical Use of Medetomidine in Small Animal Practice. **The Canadian Veterinary Journal - La Revue Vétérinaire Canadienne**, v. 44, n. 11, p. 885–897, 2003.

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M. Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 2, p. 135–42, 2008.

SMITH, C. K. et al. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 6, p. 1287–1295, 2017.



STEIN, C. Opioid Receptors. **Annual Review of Medicine**, v. 67, n. 1, p. 433–451, 2016.

STOKES, D. N.; HUTTON, P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. **Anesthesia & Analgesia**, v. 72, n. 5, p. 578–83, 1991.

TORAD, F. A.; HASSAN, E. A. Sedative, analgesic, and behavioral effects of nalbuphine-xylazine and nalbuphine-midazolam combinations in dogs. **Journal of Veterinary Behavior**, v. 28, p. 40–45, 2018.

TRESCOT, A. M. et al. Opioid pharmacology. **Pain Physician**, v. 11, n. 2 Suppl, p. S133-53, 2008.

WANG, J. Comparison of intravenous nalbuphine infusion versus naloxone in the prevention of epidural morphine-related side effects. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 23, n. 5, p. 479–484, 1998.

WARNE, L. N. et al. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 844–850, 2013.

WILLEY, J. L. et al. Evaluation and comparison of xylazine hydrochloride and dexmedetomidine hydrochloride for the induction of emesis in cats: 47 cases (2007–2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 248, n. 8, p. 923–928, 2016.

ZENG, Z. et al. A Comparison of Nalbuphine with Morphine for Analgesic Effects and Safety : Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 10927, 2015.

### 3. CAPÍTULO II

**Efeito do creme de lidocaína e prilocaína sobre a reação à implantação de cateter venoso periférico em gatos sedados com dexmedetomidina associada a nalbufina ou metadona.<sup>2</sup>**

---

<sup>2</sup> Capítulo publicado como *short communication* na revista *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, DOI: 10.1016/j.vaa.2019.03.005 (Anexo B)

### 3.1. INTRODUÇÃO

A anestesia para realização de procedimentos na pele sem a necessidade de aplicação parenteral de anestésicos locais é altamente desejável e sua forma mais efetiva é o creme de lidocaína-prilocaína que vem sendo utilizado há décadas.

A forma catiônica dos anestésicos locais é responsável pelo bloqueio da transmissão nos nervos periféricos enquanto a forma não ionizada se difunde pelos tecidos. A mistura dos anestésicos lidocaína e prilocaína junto a um emulsificante permitiram a criação de um creme com baixa concentração total de anestésicos locais, mas mantendo um alto teor da forma não ionizada, garantindo boa penetração nos tecidos com baixo risco de intoxicação. Em gatos foi demonstrado que a absorção sistêmica do creme é baixa, garantindo a segurança no seu uso na espécie. Em humanos é relatada a incidência de metemoglobinemia como efeito adverso quando do uso em grandes extensões de pele ou por períodos prolongados. O tempo de aplicação foi alvo de estudos, sendo provado que seu uso por 30 minutos é efetivo para redução da dor da venopunção em crianças.

## 3.2.REVISÃO DE LITERATURA

### 3.2.1. Anestésicos locais

Anestésicos locais bloqueiam de maneira reversível a geração e propagação de impulsos elétricos nervosos, assim causando bloqueio motor e sensitivo. Seu uso data do século XIX, sendo a cocaína isolada pela primeira vez por Albert Niemann em 1860, constatando que a mesma causava entorpecimento da língua. Em 1884 a cocaína foi primeiramente utilizada para procedimentos oftalmológicos por Carl Köller e no início do século XX por Sigmund Freud, sendo proibido seu uso em 1914 devido a seu potencial de abuso. Em 1890 foi sintetizada a benzocaína e outros análogos sintéticos, afim de diminuir o potencial tóxico da cocaína (ARAUJO; PAULA; FRACETO, 2008; GARCIA, 2015).

As moléculas de anestésicos locais são compostas por um anel aromático insaturado lipofílico que é ligado a um grupo amino hidrofílico por uma cadeia intermediária de hidrocarboneto. Esta cadeia intermediária pode conter um grupo éster, sendo estes anestésicos classificados como anestésicos locais ésteres, ou amida, sendo então estes classificados como anestésicos locais amida (STAFFIERI; STEAGALL, 2018). A forma neutra, não ionizada, dos anestésicos locais é responsável pela maior partição em membranas devido a sua maior lipossolubilidade, enquanto a forma de ácido conjugado, carregada, ionizada, é responsável pela velocidade de ação (ARAUJO; PAULA; FRACETO, 2008).

Apesar de seu mecanismo de ação não ser completamente elucidado, os anestésicos locais agem principalmente bloqueando canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ) voltagem-dependente e em menor escala em canais de potássio ( $\text{K}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) voltagem-dependente (GARCIA, 2015; STAFFIERI; STEAGALL, 2018).

Em gatos os amino-ésteres como a tetracaína, benzocaína e procaína não são indicados devido sua hidrólise a ácido para-amino-benzóico (PABA) que está relacionado a reações alérgicas e metahemoglobinemia na espécie. As amino-amidas como lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína e ropivacaína, são metabolizadas por enzimas do citocromo P450 hepático sofrendo hidrólise e glucuronidação antes de sua eliminação renal. Devido a deficiência dos gatos em enzimas glucuronil-transferase esta espécie se torna mais susceptível a intoxicações por anestésicos locais amino-amidas. Adicionalmente, a prilocaína é hidrolisada a *o*-toluidina, um composto capaz de oxidar a hemoglobina a metahemoglobina, levando a redução da afinidade pelo oxigênio e cianose (STAFFIERI; STEAGALL, 2018).

#### 3.2.1.1. Creme de lidocaína-prilocaína (Creme EMLA®)

O creme de lidocaína e prilocaína consiste em uma mistura eutética de anestésicos locais (EMLA) composta por 25 mg de lidocaína, 25 mg de prilocaína, emulsificante (Arlatone™ 289), espessante (Carbopol® 934), hidróxido de sódio e água destilada em cada grama do creme. Seu pH é de 9,4 garantindo alta concentração, cerca de 80%, tanto de lidocaína quanto de prilocaína em sua forma de base não ionizada, assim facilitando a absorção pela pele íntegra. Esta alta concentração da forma não ionizada poderia significar um alto risco de intoxicação, entretanto, a baixa concentração total de anestésicos locais (5%) garante segurança ao creme. Seu uso se iniciou na transição entre as décadas de 1970 e 1980, com forte apelo principalmente no seu uso em pediatria (JUHLIN; EVERS; BROBERG, 1980; DE WAARD-VAN DER SPEK; VAN DEN BERG; ORANJE, 1992; GAJRAJ; PENNANT; WATCHA, 1994).

Na medicina veterinária seu uso se inicia no mesmo período que se dá na medicina. Alguns resultados são controversos principalmente quanto ao tempo de aplicação em cães e gatos, entretanto, a despeito das controvérsias, é recomendado seu uso principalmente para venóclise em felinos (CARNEY et al., 2012; EPSTEIN et al., 2015; STAFFIERI; STEAGALL, 2018).

### 3.3.MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, randomizado e cego, aprovado pelo comitê de ética no uso de animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) (número 3188230818<sup>3</sup>), parte de um estudo maior no qual se avaliou o uso perioperatório de opioides em gatos. Vinte e quatro gatas destinadas a ovariossalpingohisterectomia no Hospital Veterinário da UFRRJ foram incluídas neste estudo após consentimento livre e esclarecido dos proprietários. Gatos com comportamento agressivo não foram incluídos no estudo. Os gatos tiveram entre 8 meses e 3 anos de idade, pesando entre 2 e 5 quilogramas e apresentando escore corporal entre 2 e 4 em uma escala de 1 a 5. Os gatos foram alocados de maneira aleatória, com a utilização da função “RAND” do Microsoft Excel (Microsoft Excel para Mac, versão 16.18; Microsoft Corporation, WA, EUA), em dois protocolos, recebendo dexmedetomidina (0.01 mg kg<sup>-1</sup>; Dexdomitor; Orion Pharma, Finlândia) associada a metadona (0.3 mg kg<sup>-1</sup>; Mytedom; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil; protocolo DM) ou nalbufina (0.3 mg kg<sup>-1</sup>; Nubain; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda; protocolo DN), pela via intramuscular (IM). A sedação foi avaliada 30 minutos após a administração dos protocolos com o auxílio de uma escala analógica visual (EAV; 0–100 mm; BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). As avaliações foram feitas sem conhecimento do protocolo administrado sempre pelo mesmo avaliador. Dez minutos após a administração dos protocolos, uma área de aproximadamente 7 cm<sup>2</sup> (2 x 3,5 cm) do antebraço esquerdo foi tricotomizada. Seis gatos de cada grupo foram então alocados aleatoriamente, com auxílio da mesma função do Microsoft Excel, para receber aproximadamente 1g do creme de lidocaína e prolocaína (EMLA creme, AstraZeneca) na área preparada do antebraço (grupo tratado), enquanto os demais 6 animais de cada grupo não receberam nenhum produto na região (grupo controle). Vinte minutos após a aplicação do creme, este foi removido com álcool e a região do antebraço preparada com solução de iodopovidona degermante e álcool afim de prepara-la para a implantação do cateter venoso periférico. Um cateter de 24 gauges (Jelco Plus; Smiths Medical, Itália) foi implantado na veia cefálica esquerda dos animais, sempre pela mesma pessoa, enquanto outra pessoa (também sem conhecimento do tratamento) continha o gato conforme a necessidade e realizava o garrote da veia cefálica.

O objetivo principal do estudo foi definir a reação dos gatos à implantação dos cateteres venosos utilizando uma escala numérica de 0 a 3 na qual 0 significava nenhuma reação, gato em decúbito e não responsivo a estimulação; 1 significava movimento discreto do membro, tensão muscular e necessidade mínima de contenção; 2 significava retirada do membro, tentativa de escapar e necessidade de contenção moderada; e 3 significava tentativas reiteradas de escapar, comportamento agressivo, vocalização e necessidade de máxima contenção (FLECKNELL; LILES; WILLIAMSON, 1990; BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Um mesmo avaliador, sem conhecimento dos tratamentos, registrou os escores de reação à implantação do cateter venoso.

#### **Análise estatística**

Os escores corporais, sedação e reação à implantação do cateter venoso foram comparados dentro (tratados vs. controle) e entre cada protocolo de sedação através do teste de Friedman seguido da correção de Bonferroni para comparações múltiplas. A correlação de Spearman entre os escores de reação à implantação do cateter venoso e escores de sedação EAV

---

<sup>3</sup> Aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto de Veterinária da UFRRJ sob o número 3188230818 (Anexo C)

foram calculados para os gatos do grupo controle. Idade e peso foram comparados entre protocolos de sedação usando análise de variância de uma via seguida do teste de Tukey. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado suficiente para rejeitar a hipótese nula. As análises estatísticas foram realizadas através do software MedCalc para Windows versão 18.6 (MedCalc Software, Bélgica).

### 3.4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

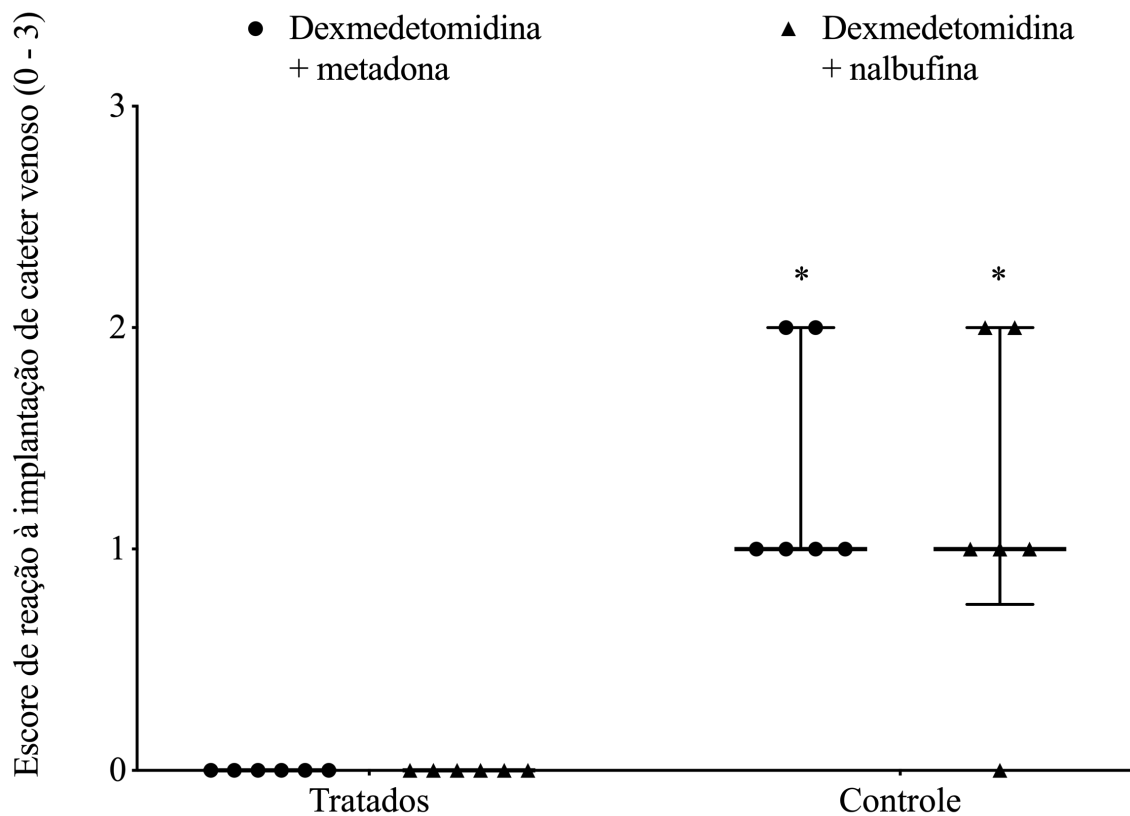
#### 3.4.1. Resultados

Todas as 24 gatas completaram o estudo com sucesso. Não houve diferença entre grupos quanto à idade, peso e escore corporal entre protocolos de sedação nem entre animais controle e tratados dentro do mesmo protocolo de sedação. Nenhum dos animais apresentou qualquer complicação cirúrgica e foram liberados para retornar à residência de seus proprietários ao final do dia do procedimento.

Os escores de sedação EAV, mediana (variação), no grupo DM foram 95,5 (74 – 98) para animais tratados e 98 (77 – 99) para animais controle. Os escores de sedação no grupo DN foram 94 (65 – 99) para tratados e 97 (70 – 99) para controle. Não houve diferença entre animais tratados e controle no mesmo protocolo de sedação nem entre protocolos. Não foi possível observar correlação entre os escores de sedação e os escores de reação à implantação do cateter venoso nos gatos controle ( $r = 0.2981$ ,  $p = 0.3591$ ). Os cateteres foram implantados na primeira tentativa em todos os animais.

Animais tratados tiveram escores de reação à implantação de cateter venoso significativamente menores que aqueles controle no mesmo protocolo de sedação ( $p < 0,05$ ; figura 1). Todos os gatos tratados apresentaram escore 0 enquanto todos os gatos controle no grupo DM e 5/6 no grupo DN apresentaram ao menos escore 1.





**Figura 3** Escores individuais, mediana e intervalo interquartil para reação à implantação de cateter venoso em 24 gatos após sedação com dexmedetomidina ( $0.01 \text{ mg kg}^{-1}$ ) e metadona ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) ou nalbufina ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) 20 minutos após aplicação tópica do creme de lidocaína e prilocaína (tratados) ou não aplicação do creme (controle). Seis gatos compõem cada grupo. Escore de reação: 0, nenhuma reação; 3, significava tentativas reiteradas de escapar, comportamento agressivo, vocalização e necessidade de máxima contenção. \* Diferença significativa entre gatos tratados e controle dentro do mesmo protocolo de sedação ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.2. Discussão

Os principais achados deste estudo em gatos sedados com dexmedetomidina associada a metadona ou nalbufina foram: 1) o creme de lidocaína e prilocaína aplicado no antebraço por 20 minutos sem utilização de bandagem oclusiva foi efetivo em prevenir a reação à implantação de cateter venoso, e 2) a maioria dos gatos (11 de 12) controle apresentaram algum grau de reação à implantação do cateter independente da sedação.

A recomendação do fabricante para aplicação do creme por 60 minutos antes de qualquer estimulação foi questionada há muito em um estudo no qual a reação de crianças à venopunção foi reduzida 30 minutos após a aplicação do creme de lidocaína e prilocaína (HOPKINS; BUCKLEY; BUSH, 1988). Mais recentemente, um estudo em cães concluiu que a aplicação do creme de lidocaína e prilocaína por 60 minutos reduziu a reação de cães não sedados mas que não houve diferença entre as avaliações em 30 minutos após aplicação e placebo (VAN OOSTROM; KNOWLES, 2018). Além das diferenças inerentes a pele e comportamento de cada espécie, é possível que a eficácia do creme após um tempo de aplicação mais curto seja atribuída à reduzida absorção sistêmica do anestésico local resultante da vasoconstricção causada pela dexmedetomidina (PYPENDOP et al., 2011). Assim, a concentração dos anestésicos locais no local da cateterização pode ter sido maior que as esperadas na ausência da dexmedetomidina. Todos os gatos no presente estudo tiveram implantado um cateter de 24 gauges, o que poderia ser relacionado a menor dor à implantação quando comparado a um cateter de maior calibre. Esta escolha foi feita afim de padronizar os procedimentos para todos os gatos independente do tamanho do animal. Adicionalmente, baseado em um estudo em humanos de van Loon et al. (2018), o tamanho do cateter não é preponderante nas reações de dor à implantação dos mesmos.

Todos os gatos tratados com o creme de lidocaína e prilocaína não demonstraram reação à cateterização, independente do protocolo de sedação. Este resultado corrobora a ação dos anestésicos locais no local da implantação. De maneira similar, Flecknell, Liles e Williamson (1990) obtiveram como resultado 14 de 16 gatos não tratados com nenhum sedativo ou analgésico não apresentaram nenhuma reação à venopunção 60 minutos após a aplicação do creme, corroborando a ação dos anestésicos locais do creme.

Entre os gatos controle no presente estudo, apenas um não apresentou reação à cateterização e nenhum apresentou o escore máximo. Flecknell, Liles e Williamson (1990) observaram em seu grupo controle de 16 gatos, 6 sem nenhuma reação e 2 com escore máximo. Apesar da menor duração da aplicação do creme de lidocaína e prilocaína, o incremento na eficácia do creme no estudo em tela quando comparado ao estudo de Flecknell, Liles e Williamson (1990) deve ser relacionada a dois fatores principais: 1) a presença de sedação e analgesia sistêmica proveniente da dexmedetomidina e nalbufina ou metadona e 2) à vasoconstricção periférica causada pela dexmedetomidina que deve ter levado a um incremento na concentração dos anestésicos locais como mencionado anteriormente. A administração de dexmedetomidina e opioides produz significativa analgesia sistêmica e sedação em gatos (NAGORE et al., 2013), o que pode ter minimizado a resposta à implantação do cateter venoso nos gatos do estudo em tela. Por outro lado, Hopkins, Buckley e Bush (1988) já haviam demonstrado que crianças que receberam medicação pré-anestésica apresentavam escores de reação à venopunção menores que aquelas que não haviam recebido, entretanto, esta reação não era abolida com a presença de medicação pré-anestésica. Adicionalmente, os autores acreditam que o estresse da contenção para a cateterização venosa, assim como a percepção dos gatos de um ambiente estranho a eles são fatores que contribuem para a reação observada durante a implantação dos cateteres, especialmente devido a reconhecida sensibilidade dos gatos ao ambiente (CARNEY et al., 2012). Ainda que não tenha sido possível observar correlação entre sedação e reação à implantação do cateter, os efeitos sedativos e analgésicos dos protocolos

utilizados no presente estudo podem explicar a não reação de um animal no grupo controle do protocolo DN.

A principal limitação do estudo em tela reside na ausência de um grupo de gatos sem administração de dexmedetomidina, eliminando os efeitos de analgesia sistêmica, sedação e vasoconstrição periférica que se superpuseram aos efeitos do creme na avaliação de sua eficácia. Entretanto, o desenho experimental do estudo visou simular um cenário comum na prática da clínica de felinos, na qual a dexmedetomidina é administrada em associação à opioides para sedação (NAGORE et al., 2013). Mais estudos são necessários afim de avaliar a eficácia do creme de lidocaína e prilocaína frente a diferentes situações clínicas, incluindo animais não sedados, para confirmar seu papel em prevenir a reação à implantação de cateteres venosos periféricos.

### **3.5.CONCLUSÕES**

Os resultados indicam que o creme de lidocaína e prilocaína aplicado por 20 minutos foi efetivo em prevenir a reação à implantação de cateteres venosos periféricos em gatos medicados com dexmedetomidina associada a metadona ou nalbufina.

### 3.6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, D. R. de; PAULA, E. de; FRACETO, L. F. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1775–1783, 2008.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 181–193, 2013.

CARNEY, H. C. et al. AAFP and ISFM Feline-Friendly Nursing Care Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 5, p. 337–349, 2012.

DE WAARD-VAN DER SPEK, F. B.; VAN DEN BERG, G. M.; ORANJE, A. P. EMLA Cream: An Improved Local Anesthetic. Review of Current Literature. **Pediatric Dermatology**, v. 9, n. 2, p. 126–131, 1992.

EPSTEIN, M. E. et al. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 251–272, 2015.

FLECKNELL, P. A. Injectable Anaesthetics. In: HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. (Ed.). **Anaesthesia of the Cat**. 1st. ed. London: Baillière Tindall, 1994. p. 129–156.

FLECKNELL, P. A.; LILES, J. H.; WILLIAMSON, H. A. The use of lignocaine-prilocaine local anaesthetic cream for pain-free venepuncture in laboratory animals. **Laboratory Animals**, v. 24, n. 2, p. 142–146, 1990.

GAJRAJ, N. M.; PENNANT, J. H.; WATCHA, M. F. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. **Anesthesia & Analgesia**, v. 78, n. 3, p. 574–83, 1994.

GARCIA, E. R. Local Anesthetics. In: GRIMM, K. A. et al. (Ed.). **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2015. p. 332–356.

GIBBON, K. J. et al. Evaluation of adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the placement of jugular catheters in healthy cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 6, p. 439–441, 2003.

HALLEN, B.; CARLSSON, P.; UPPFELDT, A. Clinical study of a lignocaine-prilocaine cream to relieve the pain of venepuncture. **British Journal of Anaesthesia**, v. 57, n. 3, p. 326–328, 1985.

HOPKINS, C. S.; BUCKLEY, C. J.; BUSH, G. H. Pain-free injection in infants. Use of a lignocaine-prilocaine cream to prevent pain at intravenous induction of general anaesthesia in 1-5-year-old children. **Anaesthesia**, v. 43, n. 3, p. 198–201, 1988.

JUHLIN, L.; EVERS, H.; BROBERG, F. A lidocaine-prilocaine cream for superficial skin surgery and painful lesions. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 60, n. 6, p. 544–6, 1980.

NAGORE, L. et al. Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 36, n. 3, p. 222–8, 2013.

PYPENDOP, B. H. et al. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 6, p. 555–567, 2011.

STAFFIERI, F.; STEAGALL, P. V. Local Anesthetics and Loco-regional Techniques. In: STEAGALL, P. V.; ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. (Ed.). **Feline Anesthesia and Pain Management**. 1st. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2018. p. 67–88.

VAN LOON, F. H. et al. Pain upon inserting a peripheral intravenous catheter: Size does not matter. **The Journal of Vascular Access**, v. 19, n. 3, p. 258–265, 2018.

VAN OOSTROM, H.; KNOWLES, T. G. The clinical efficacy of EMLA cream for intravenous catheter placement in client-owned dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 5, p. 604–608, 2018.

#### **4. CONCLUSÕES GERAIS**

Os achados deste estudo nos levam a conclusão que a combinação de nalbufina, butorfanol ou metadona, associados a dexmedetomidina, nas doses utilizadas, produziram sedação intensa com baixa latência. Estes protocolos produziram baixa incidência de êmese em gatos.

Os resultados indicam que o creme de lidocaína-prilocáína, aplicado por 20 minutos, foi efetivo em prevenir reações à implantação de cateteres venosos em gatos sedados com dexmedetomidina associada à nalbufina ou metadona nas doses utilizadas.

## 5. ANEXO A

**Anexo A** – Declaração de aprovação de protocolo experimental pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRRJ, nº 113/2014.



Seropédica 07 de maio de 2015

### DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que foi aprovado o protocolo de número 113/2014 intitulado **“Efeito sedativo e analgésico da nalbufina, butorfanol ou metadona, associados à dexmedetomidina, em gatas submetidas a castração”** encaminhado pelo Professor (a) do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Heloísa Justen Moreira de Souza. Informamos que foi aprovado em reunião ordinária da CEUA-IV realizada no dia 07 de maio de 2015, após avaliação do plenário da referida Comissão.

Fabio Barbour Scott  
Coordenador CEUA-IV

Jonimar Pereira Paiva  
Vice-Coodenador CEUA-IV



## 6. ANEXO B

**Anexo B** - Publicação referente ao capítulo II, publicado na revista *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* como *short communication* em 11 de abril de 2019.

### ARTICLE IN PRESS

Veterinary Anaesthesia and Analgesia xxxx, xxx, xxx

#### SHORT COMMUNICATION

### The effects of lidocaine–prilocaine cream on responses to intravenous catheter placement in cats sedated with dexmedetomidine and either methadone or nalbuphine

Renato LS Oliveira<sup>a</sup>, Joao HN Soares<sup>b</sup>, Clarissa MR Moreira<sup>a</sup>, Camile PP Silva<sup>c</sup>, Lara PS Carrasco<sup>d</sup> & Heloisa JM Souza<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Graduate Program in Veterinary Medicine (Pathology and Clinical Sciences), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brazil

<sup>b</sup>Department of Surgical and Radiological Sciences, University of California–Davis, Davis, CA, USA

<sup>c</sup>Residency Program in Professional Health Area – Veterinary Medicine (Veterinary Anesthesiology), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brazil

<sup>d</sup>Department of Veterinary Medicine and Surgery, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brazil

**Correspondence:** Renato LS Oliveira, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR-465 km 7, Seropédica, RJ, 23897-970, Brazil. E-mail: [renatolso@gmail.com](mailto:renatolso@gmail.com)

#### Abstract

**Objective** To compare the reaction to cephalic intravenous (IV) catheter placement with or without lidocaine–prilocaine cream in cats sedated with dexmedetomidine and methadone or nalbuphine.

**Study design** Prospective, randomized, blind study.

**Animals** A group of 24 female mixed breed cats.

**Methods** Cats were randomly allocated to one of the two sedation protocols: dexmedetomidine (0.01 mg kg<sup>-1</sup>) and methadone (0.3 mg kg<sup>-1</sup>; DEXMET) or dexmedetomidine (0.01 mg kg<sup>-1</sup>) and nalbuphine (0.3 mg kg<sup>-1</sup>; DEXNALB). Sedation was scored 30 minutes later using a visual analog scale. Subsequently, a 2 × 3.5 cm area of the antebrachium over the cephalic vein was clipped, and half the cats within each protocol were randomly assigned for topical lidocaine–prilocaine cream (treatment), whereas no cream was applied to other cats (control). After 20 minutes, an attempt was made to place a 24 gauge catheter into the cephalic vein and the reaction of the cats to this procedure was scored using a numeric scale 0–3. Sedation and catheterization reaction scores were compared between sedation protocols and whether cats were administered lidocaine–prilocaine cream or not using the Friedman test followed by the Bonferroni procedure. A *p* value < 0.05 was considered significant.

**Results** Sedation scores were not different between sedation protocols or between treatment and control cats within each protocol. All cats administered lidocaine–prilocaine cream showed no reaction to IV catheter placement.

Among the control cats, no response was observed in one cat in DEXNALB. Catheterization reaction score was lower in the treatment cats in both the sedation protocols when compared with their respective controls.

**Conclusions and clinical relevance** Lidocaine–prilocaine cream applied for 20 minutes abolished the reaction to catheterization in cats sedated with dexmedetomidine and nalbuphine or methadone. Facilitation of IV catheter placement occurred within 20 minutes of lidocaine–prilocaine application.

**Keywords** catheterization, cats, dexmedetomidine, lidocaine–prilocaine cream, methadone, nalbuphine.

#### Introduction

Intravenous (IV) catheter placement is a routine, commonly painful procedure in humans (van Loon et al. 2018). Topical application of lidocaine–prilocaine cream has been used for decades to reduce this nociceptive response to venipuncture not only in humans but also in dogs and cats (Hallén et al. 1985; Flecknell et al. 1990; Flecknell 1994). The behavior of cats in response to catheterization varies from quiet to violent, and the reduction of this response is highly desirable. Any protocol using sedation or analgesia that can reduce the reaction of a cat to IV catheterization is desirable, avoiding excessive physical restraint, improving animal welfare and possibly minimizing the time spent on preanesthetic preparation of diagnostic or surgical procedures.

Although the cationic form of local anesthetics exerts the blockade of transmission in peripheral nerves, it is the base

1

Please cite this article as: Oliveira RLS, Soares JoaoHN-gHN, Moreira ClarissaMR-gMR et al. The effects of lidocaine–prilocaine cream on responses to intravenous catheter placement in cats sedated with dexmedetomidine and either methadone or nalbuphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.03.005>

form that penetrates and diffuses into tissues (Flecknell et al. 1990). The eutectic mixture of lidocaine and prilocaine, added to an emulsifier, generates a cream with high base content in the emulsion with a low total local anesthetic concentration, allowing it to penetrate the skin and provide anesthesia with less risk of toxicity (Flecknell et al. 1990). The results of a study in cats showed that systemic absorption of lidocaine and prilocaine after topical application of the cream was very low, plasma concentrations were undetectable ( $<0.3 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), and the degree of methemoglobinemia, a side effect reported in humans when the cream was applied to a large surface area or for prolonged periods of time, did not differ from animals that were not treated (Gibbon et al. 2003).

The manufacturer of the lidocaine–prilocaine cream (EMLA creme; AstraZeneca, SP, Brazil) recommends waiting for 60 minutes for full analgesia, a delay that is often not practical in the clinical setting. A study in children indicated that the cream was effective for venipuncture after 30 minutes (Hopkins et al. 1988). Our clinical experience is that an application time as short as 20 minutes can prevent reactions to venipuncture in sedated cats.

The objective of this study was to compare the reaction in sedated cats to cephalic vein catheterization with or without lidocaine–prilocaine cream. We hypothesized that lidocaine–prilocaine cream applied for 20 minutes without an occlusive dressing would reduce the behavior response of cats to cephalic vein catheterization.

## Materials and methods

This was a randomized, blinded, prospective study which was part of a larger study evaluating the perioperative use of opioids in cats and was approved by the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) Animal Care and Use Committee (no. 3188230818). A group of 24 cats recruited for ovariohysterectomy in the UFRRJ Veterinary Teaching Hospital were enrolled in this study after owners' written consent. Feral or aggressive cats were excluded. The cats were aged 8 months to 3 years and weighed 2–5 kg, with body condition scores 2–4 (1–5 scale). All cats were randomly allocated, with the aid of the 'RAND' function of Microsoft Excel (Microsoft Excel for Mac, Version 16.18; Microsoft Corporation, WA, USA), to be administered dexmedetomidine ( $0.01 \text{ mg kg}^{-1}$ ; Dexdomitor; Orion Pharma, Finland) with either methadone ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ; Mytedom; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brazil; protocol DEXMET) or nalbuphine ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ; Nubain; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda; protocol DEXNALB), intramuscularly (IM). Sedation was evaluated 30 minutes after the administration of the protocol using a visual analog scale (VAS; 0–100 mm; Bortolami et al. 2013). The evaluator (RO) was blinded to the protocol assignments. Then, an area of approximately  $7 \text{ cm}^2$  ( $2 \times 3.5 \text{ cm}$ )

on the left antebrachium was clipped. In each protocol, six cats were randomly allocated using the 'RAND' function of Microsoft Excel (Microsoft Corporation) for the administration of approximately 1 g of lidocaine–prilocaine cream on the clipped area (treatment), and no cream was applied to the other six cats of each sedation protocol (control). After 20 minutes, the cream was removed with alcohol and the area of catheterization was scrubbed with povidone iodine solution and alcohol twice in preparation for catheter placement. A 24 gauge catheter (Jelco Plus; Smiths Medical, Italy) was placed always by the same person (RO), while another person (also blinded to the treatment) restrained the cat as needed and occluded the cephalic vein.

The primary recorded outcome was the reaction of the cat to IV insertion of the catheter using a numeric scale from 0 to 3: 0, no reaction, cat recumbent and not responding to stimulation; 1, slight movement of limb, tensing of muscles and minimal restraint required; 2, limb withdrawal, attempt to move away and cat requires moderate restraint; and 3, marked attempts to escape, aggressive behavior with vocalization and cat requires maximal restraint, multiple attempts required (Flecknell et al. 1990; Bortolami et al. 2013). One investigator (RO) blinded to the treatments, scored the reaction to catheter placement.

## Statistical analysis

The scores of body condition, sedation and IV catheter placement reaction were compared within and between each sedation protocol by the Friedman test, followed by the Bonferroni correction for multiple comparisons. Spearman correlation between the IV catheter placement reaction score and VAS sedation scores were calculated for the control cats. Age and weight were compared between sedation protocols using one-way analysis of variance with Tukey *post hoc*. A *p* value  $< 0.05$  was considered enough to reject the null hypothesis. Statistical analyses were performed using MedCalc for Windows Version 18.6 (MedCalc Software, Belgium).

## Results

All 24 cats successfully completed the study. There were no differences in age, weight or body condition score of cats between sedation protocols or between control and treated cats in the same sedation protocol. All cats were free of any surgical complications and were discharged at the end of the surgery day.

The VAS sedation scores, median (range), in DEXMET were 95.5 (74–98) for the treatment and 98 (77–99) for control. Sedation scores in DEXNALB were 94 (65–99) for treatment and 97 (70–99) for control. There was no difference between treatment and control within the same sedation protocol or between sedation protocols. There was no correlation between

the sedation scores and the IV catheter placement reaction scores in the control cats ( $r = 0.2981$ ,  $p = 0.3591$ ). The catheters were successfully placed at the first attempt in all cats.

Treatments had significantly lower scores for reaction to IV catheter placement than controls in the same sedation protocol ( $p < 0.05$ ; Fig. 1). All cats administered the treatment scored 0, whereas all control cats in DEXMET and five out of six in DEXNALB were assigned a score of at least 1.

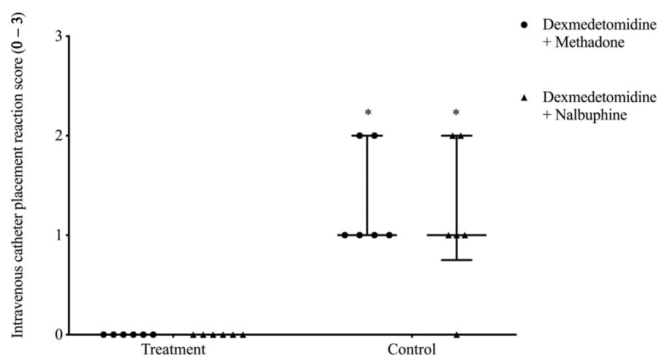
## Discussion

The main findings of this study in cats sedated with dexmedetomidine and methadone or nalbuphine were: 1) lidocaine–prilocaine cream applied to the antebrachium for 20 minutes without an occlusive dressing was effective in preventing reaction to IV catheter placement, and 2) the majority of the cats (11 out of 12) not treated with lidocaine–prilocaine cream were observed to respond to IV catheterization despite the presence of sedation.

The manufacturer's recommendation to apply the lidocaine–prilocaine cream 60 minutes prior to painful stimulus (e.g. catheterization) was long ago questioned in a study where the reaction to venipuncture in children was reduced 30 minutes after the application of lidocaine–prilocaine cream (Hopkins et al. 1988). More recently, a study in dogs found that application of lidocaine–prilocaine cream for 60 minutes in unpremedicated dogs reduced the reaction score but that there was no difference between 30 minutes of lidocaine–prilocaine cream and placebo (van Oostrom & Knowles 2018). Besides the differences inherent to the skin

and behavior of the species, it is possible that the effectiveness of the shorter application time used in the present study could be attributed to the decreased systemic absorption of the local anesthetics resulting from the vasoconstriction from dexmedetomidine (Pypendop et al. 2011). Therefore, the concentration of local anesthetics at the site of catheterization may have been higher than that achieved without dexmedetomidine. All cats in the present study had a 24 gauge catheter placed, which could be thought to elicit less pain than a larger sized catheter. This choice was made to standardize the procedure for all cats, regardless of the size of the animal. Furthermore, based on the study in humans by van Loon et al. (2018), the size of the catheter does not affect the pain response to IV catheter placement.

All cats treated with the lidocaine–prilocaine cream exhibited no reaction to catheterization, regardless of the sedation protocol. This result supports the anesthetic action of the lidocaine–prilocaine cream at the site of catheterization. Similarly, Flecknell et al. (1990) found that 14 out of 16 cats not treated with sedatives or analgesics had no reaction to venipuncture 60 minutes after the application of the lidocaine–prilocaine cream, corroborating the local anesthetic action of lidocaine–prilocaine cream. Among the control cats in the present study, only one cat had no reaction to catheterization and no cat had the highest reaction score. Flecknell et al. (1990) found that in their control group of 16 cats, six cats had no reaction and two cats had the highest scores. Despite the shorter duration of the lidocaine–prilocaine cream application, the improved efficacy of the cream in the present study when compared with Flecknell et al. (1990) may be



**Figure 1** Individual scores, median and interquartile range for intravenous catheter placement reaction score in 24 cats after sedation with dexmedetomidine ( $0.01 \text{ mg kg}^{-1}$ ) and methadone ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) or nalbuphine ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ) at 20 minutes after topical application of lidocaine–prilocaine cream (treatment) or no cream (control). Six cats in each group. Reaction score: 0, no reaction; 3, marked attempts to escape. \*Significant difference between treated and control cats within the same sedation protocol ( $p < 0.05$ ).

related to two major factors: 1) the presence of sedation and systemic analgesia from dexmedetomidine and nalbuphine or methadone, and 2) the peripheral vasoconstriction from dexmedetomidine, which might have increased the local concentration of the local anesthetics, as previously mentioned. The administration of dexmedetomidine and opioids have significant systemic analgesic and sedative effects in cats (Nagore et al. 2013), which could have minimized the response to the IV catheter placement in the cats of this study. However, Hopkins et al. (1988) have already demonstrated that premedicated children had lower pain scores for venipuncture than unpremedicated children, but the effect of lidocaine–prilocaine cream could still be noticed in the presence of sedation and/or analgesia. In addition, it is the opinion of the authors that the stress generated by restraint for IV catheterization, as well as the cat's awareness of the surroundings, are contributing factors to the reactions observed during catheterization, especially because cats are notoriously sensitive to their surroundings (Carney et al. 2012). Even though there was no correlation between the level of sedation and the degree of reaction to catheterization, the sedative/analgesic effects of the protocols used in this study can possibly explain the lack of response to the IV catheter placement in one control cat of the DEXNALB protocol.

The main limitation of this study was the absence of a group of cats without dexmedetomidine administration, eliminating the confounding effects of systemic analgesia, sedation and peripheral vasoconstriction on the assessment of topical lidocaine–prilocaine cream efficacy. However, the design of the study attempted to simulate a common scenario in feline clinical practice where dexmedetomidine is administered in combination with an opioid for sedation (Nagore et al. 2013). Future studies should evaluate the efficacy of lidocaine–prilocaine cream in different clinical situations, including unsedated cats, to confirm its role in preventing reaction to IV catheter placement.

### Conclusion

The results indicate that lidocaine–prilocaine cream applied for 20 minutes was effective in preventing reactions to IV catheter placement in cats sedated with dexmedetomidine and methadone or nalbuphine. The time from application to analgesia sufficient for catheterization was significantly shorter than the time (60 minutes) recommended by the manufacturer.

### Acknowledgements

RO received a scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)/Programa de Doutorado-sanduíche no Exterior (PDSE)/Process number 88881.188458/2018-01.

### Authors' contributions

RLSO and CMRM: study conception and design, data acquisition, management and analysis, data interpretation, writing and critical revision of the manuscript. JHNS and HJMS: study conception and design, data management and analysis, data interpretation, critical revision of the manuscript. CPPS and LPSC: study design, data acquisition and management, critical revision of the manuscript. All authors approved the final manuscript.

### Conflict of interest statement

Authors declare no conflict of interest.

### References

- Bortolami E, Murrell JC, Slingsby LS (2013) Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Vet Anaesth Analg* 40, 181–193.
- Carney HC, Little S, Brownlee-Tomasso D et al. (2012) AAEP and ISFM feline-friendly nursing care guidelines. *J Feline Med Surg* 14, 337–349.
- Flecknell PA (1994) Injectable anaesthetics. In: *Anaesthesia of the Cat*. Hall LW, Taylor PM (ed.). Baillière Tindall, UK, pp. 129–156.
- Flecknell PA, Liles JH, Williamson HA (1990) The use of lignocaine–prilocaine local anaesthetic cream for pain-free venepuncture in laboratory animals. *Lab Anim* 24, 142–146.
- Gibbon KJ, Cyborski JM, Guzinski MV et al. (2003) Evaluation of adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the placement of jugular catheters in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther* 26, 439–441.
- Hallén B, Carlsson P, Uppfeldt A (1985) Clinical study of a lignocaine–prilocaine cream to relieve the pain of venepuncture. *Br J Anaesth* 57, 326–328.
- Hopkins CS, Buckley CJ, Bush GH (1988) Pain-free injection in infants. Use of a lignocaine–prilocaine cream to prevent pain at intravenous induction of general anaesthesia in 1–5-year-old children. *Anaesthesia* 43, 198–201.
- Nagore L, Soler C, Gil L et al. (2013) Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine–pethidine and dexmedetomidine–butorphanol in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 36, 222–228.
- Pypendop BH, Barter LS, Stanley SD, Ilkiw JE (2011) Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. *Vet Anaesth Analg* 38, 555–567.
- van Loon FH, Puijn LA, van Aarle WH et al. (2018) Pain upon inserting a peripheral intravenous catheter: size does not matter. *J Vasc Access* 19, 258–265.
- van Oostrom H, Knowles TG (2018) The clinical efficacy of EMLA cream for intravenous catheter placement in client-owned dogs. *Vet Anaesth Analg* 45, 604–608.

Received 9 November 2018; accepted 13 March 2019.

Available online xxx

## 7. ANEXO C

**Anexo A** – Declaração de aprovação de protocolo experimental pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRRJ, nº 3188230818.



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Uso do creme EMLA (lidocaína/prilocaína) na implantação de catéter venoso periférico em gatos sedados.", protocolada sob o CEUA nº 3188230818 (ID 001079), sob a responsabilidade de **Heloisa Justen Moreira de Souza e equipe; Renato Leão Sá de Oliveira; Clarissa Martins do Rio Moreira; Carla Regina Gomes Rodrigues Santos** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 18/10/2018.

We certify that the proposal "Use of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for intravenous catheter placement in sedated cats.", utilizing 24 Cats (24 females), protocol number CEUA 3188230818 (ID 001079), under the responsibility of **Heloisa Justen Moreira de Souza and team; Renato Leão Sá de Oliveira; Clarissa Martins do Rio Moreira; Carla Regina Gomes Rodrigues Santos** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 10/18/2018.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **10/2018** a **01/2019** Área: **Medicina E Cirurgia Veterinária**

Origem: **Hospital Veterinário da UFRRJ**

Espécie: **Gatos**

sexo: **Fêmeas**

idade: **8 a 36 meses**

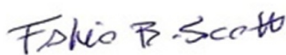
N: **24**

Linhagem: **SRD**

Peso: **2 a 5 kg**

Local do experimento: Setor de medicina felina do hospital veterinário da UFRRJ

Seropédica, 18 de outubro de 2018



Prof. Dr. Fabio Barbour Scott  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva  
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

## 8. ANEXO D

**Anexo D** - Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em protocolo experimental.



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
HOSPITAL VETERINÁRIO**

FICHA DE AUTORIZAÇÃO E CONSENTIMENTO PARA INCLUSÃO DE ANIMAIS EM  
PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Estudo: **Efeito da nalbufina, butorfanol ou metadona, associados à dexmedetomidina, em gatas submetidas a castração.**

Eu, \_\_\_\_\_,  
CPF: \_\_\_\_\_ proprietário(a) do paciente felino: \_\_\_\_\_, residente à  
Rua/Av.: \_\_\_\_\_ complemento:  
\_\_\_\_\_, cidade: \_\_\_\_\_, declaro estar ciente  
dos procedimentos envolvidos no estudo supracitado e autorizo que meu animal seja  
incluído no estudo, conduzido pela professora Heloisa Justen Moreira de Souza,  
comprometendo-me a seguir todas as orientações recebidas para o desenvolvimento do  
mesmo. Também estou ciente de que na data agendada para o procedimento, meu  
animal permanecerá sob cuidados da equipe no período entre 07:00 e 16:00h e me  
comprometo a buscá-lo ao término deste período.

Em caso de desistência comunicarei o setor de Medicina Felina do Hospital Veterinário.

Seropédica, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do proprietário

Estrada BR-465, Km 7 – Campus da UFRRJ, Seropédica, RJ – CEP 23851-000  
Tel.: (21) 2682-1637

## 9. ANEXO E

**Anexo E** – Peso, em quilogramas (kg), de gatos sedados com 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina associada a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de nalbufina (DN), 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de butorfanol (DB) ou 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona (DM).

	<b>DN</b>	<b>DB</b>	<b>DM</b>
	2,400	4,000	2,850
	2,215	2,500	3,000
	2,750	2,700	3,000
	3,600	3,350	2,900
	3,000	4,400	2,600
	3,760	2,300	2,300
	3,160	2,460	2,080
	2,850	2,700	2,200
	3,200	3,280	3,400
	2,900	2,900	2,800
	2,800	2,700	2,600
	2,700	3,400	3,600
	2,800	3,200	2,500
	2,170	3,230	2,200
Média ± DP	2,88 ± 0,46	3,08 ± 0,6	2,72 ± 0,45
(variação)	(2,17 – 3,76)	(2,3 – 4,4)	(2,08 – 3,6)

## 10. ANEXO F

**Anexo F** – Idade, em meses, de gatos sedados com 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina associada a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de nalbufina (DN), 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de butorfanol (DB) ou 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona (DM).

	<b>DN</b>	<b>DB</b>	<b>DM</b>
	24	24	12
	8	18	18
	10	20	8
	12	28	14
	24	24	8
	20	10	10
	8	24	12
	20	12	24
	12	12	24
	30	30	12
	12	28	10
	8	18	18
	20	18	20
	24	8	12
Média ± DP	16,6 ± 7,4	19,6 ± 7,1	14,4 ± 5,5
(variação)	(8 – 30)	(8 – 30)	(8 – 24)



## 11. ANEXO G

**Anexo G** – Sedação medida através de uma escala numérica descritiva de gatos sedados com 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina associada a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de nalbufina (DN), 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de butorfanol (DB) ou 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona (DM), nos tempos 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a aplicação do protocolo.

	DN			DB			DM		
	T10	T20	T30	T10	T20	T30	T10	T20	T30
	3	3	3	2	3	3	3	3	3
	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	3	3	3	3	3	3	2	3	3
	2	2	2	2	3	3	3	3	3
	1	3	3	2	3	3	2	3	3
	2	3	3	2	3	3	3	3	3
	3	3	3	2	3	3	1	2	2
	3	3	3	3	3	3	2	3	3
	2	3	3	3	3	3	2	3	3
	3	2	2	1	1	3	2	2	2
	3	3	3	2	3	3	2	3	3
	3	3	3	3	3	3	1	3	3
	2	2	2	3	3	3	2	3	3
	2	2	3	2	1	2	3	3	3
Mediana	3	3	3	2	3	3	2	3	3
Variação	1 - 3	2 - 3	2 - 3	1 - 3	1 - 3	2 - 3	1 - 3	2 - 3	2 - 3

## 12. ANEXO H

**Anexo H** – Sedação medida através de uma escala analógica visual de gatos sedados com 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina associada a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de nalbufina (DN), 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de butorfanol (DB) ou 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona (DM) ), nos tempos 10 (T10), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após a aplicação do protocolo.

	DN			DB			DM		
	T10	T20	T30	T10	T20	T30	T10	T20	T30
	93	96	98	64	93	93	85	88	89
	95	97	98	93	97	98	96	99	98
	82	84	87	92	95	98	63	98	100
	61	65	65	61	93	96	97	98	97
	38	99	99	58	86	89	71	96	98
	65	98	99	68	98	96	95	94	98
	93	96	97	72	98	98	24	69	73
	92	100	100	95	98	99	68	93	91
	70	100	97	95	97	98	73	100	100
	91	97	98	15	11	91	61	97	98
	92	81	86	64	74	80	69	97	98
	94	98	98	94	99	98	26	80	86
	69	72	75	95	99	100	68	99	99
	65	67	98	19	22	58	97	100	100
Mediana	86,50	98	97,50	70	97	98	70	98	98
Mínimo	38	65	65	15	58	83	24	73	74
Máximo	95	100	99	95	100	100	97	100	100

### 13. ANEXO I

**Anexo I** – Tempo para decúbito lateral (segundos) de gatos sedados com 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina associada a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de nalbufina (DN), 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de butorfanol (DB) ou 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona (DM).

	<b>DN</b>	<b>DB</b>	<b>DM</b>
	245	340	185
	245	170	176
	125	137	340
	380	362	303
	665	450	368
	390	376	144
	265	483	727
	148	253	425
	320	115	380
	315	878	364
	295	363	460
	245	270	442
	370	310	388
	278	570	257
Média	316,3	349,8	402,9
Desvio padrão	137,7	203,7	147,3

## 14. ANEXO J

**Anexo J** – Requerimento de propofol ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) para indução anestésica de gatos sedados com  $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina associada a  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de nalbufina (DN),  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de butorfanol (DB) ou  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de metadona (DM).

	<b>DN</b>	<b>DB</b>	<b>DM</b>
	4,17	3,25	4,56
	4,10	4,80	3,30
	5,45	4,44	8,00
	7,50	6,86	6,90
	3,33	8,64	3,10
	3,99	3,91	4,35
	6,03	6,10	9,62
	6,43	3,70	8,18
	6,25	4,88	4,70
	4,12	4,83	4,60
	4,64	4,81	6,54
	6,67	5,88	6,94
	7,14	6,87	5,20
	7,37	6,81	5,00
Média	5,514	5,413	5,785
Desvio padrão	1,431	1,505	1,941

## 15. ANEXO K

**Anexo K** – Reação para implantação de cateter venoso periférico medida através de uma escala numérica descritiva de gatos sedados com  $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina associada a  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de nalbufina (DN) ou  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de metadona (DM), recebendo aplicação do creme de lidocaína e prilocaína (+) ou nenhum tratamento (-) por 20 minutos.

DN		DM	
+	-	+	-
0	0	0	1
0	1	0	1
0	1	0	1
0	2	0	2
0	2	0	2
0	1	0	1