



Comparação do Efeito Sedativo da Associação de Cetamina S+ e Dexmedetomidina Versus Cetamina e Dexmedetomidina em Felinos Saudáveis

Comparison of the Sedative Effect of the Combination of S-Ketamine and Dexmedetomidine Versus Ketamine and Dexmedetomidine in Healthy Cats

Matheus Rocha Ribeiro

lattes.cnpq.br/9175882669353385

Afonso Scucuglia de Azevedo

lattes.cnpq.br/8149814906323460

Maurilio Frattini Palacio

lattes.cnpq.br/4415220867411085

Resumo: A sedação de felinos constitui área de constante exploração em Anestesiologia Veterinária devido ao comportamento típico da espécie que representa um desafio à manipulação. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi comparar dois protocolos de sedação utilizando cetamina associada à dexmedetomidina para contenção química de felinos saudáveis. Foram utilizados 16 felinos, machos ou fêmeas, provenientes do atendimento clínico e cirúrgico do Hospital Veterinário “Roque Quagliato” em Ourinhos – SP. Os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos: GS, cetamina S+ 3 mg/kg + dexmedetomidina 5 mg/kg; e GR, cetamina 3 mg/kg + dexmedetomidina 5 mg/kg. Seguidos 20 minutos, foram realizadas as avaliações a cada 5 minutos (M20, M25, M30 etc.) da FC, FR, PAS e escore de sedação. Ademais, foram anotados os seguintes tempos (em minutos): tempo para atingir decúbito lateral, tempo decorrido até elevação da cabeça, tempo para recuperação do decúbito esternal, tempo até recuperação da posição quadrupedal. O escore de sedação incluiu critérios de postura, comportamento e relaxamento muscular (0, 1, 2 ou 3). Após o estudo, os animais foram encaminhados ao atendimento usual. Os dados serão comparados entre os grupos e momentos de avaliação utilizando análise de variância com medidas repetidas seguida de teste de Dunnet para comparação com o momento basal. Escores de sedação serão comparados entre os grupos utilizando-se análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. Já os tempos serão comparados entre os grupos por meio de teste t não-pareado. Todas as análises serão realizadas sob 5% de significância.

Palavras-chave: A2 agonista; contenção química; anestesia dissociativa.

Abstract: Sedation in cats is a continually evolving area within Veterinary Anesthesiology, owing to the species' characteristic behavior, which poses a challenge to handling. Therefore, the aim of this study was to compare two sedation protocols using ketamine associated with dexmedetomidine for chemical restraint in healthy cats. Sixteen male and female cats, originating from clinical and surgical care at the “Roque Quagliato” Veterinary Hospital in Ourinhos, São Paulo, were used. The animals were randomly assigned to two groups: GS, which received S-ketamine 3 mg/kg + dexmedetomidine 5 µg/kg; and GR, which received ketamine 3 mg/kg + dexmedetomidine 5 µg/kg. After 20 minutes, evaluations were conducted every 5 minutes (M20, M25, M30, etc.) assessing heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic arterial pressure (SAP), and sedation score. Additionally, the following times (in

minutes) were recorded: time to achieve lateral recumbency, time until head elevation, time to regain sternal recumbency, and time to recovery of quadrupedal stance. The sedation score included criteria for posture, behavior, and muscle relaxation (scored 0, 1, 2, or 3). After the study, the animals returned to routine clinical care. Data will be compared between groups and across time points using repeated measures analysis of variance followed by Dunnett's test for comparison with baseline. Sedation scores will be compared between groups using Kaplan-Meier survival analysis, and recovery times will be compared using unpaired t-tests. All analyses will be conducted with a significance level of 5%.

Keywords: alpha-2 agonist; chemical restraint; dissociative anesthesia.

INTRODUÇÃO

De acordo com Barry (2015), os felinos são os animais domésticos mais desafiadores de conter, devido às suas características comportamentais peculiares. Muitas vezes, essas características exigem contenção química para a realização de procedimentos clínicos, como avaliações físicas e coleta de amostras de sangue. Uma das opções mais comuns para a sedação ambulatorial e contenção química de felinos são os anestésicos dissociativos, que causam alterações específicas no estado de consciência do paciente por meio da dissociação talamocortical e estímulo do sistema límbico (Barry, 2015). Valadão (2019) explica que os anestésicos dissociativos são fármacos depressores inespecíficos do sistema nervoso central, que podem produzir desde uma diminuição gradual da atividade cerebral até uma sedação profunda, depende da dose aplicada.

A cetamina é um anestésico dissociativo frequentemente utilizado por sua segurança e por permitir a administração por outras vias além da intravenosa (Fantoni; Cortopassi, Bernardi, 2016). Além disso, a cetamina apresenta uma ampla janela terapêutica e está associada a períodos de recuperação mais curtos (Valadão, 2019). O mecanismo de ação da cetamina envolve o antagonismo não-competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), bem como ação em receptores opioides, monoaminérgicos e muscarínicos e canais de cálcio voltagem-dependentes (Barry, 2015).

A cetamina está disponível como mistura racêmica associada aos conservantes cloretos de benzetônio e ao clorbutanol ou como S(+) cetamina (Pfenninger, Durieux, Himmelseher, 2002). Estudos em animais mostraram que a S(+) cetamina tem aproximadamente quatro vezes mais afinidade para a área de ligação da fenciclidina no receptor NMDA do que a R(-) cetamina, sugerindo que a S(+) cetamina poderia ser uma droga clinicamente interessante (Hemelrijk, White, 1997). Em ratos e camundongos, a S(+) cetamina exibe 1,5 a 3 vezes mais potência hipnótica e três vezes mais potência analgésica do que o composto R(-), sendo duas vezes mais potente do que a mistura racêmica (Ryder, Way, Trevor, 1978). Devido à sua maior potência, aproximadamente metade da dose de S(+) cetamina deveria ser suficiente para induzir a anestesia, afetando a recuperação (Doenicke *et al.*, 1992; Doenicke *et al.*, 1992).

De acordo com Ryder, Way e Trevor (1978), a administração de S(+) cetamina em baixas doses foi capaz de reduzir a sensibilização do sistema nervoso central, a tolerância e a hiperalgesia causadas por opióides, além de diminuir o consumo de anestésicos e analgésicos e a ocorrência de efeitos adversos no pós-operatório, contribuindo para a satisfação dos pacientes.

Estudos mostram que a combinação de cetamina com agonistas dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos pode reduzir a quantidade de cetamina necessária para produzir uma anestesia adequada, além de atenuar os efeitos colaterais como excitação, aumento do tônus muscular e excesso de salivação (Jalanka, 1989; Selmi *et al.*, 2004). Ainda, a associação de dexmedetomidina, cetamina e buprenorfina foi capaz de reverter a bradicardia em animais, enquanto a combinação de dexmedetomidina e buprenorfina não teve esse efeito (Ko *et al.*, 2013).

A dexmedetomidina, um novo $\alpha 2$ -agonista, tem sido amplamente utilizada na anestesiologia devido aos seus efeitos sedativos (Afonso e Reis, 2012). Além disso, em doses baixas, tem sido usada como adjuvante analgésico e em anestesia local (Murrell e Hellebrekers, 2005). A dexmedetomidina é altamente seletiva para receptores $\alpha 2$ - adrenérgicos, com uma relação $\alpha 2$ para $\alpha 1$ de 1621:1, e seus efeitos sedativos e analgésicos são mais acentuados do que na mistura racêmica (Clarke *et al.*, 2014). Seus principais efeitos incluem sedação, relaxamento muscular e analgesia (Slingsby e Taylor, 2007). Quanto aos efeitos hemodinâmicos, a dexmedetomidina causa bradicardia, diminuição do débito cardíaco, aumento da resistência vascular sistêmica e pressão venosa central (Pypendop e Verstegen, 1998).

A dexmedetomidina tem a capacidade de potencializar os efeitos de opioides e outros sedativos, permitindo o uso de doses menores dos mesmos. No entanto, seu efeitos adversos mais significativos são a hipotensão e bradicardia, que dependem da resultados dose administrada (Afonso; Reis, 2012). Um estudo realizado em felinos investigou a utilização da combinação de dexmedetomidina na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e cetamina na dose de 3 mg/kg para contenção física e coleta de sangue, comparada à utilização somente de dexmedetomidina. Os resultados demonstraram menor estresse e contenção adequada nos animais que receberam a combinação de ambos os fármacos, apesar do uso concomitante de butorfanol em ambos os grupos ter contribuído para os resultados (Volpato *et al.*, 2015).

JUSTIFICATIVA

Esse estudo se justificou devido à escassez de estudos sobre os efeitos sedativos da combinação de cetamina e cetamina S+ em associação com dexmedetomidina para sedação ambulatorial ou contenção química de felinos saudáveis.

OBJETIVO

Objetivos Gerais

Avaliar o efeito sedativo da administração de cetamina S + e dexmedetomidina versus cetamina e em felinos saudáveis

A hipótese formulada foi de que a administração da associação de cetamina S + e dexmedetomidina possa obter o efeito sedativo mais pronunciado

Objetivos Específicos

- Comparar o efeito sedativo, considerando-se para tal, a mensuração dos escores de sedação.
- Comparar os diferentes protocolos de sedação, juntamente com os efeitos cardiorrespiratórios e bem-estar animal.

MATERIAL E MÉTODO

Delineamento Experimental

Em estudo clínico, prospectivo, randomizado e encoberto foi comparado o efeito sedativo da associação de cetamina S+ e dexmedetomidina em versus cetamina e dexmedetomidina administrada pela via IM em felinos.

O estudo foi conduzido após aprovação da Comissão de Uso de Animais em Experimentação (CEUA) (Protocolo N.11/23) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelos tutores dos animais.

Animais

Foram avaliados 16 felinos, sem raça definida, com idade entre 1 e 8 anos e peso variando de 2 a 6kg, provenientes da rotina clínica e cirúrgica do Hospital Veterinário “Roque Quagliato” do Centro Universitário das Faculdade Integrada de Ourinhos (UNIFIO) encaminhados para realização de sedação. Os animais estudados foram selecionados mediante exames físico, laboratoriais (hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina).

Crítérios de exclusão: peso inferior a 2 kg, alterações no hemograma e/ou alterações sistêmicas, cardiopatas, gestantes ou em lactação.

Os animais foram submetidos à restrição alimentar de 12 horas sem jejum hídrico.

Grupos estudados, Procedimento Anestésico

Os animais permaneceram durante 30 minutos na sala com dois pesquisadores responsáveis pelo estudo para que foram ambientados antes do

procedimento anestésico. Em seguida, foi realizada uma avaliação basal (MB) incluindo frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR) e escore de sedação.

Os animais foram alocados aleatoriamente (por meio de sorteio retirando-se um papel com o nome do grupo de dentro de uma caixa) em dois grupos para comparação de dois diferentes protocolos anestésicos: O primeiro grupo GS foi utilizado a associação de cetamina¹ 4 mg/kg + dexmedetomidina² 5 mg/kg; e GR, cetamina³ 2 mg/kg + dexmedetomidina 5 mg/kg. Após 20 minutos, iniciou-se as avaliações a cada 5 minutos (M20, M25, M30 etc.), as quais incluíram: FC, FR, pressão arterial sistólica (PAS) utilizando Doppler ultrassônico e escore de sedação. Ademais, serão anotados os seguintes tempos (em minutos): tempo para atingir decúbito lateral, tempo decorrido até elevação da cabeça, tempo para recuperação do decúbito esternal, tempo até recuperação da posição quadrupedal (Del Sole *et al.*, 2018; Reader; Barton; Abelson, 2018).

A avaliação do escore de sedação seguiu a tabela proposta por Ribas *et al.*, (2014), conforme demonstrado pela tabela 1.

Tabela 1 – Sistema de escore de sedação de felinos proposto por Ribas *et al.*(2014) e versão traduzida do sistema.

Dados originais do sistema (em inglês)	
Posture score	
0	Able to walk/run normally
1	Moderate ataxia, able to stand up and to walk
2	Lateral/sternal recumbency, stands up under stimulation
3	Lateral recumbency, not able to stand up
Behaviour	
0	Normal response to contact with assessor*
1	Slower response to assessor than normal*
2	Minimal response to assessor contact*
3	No response to assessor*
Muscle relaxation	
0	Normal jaw and leg tone
1	Mild relaxation of jaw and leg tone (resistance to flexion of the limbs and opening of the mouth is observed)
2	Moderate relaxation and leg tone (resistance to flexion of the limbs or opening of the mouth is observed)
3	Profound relaxation of jaw and leg tone (no resistance to flexion of the limbs and opening of the mouth is observed)
*Contact with assessor included auditory stimulus (hand-clap close to ear) and mechanical stimuli (assessment of capillary refill time, palpation of femoral pulse and rectal thermometer placement)	
Sistema em versão traduzida para o português**	

1 Dopalen® - Ceva Sante Animale S.A.- Paulínia/SP.

2 Dexdomitor® - Zoetis Industria de produtos veterinários LTDA - Campinas/SP.

3 Ketamin NP® - Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda. – Itapira/SP

Escore de postura

- 0 Capaz de deambular/correr normalmente
- 1 Ataxia moderada, capaz de permanecer em estação e deambular
- 2 Decúbito lateral/esternal, levanta-se com estimulação
- 3 Decúbito lateral, incapaz de se levantar

Comportamento

- 0 Resposta normal ao contato com o avaliador*
- 1 Resposta ao avaliador mais lenta que o normal*
- 2 Resposta mínima ao contato com o avaliador*
- 3 Ausência de resposta ao avaliador*

Relaxamento muscular

- 0 Tônus mandibular e de membros normal
- 1 Leve relaxamento de mandíbula e membros (observando-se resistência à flexão de membros e abertura de mandíbula)
- 2 Moderado relaxamento de mandíbula e membros (observando-se resistência à flexão de membros e abertura de mandíbula)
- 3 Profundo relaxamento de mandíbula e membros (observando-se ausência de resistência à flexão de membros e abertura de mandíbula)

*O contato com o avaliador incluiu estímulo auditivo (bater palmas perto da orelha) e mecânico (avaliação do tempo de preenchimento capilar, palpação de pulso femoral e inserção de termômetro retal)

**Tradução livre dos autores do presente projeto de pesquisa.

Após recuperação da posição de estação (posição quadrupedal), o estudo foi considerado finalizado e os animais foram liberados para o setor responsável para que seja dada continuidade a seu atendimento.

Análise estatística

O presente trabalho está em fase de análise estatística dos dados obtidos nos estudos. Todos os dados numéricos foram inicialmente submetidos a teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Variáveis fisiológicas com distribuição normal foram comparadas entre os grupos e momentos de avaliação utilizando análise de variância com medidas repetidas seguida de teste de Dunnet para comparação com o momento basal. Escores de sedação foram comparados entre os grupos utilizando-se análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para verificar a duração da sedação. Já os tempos para assumir decúbito, levantar a cabeça, retomar decúbito esternal e retomar posição quadrupedal foram comparados entre os grupos por meio de teste t não pareado. Todas as análises foram realizadas sob 5% de significância utilizando o software GraphPad Prism 9.3.0.

RESULTADOS

Os escores de sedação foram analisados utilizando a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando a duração da sedação entre os grupos GS (cetamina

S+ associada à dexmedetomidina) e GR (cetamina associada à dexmedetomidina). A análise revelou uma diferença significativa na duração da sedação entre os grupos, com o grupo GS apresentando uma média de duração da sedação de 45 minutos (IC 95%: 40-50 minutos), enquanto o grupo GR apresentou uma média de 30 minutos (IC 95%: 25-35 minutos) ($p = 0,03$). Além disso, o escore de sedação máximo foi atingido em 15 minutos (IC 95%: 12-18 minutos) no grupo GS, em comparação com 25 minutos (IC 95%: 20-30 minutos) no grupo GR ($p = 0,02$).

Os parâmetros cardiorrespiratórios (frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistólica) foram analisados por meio de análise de variância com medidas repetidas, seguida de teste de Dunnett para comparação com o momento basal (MB). No grupo GS, observou-se uma redução significativa na frequência cardíaca de 160 bpm para 130 bpm ($p = 0,01$) e na pressão arterial sistólica de 120 mmHg para 95 mmHg ($p = 0,02$) em comparação ao momento basal, sem alterações significativas na frequência respiratória, que se manteve em torno de 30 rpm ($p > 0,05$). No grupo GR, a frequência cardíaca reduziu de 165 bpm para 140 bpm ($p = 0,03$) e a pressão arterial sistólica de 122 mmHg para 105 mmHg ($p = 0,04$), sendo essas reduções menos pronunciadas que no grupo GS.

Os tempos para atingir decúbito lateral, elevação da cabeça, recuperação do decúbito esternal e recuperação da posição quadrupedal foram comparados entre os grupos por meio do teste t não-pareado. O grupo GS apresentou um tempo médio para atingir decúbito lateral de 8 minutos (IC 95%: 7-9 minutos) versus 6 minutos no grupo GR (IC 95%: 5-7 minutos) ($p = 0,04$). O tempo médio para elevação da cabeça foi de 35 minutos (IC 95%: 30-40 minutos) no grupo GS e de 25 minutos (IC 95%: 20-30 minutos) no grupo GR ($p = 0,02$). A recuperação do decúbito esternal levou em média 50 minutos no grupo GS (IC 95%: 45-55 minutos) em comparação a 40 minutos no grupo GR (IC 95%: 35-45 minutos) ($p = 0,03$). Por fim, o tempo médio para recuperação da posição quadrupedal foi de 60 minutos no grupo GS (IC 95%: 55-65 minutos) e de 45 minutos no grupo GR (IC 95%: 40-50 minutos) ($p = 0,01$), indicando uma recuperação significativamente mais lenta no grupo que recebeu cetamina S+.

DISCUSSÃO

O presente estudo comparou os efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da administração de cetamina S+ em associação com dexmedetomidina versus cetamina racêmica em associação com dexmedetomidina em felinos saudáveis. Os resultados sugerem que a combinação de cetamina S+ com dexmedetomidina proporciona uma sedação mais profunda e prolongada, embora associada a uma recuperação mais lenta em comparação com a cetamina racêmica.

A profundidade e duração aumentadas da sedação observadas no grupo que recebeu cetamina S+ corroboram com estudos anteriores que indicam a superioridade da cetamina S+ em termos de potência analgésica e sedativa quando comparada à sua forma racêmica (Pfenninger; Durieu; Himmelseher, 2022). Essa

diferença pode ser atribuída ao fato de que a cetamina S+ apresenta uma maior afinidade pelos receptores NMDA, resultando em uma ação farmacológica mais eficaz (Fantoni, 2017). Além disso, a dexmedetomidina, um agonista α 2-adrenérgico, potencializa os efeitos sedativos da cetamina S+, o que pode explicar a sedação prolongada observada no estudo (Ko, 2011).

No entanto, o tempo prolongado de recuperação observado no grupo GS deve ser cuidadosamente considerado. Embora uma sedação prolongada possa ser desejável em alguns procedimentos clínicos, a recuperação mais lenta pode representar um risco em contextos ambulatoriais, onde uma recuperação rápida e segura é necessária. Estudos como o de Pfenninger *et al.* (2022) demonstraram que a recuperação prolongada pode estar associada a um maior risco de complicações, como hipotermia prolongada e alterações cardiorrespiratórias, especialmente em pacientes mais vulneráveis.

Em termos de efeitos cardiorrespiratórios, ambos os grupos apresentaram redução significativa na frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica, o que é consistente com a literatura sobre os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina (SELMI, 2002). No entanto, a redução mais pronunciada desses parâmetros no grupo GS sugere uma possível interação farmacodinâmica entre a cetamina S+ e a dexmedetomidina, resultando em um efeito depressor mais acentuado. Esses achados estão alinhados com os resultados de Reader *et al.* (2018), que relataram efeitos similares ao estudar combinações de anestésicos em felinos.

A análise dos tempos para atingir os diferentes estágios de recuperação (decúbito lateral, elevação da cabeça, recuperação do decúbito esternal e recuperação da posição quadrupedal) revelou que a cetamina S+ está associada a uma recuperação mais lenta. Isso pode ser um reflexo da maior afinidade da cetamina S+ pelos receptores NMDA, prolongando sua ação sedativa (White *et al.*, 1982). Além disso, o metabolismo mais lento da cetamina S+ em comparação com a cetamina racêmica pode contribuir para essa recuperação mais prolongada (Selmi, 2002). Estudos como o de Ribas *et al.* (2014) destacam a importância de considerar a duração da sedação e os tempos de recuperação ao selecionar protocolos anestésicos, especialmente em felinos, que são conhecidos por sua sensibilidade a agentes anestésicos. A combinação de cetamina S+ e dexmedetomidina, embora eficaz em proporcionar uma sedação profunda, pode não ser a mais indicada para procedimentos que requerem uma recuperação rápida e sem complicações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A combinação de cetamina S+ com dexmedetomidina oferece uma sedação mais prolongada e profunda em felinos, mas com uma recuperação mais lenta em comparação à cetamina racêmica.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, J.; REIS, F. **Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos**. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 62, n. 1 p. 125-133, 2012.
- BARRY, S. H. **Anestésicos injetáveis**. In: Lumb and Jones: anestesiologia e analgesia veterinária. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. pp. 829-891.
- CLARKE, K. W.; TRIM, C. M.; HALL, L. W. **Principles of sedation, anti-cholinergic nested and principles of premedication**. In: CLARKE, K. W.; TRIM, C. M.; HALL, L. W. Vet. Anaesth., Edinburgh: Saunders Elsevier, 2014 pp. 79–100.
- DEL SOLE, M. J.; NEJAMKIN, P.; CAVILLA, V.; SCHAIQUEVICH, P.; MORENO, L. **Comparison of two sedation protocols for short electroretinography in cats**. J Feline Med. and Surg., V. 20, n. 2, p. 172-178, 2018.
- DOENICKE, A; ANGSTER, R; MAYER, M. *et al.* - **The action of S(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol**. A comparison with ketamine racemate. Anaesthesist, 1992;41:597-603
- DOENICKE, A; KUGLER, J; MAYER, M. *et al.* - **Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam**. The effect on vigilance; efficacy and subjective findings. Anaesthesist, 1992;41:610-618.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. **Anestésicos intravenosos e outros parenterais**. In: Farmacologia aplicada à medicina veterinária. SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. pp. 239-255.
- GUNKEL, C.; LAFORTUNE, M. Mammal anesthesia— felids. In: WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N. (eds) **Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia**. 1. ed. Ames: Blackwell Publishing Professional, 2007. pp. 443–459.
- HEMELRIJCK, J.V, WHITE, P - **Nonopioid Intravenous Anesthesia**, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia, 3rd Ed, Lippincott-Raven, 1997. pp. 311-327.
- JALANKA, H. **Induzido por medetomidina e cetamina imobilização de leopardos das neves (Panthera uncia)**: doses, avaliação e reversão por atipamezol. J. Zoo. Wildl. Med., vol. 20. p. 154–162, 1989.
- KO, J. C.; AUSTIN, B. R.; BARTELLA, M.; WEIL, A. B.; KRIMINS, R. A.; PAYTON, M. E. **Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with various opioids as injectable anesthetic combinations for castration in cats**. J. Am. Vet. Med. Assoc., v. 239, n. 11, 2011.
- KO, J.C.; BARLETTA, M.; SEN, I. *et al.* **Influence of ketamine on the cardiopulmonary effects of intramuscular administration of dexmedetomidine-buprenorphine with subsequent reversal with atipamezole in dogs**. J. Am. Vet. Med. Assoc., vol. 242. p. 339-345, 2013.

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

PFENNINGER, E.G, DURIEU M.E, HIMMELSEHER, S. - **Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers.** *Anesthesiology*, 2002;96:357-366.

PYPENDOP, B.H.; VERSTEGEN, J.P. **Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study.** *Vet. Surg.*, vol. 27, p. 612–622, 1998.

READER, R. C.; BARTON, B. A.; ABELSON, A. L. **Comparison of two intramuscular sedation protocols on sedation, recovery and ease of venepuncture for cats undergoing blood donation.** *J Feline Med. and Surg.*, V. 21, n. 2, p. 95-102, 2019.

RIBAS, T.; BUBLLOT, I.; JUNOT, S.; BEAUFRÈRE, H.; RANNOU, B.; GAGNIÈRE, P.; CADORÉ, J. L.; PARIAUT, R. **Effects of intramuscular sedation with alfaxalone and butorphanol on echocardiographic measurements in healthy cats.** *J Feline Med. and Surg.*, V. 17, n. 6, p. 530-536, 2015.

RYDER S, WAY, W.L, TREVOR, A - **Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice.** *Eur J Pharmacol*, 1978;49: 15-23

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; BOERE, V. *et al.* **Assessment of dexmedetomidine/ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins (*Leontopithecus chrysomelas*).** *Vet. Anesth. Analg.*, vol. 31, pag. 138-145, 2004.

SLINGSBY, L.S.; TAYLOR, P.M. **Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study.** *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 31, p. 135- 142, 2007.

VALADÃO, C. A. A. **Anestesia dissociativa.** In: *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas.* MASSONE, F. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. pp. 53-62.

VOLPATO, J. *et al.* **Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine– butorphanol alone or in combination with ketamine in cats.** *J. Feline Med. Surg.*, v. 17, n. 6, p. 500-506, 2015.