

O USO DA DEXMEDETOMIDINA APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA

Isis Cleópatra Coelho Chaves¹; Marilda Onghero Taffarel²; Heloísa Fantini Bariquelo³; Guilherme Anzolin Cavalheiro⁴

¹ Pós-Graduando do Programa de Pós-graduação em Saúde Animal da Universidade Estadual de Maringá, Umuarama - PR, Brasil.
(isis.chaves3@gmail.com)

² Docente da Universidade Estadual de Maringá, Umuarama - PR, Brasil.

³ Discente de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá, Umuarama - PR, Brasil.

⁴ Residente de Anestesiologia Veterinária da Universidade Estadual de Maringá, Umuarama - PR, Brasil.

Recebido em: 15/05/2024 – Aprovado em: 15/06/2024 – Publicado em: 30/06/2024
DOI: 10.18677/EnciBio_2024B20

RESUMO

Os agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos alcançaram destaque na Medicina Veterinária por volta do final da década de 1960, e esses fármacos são utilizados até hoje com a finalidade de promover efeitos de sedativos e analgésicos. Esses medicamentos são classificados por meio da especificidade para o receptor alfa-2 (α_2) em relação ao receptor alfa-1 (α_1), fármacos pouco seletivos pelo receptor alfa-2, podem levar a efeitos indesejáveis pela ligação com receptores α_1 e consequentemente alteração do efeito sedativo, simpatolítico e analgésico desejado. Em decorrência disso, nos últimos anos, houve uma busca por agonistas dos receptores do tipo alfa-2 adrenérgicos com maior seletividade, especificidade e segurança em relação às vantagens e efeitos adversos ocasionados, dentre esses fármacos, a Dexmedetomidina (DEX) apresentou grande destaque no mercado e a utilização na Medicina Veterinária, relatando o emprego da DEX na atualidade veterinária e a importância do conhecimento sobre sua farmacodinâmica e sua aplicabilidade.

PALAVRAS-CHAVE: Dexmedetomidina, Farmacodinâmica, Veterinária.

THE USE OF DEXMEDETOMIDINE APPLIED TO VETERINARY MEDICINE

ABSTRACT

The α_2 adrenergic receptor agonists gained prominence in Veterinary Medicine around the end of the 1960s, and these drugs are still used today to promote sedative and analgesic effects. These medications are classified based on their specificity for the alpha-2 (α_2) receptor in relation to the alpha-1 (α_1) receptor; of the desired sedative, sympatholytic and analgesic effect. As a result, in recent years, there has been a search for alpha-2 adrenergic receptor agonists with greater selectivity, specificity and safety in relation to the advantages and adverse effects caused. Among these drugs, Dexmedetomidine (DEX) has shown great prominence in the market and use in Veterinary Medicine, reporting the use of DEX in current veterinary medicine and the importance of knowledge about its pharmacodynamics and its applicability.

KEYWORDS: Dexmedetomidine, Pharmacodynamics, Veterinary.

INTRODUÇÃO

Os fármacos agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos foram inicialmente utilizados na década de 1960 pela Medicina com o intuito de atuarem como descongestionantes nasais para humanos funcionando como vasoconstritor local, no entanto, após testes subsequentes, foi possível observar diferentes efeitos e extensão na utilização, como tratamento de pacientes hipertensivos, dependentes de drogas e álcool (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000), além da expansão de suas aplicações farmacológicas em busca de promover efeitos sedativos, analgésicos, miorrelaxantes e ansiolíticos (FANTONI; CORTOPASSI, 2010). Posteriormente, no início da década de 2000, após esses fármacos já introduzidos em práticas anestésicas em humanos, foram lançados no mercado brasileiro e iniciaram a utilização e desenvolvimento de pesquisa sobre a eficácia dessas drogas para a Medicina Veterinária (BALDO; NUNES, 2003).

O emprego da classe de agonistas de receptores α -2 adrenérgicos na Medicina Veterinária é geralmente utilizado na medicação pré-anestésica com a finalidade de tranquilizar e/ou sedar o animal, podendo coadjuvar o uso com analgésicos, sedativos e miorrelaxantes tanto para procedimentos ambulatoriais e cirúrgicos (GRIMM *et al.*, 2021).

As principais drogas que fazem parte dessa classe são: Xilazina, Detomidina, Medetomidina, Dexmedetomidina, Romifidina e Clonidina. Dentre estas, a Xilazina, é a mais conhecida pelo emprego e utilização na Medicina Veterinária desde a década de 1960, em especial relacionada a sua aplicação em grandes animais (LUNA; CARREGARO, 2019), como os equinos para a contenção em estação/sedação e analgesia, e ruminantes, entretanto, ressalta-se o provável quadro de edema pulmonar e hipoxemia resultante da ação de macrófagos intravasculares após a diminuição da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) em decorrência do efeito ocasionado ao sistema respiratório pelos agonistas de receptores α -2 adrenérgicos (ABOUELFETOUH *et al.*, 2021). Além do mais, é possível realizar a reversão por meio do antagonista ioimbina (SPINOSA *et al.*, 2023).

A Detomidina também é amplamente utilizada em equinos, principalmente para sedações em estação e contenção, proporcionando maior tempo de ação para a realização do procedimento, além do mais, possui significativo efeito analgésico (GRIMM *et al.*, 2021; SPINOSA *et al.*, 2023).

Contudo, buscando maior segurança e menor incidência de efeitos adversos, houve um crescimento na utilização de fármacos mais seletivos pelos receptores alfa-2 em relação aos receptores alfa-1 (RIBEIRO; NASCIMENTO, 2003), dentre esses fármacos, a Dexmedetomidina que tem sido amplamente aplicada na Medicina Humana e Veterinária (JULIÃO; ABIMUSSI, 2019), em especial para pequenos animais, como cães e gatos principalmente devido ao potente efeito sedativo e analgésico proporcionado.

O objetivo desse trabalho é revisar e elucidar os aspectos fundamentais relacionados à Dexmedetomidina, classificada como um agonista dos receptores α -2 adrenérgicos de acordo com a farmacodinâmica e a aplicação na Medicina Veterinária.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Os receptores adrenérgicos realizam a regulação de processos fisiológicos a partir do controle da produção ou liberação de segundos mensageiros, estes receptores podem ser classificados em alfa (α) e beta (β), e as suas demais subclassificações são (SPINOSA *et al.*, 2023): α_1 , α_2 , β_1 , β_2 .

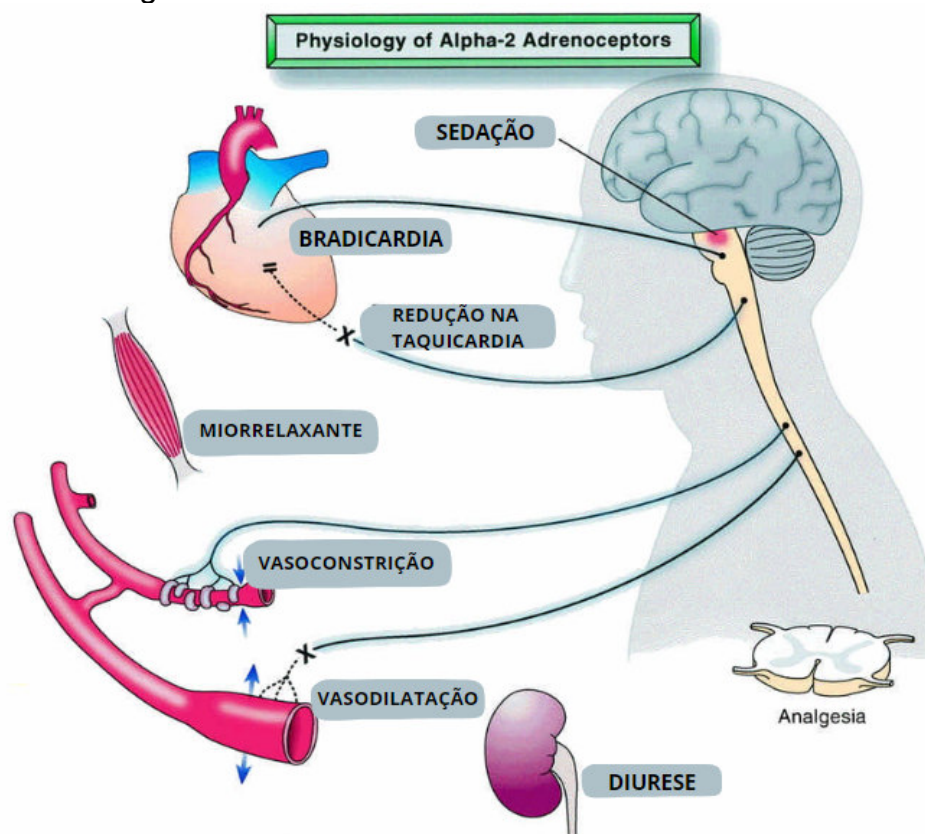
Dentre esses, é possível encontrar nos neurônios pré-sinápticos, os receptores do tipo α_1 enquanto nos pós-sinápticos são encontrados receptores do tipo α_1 e α_2 , podendo gerar diferentes efeitos ao ocorrer a ligação dos agonistas aos receptores α -adrenérgicos (SPINOSA *et al.*, 2023). Ademais, há três principais tipos de receptores alfa-2 (α_2) adrenérgicos, dentre eles: α_{2a} , α_{2b} e α_{2c} . Os receptores α_{2a} e α_{2b} possuem importância no papel antinocepcivo (DI FRANCO *et al.*, 2023), enquanto os receptores α_{2c} estão relacionados à inibição da dor neuropática (ZHAO *et al.*, 2020).

Mecanismo de ação dos agonistas receptores α_2 – adrenérgicos

Os fármacos agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos em diferentes sistemas levando à diversas respostas fisiológicas (Figura 1), mas principalmente no sistema nervoso central, a partir da ativação dos receptores α_2 – adrenérgicos, mediando a inibição de catecolaminas no sistema nervoso autônomo e central (SPINOSA *et al.*, 2023).

Os receptores alfa-2 adrenérgicos para serem ativados, ocorre a inibição da adenilciclase devido às interações com as proteínas G_i (inibitórias) diminuindo consequentemente a concentração de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), além de ativar os canais de potássio (K^+) que são controlados pelas proteínas G , posteriormente, ocorrerá a saída de potássio da célula, levando a uma condição de hiperpolarização da célula nervosa, o que irá impactar na inibição dos canais voltagem-dependentes de cálcio (Ca^{2+}), menor liberação de neurotransmissores como substância P e glutamato, favorecendo menor excitabilidade dos neurônios, e posterior sedação e analgesia (SPINOSA *et al.*, 2023).

FIGURA 1. Imagem ilustrativa sobre as respostas mediadas por receptores alfa-2 adrenérgicos



Fonte: Adaptado de Kamibayashi e Maze, p. 1345 (2000).

Especificidade dos receptores alfa2/alfa1 (α_1/α_2)

Devido a essa ampla classificação e subclassificação dos receptores adrenérgicos e seus efeitos, é evidente a busca por fármacos com maior especificidade de receptores α_2 com o intuito de melhorar o desempenho dos fármacos na utilização na Medicina Veterinária (CURY; GOMES, 2020).

A Dexmedetomidina é um isômero dextrogiro da Medetomidina que possui alta especificidade por receptores do tipo alfa-2 (Quadro 1), exercendo seus efeitos de sedação com menor depressão do sistema cardiovascular quando comparado aos outros fármacos da mesma classe (JULIÃO; ABIMUSSI, 2019).

QUADRO 1. Comparação da seletividade dos fármacos agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos.

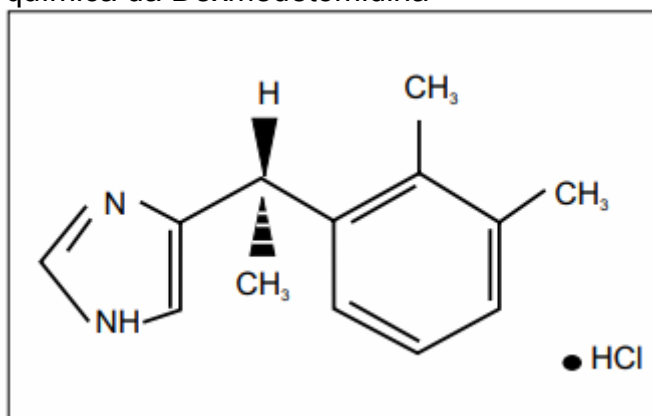
Fármacos	Relação alfa-2/alfa-1
Xilazina	160/1
Clonidina	220/1
Detomidina	260/1
Romifidina	340/1
Medetomidina	1620/1
Dexmedetomidina	1620/1

Fonte: Adaptado de Scheinin *et al.* (1989).

A Dexmedetomidina é um enantiômero dextrogiro (Figura 2) da medetomidina, é um dos agonistas dos receptores α_2 adrenérgico com maior seletividade para receptores α_2 adrenérgico, detendo importantes e intensos efeitos principalmente no sistema nervoso central, cardiovascular e respiratório, enfatizando maior cuidado durante sua utilização em relação às doses e efeitos adversos (NASCIMENTO *et al.*, 2024).

De acordo com estudos de Bhana *et al.* (2000) e Ribeiro e Nascimento (2003), a dexmedetomidina apresenta meia vida de distribuição de seis minutos, ocorrendo sua biotransformação pelo fígado, e possuindo meia vida de eliminação de aproximadamente duas horas, com cerca de 95% de eliminação por via renal conjugada ao ácido glicurônico e os outros 5% pelas fezes. Além disso, seu clearance é de 0,495 L/h x kg, com volume de distribuição de 1,33 L/kg e concentração plasmática de 0,6 mcg/L.

FIGURA 2. Imagem ilustrativa da estrutura química da Dexmedetomidina



Fonte: Adaptado Alves e colaboradores (2000)

Efeitos dos agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos: Sistema Nervoso Central

Os fármacos α_2 agonistas atingem seus efeitos devido as ligações a receptores específicos, possuindo ainda subtipos como o α -2A, α -2B, α -2C e α -2D (CURY; GOMES, 2020). Os receptores α_2 são localizados pré e pós sinapticamente em tecidos neuronais e não neuronais e no leito vascular (KUMAR *et al.*, 2020).

A depressão do sistema nervoso central ocorre a partir da redução da liberação de norepinefrina e redução de outras catecolaminas circulantes na região do *locus coeruleus*, controlada por receptores α -2A. O estímulo desses receptores inibe a enzima adenilciclase, que quando ativada pela proteína G, diminui a formação de monofosfato cíclico de adenosina, transdutor de sinal. A proteína G ao se acoplar aos receptores, causa abertura dos canais de potássio, gerando hiperpolarização celular e diminuindo a excitabilidade nervosa, levando, portanto, à sedação (TAMURA; *et al.*, 2002; JULIÃO; ABIMUSSI, 2019; CURY; GOMES, 2020).

Os efeitos sedativos da dexmedetomidina são mediados supraespinalmente, principalmente no *locus coeruleus* devido à redução da frequência de descarga dos tratos no córtex. Já os efeitos antinociceptivos são resultantes da atividade dos agonistas nas regiões pré e pós-sinápticas no corno dorsal da medula e no tronco encefálico. Apesar do impulso aferente no corno dorsal continuar, ele é modulado pela diminuição na liberação de norepinefrina e ocupação dos receptores (KUMAR *et al.*, 2020; GRIMM *et al.*, 2021).

Efeitos dos agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos: Sistema Cardiovascular

Os efeitos cardiovasculares são referentes à ligação do fármaco aos receptores α -2B, ocorrendo principalmente vasoconstrição periférica seguida de aumento da pressão arterial e bradicardia reflexa e posterior diminuição da pressão arterial. A hipotensão e bradicardia se devem à inibição da liberação da norepinefrina devido à ativação dos receptores pós-sinápticos e pelo efeito simpatolítico de baixas doses de dexmedetomidina (VALVERDE *et al.*, 2021). Já a hipertensão, segundo Kamibayashi e Maze (2000) ocorre devido à ativação de receptores α -2B na musculatura lisa dos vasos sanguíneos e pela imediata ativação dos receptores α -1, seguida por vasoconstrição (SZUMITA *et al.*, 2007; JULIÃO; ABIMUSSI, 2019; CURY; GOMES, 2020; SPINOSA *et al.*, 2023).

Os principais efeitos cardiovasculares relacionados às doses comumente utilizadas na veterinária são: diminuição do débito cardíaco, da frequência cardíaca e do tônus simpático e aumento da pós carga devido ao incremento da resistência vascular sistêmica, que resulta no aumento da pressão pulmonar (DI FRANCO *et al.*, 2023).

Outras alterações foram relatadas como a redução do fluxo sanguíneo coronariano e aumento da resistência vascular coronariana quando utilizadas doses superiores a 1mcg/kg e bloqueio atrioventricular grau II em infusões contínuas de 3 mcg/kg devido a redução do tônus simpático (FLACKE *et al.*, 1993; UILENREEF *et al.*, 2008).

Em estudo realizado por Kuusela e colaboradores (2001), ao utilizarem doses de 0,2mcg/kg, após a indução com propofol, foi observado aumento da frequência cardíaca, enquanto ao utilizar 2mcg/kg e 20mcg/kg, houve redução. Ainda, alguns animais que receberam 2mcg/kg ou 20mcg/kg apresentaram bloqueio atrioventricular grau I após a medicação pré-anestésica e durante a manutenção, enquanto animais que receberam 0,2mcg/kg apresentaram apenas após a

administração. Apenas um animal que recebeu 2mcg/kg apresentou bloqueio atrioventricular grau II após a administração.

Neste mesmo estudo, todos animais que foram medicados com 20mcg/kg apresentaram arritmia sinusal após a administração e durante a manutenção e animais que receberam 0,2mcg/kg apresentaram apenas após a administração. A pressão arterial após a medicação pré-anestésica aumentou em animais medicados com 20mcg/kg, mas após a indução, houve redução. Ainda, durante a anestesia, animais que receberam doses de 2mcg/kg e 20mcg/kg apresentaram redução na pressão arterial (KUUSELA *et al.*, 2001).

Efeitos dos agonistas dos receptores α_2 adrenérgicos: Sistema Respiratório

Mudanças na frequência respiratória, principalmente diminuição da frequência respiratória e do volume por minuto, podem ocorrer devido ao aumento da pressão parcial de dióxido de carbono e redução da pressão parcial de oxigênio quando utilizadas doses de 2-20mcg/kg, que podem resultar em um quadro de acidose metabólica em função de baixas concentrações de bicarbonato e redução do pH arterial (KÄSTNER *et al.*, 2001; KUUSELA, *et al.*, 2001). Outros efeitos como cianose e maior tempo de preenchimento capilar também são relatados no uso de dexmedetomidina ou medetomidina (KUMAR *et al.*, 2020). De acordo com Di Bella e colaboradores (2020) infusões contínuas em doses baixas de dexmedetomidina (1mcg/kg) resultou em melhor oxigenação, redução de shunt intrapulmonar e menor resistência das vias aéreas.

Kuusela *et al.* (2001) observaram sutil diminuição na pressão parcial de oxigênio em animais que receberam 20mcg/kg e aumento da pressão parcial de dióxido de carbono em todos os grupos após a indução. Além disso, após a medicação pré-anestésica, houve diminuição do pH arterial e da concentração de bicarbonato, havendo aumento desta depois da indução. Neste estudo, a frequência respiratória diminuiu consideravelmente após a indução em animais medicados com 2mcg/kg e 20mcg/kg.

Vias de administração e doses relatadas

As vias de administração da dexmedetomidina são variáveis, podendo ser realizadas via intramuscular (IM), geralmente durante a medicação pré-anestésica (MPA) em associação à opioides e outras classes farmacológicas (PAN *et al.*, 2021; LAZZARINI *et al.*, 2021), almejando melhor desempenho dos efeitos sedativos, analgésicos e facilitando o manejo clínico. As doses utilizadas na MPA por via intramuscular (IM) podem variar entre 1 – 10 mcg/kg para cães e gatos (PAN *et al.*, 2021), 3,5 mcg/kg para efeitos sedativos em equinos (LUNA; CARREGARO, 2019).

De acordo com estudos de Micieli *et al.* (2017) e López-Ramis *et al.*, (2022), que avaliaram a administração da dexmedetomidina via intranasal em cães, a fim de realizar a administração sem causar dor via aplicação intramuscular e diminuindo o estado de ansiedade do paciente, na utilização de doses abaixo de 5 mcg/kg via intranasal não foi notado efeito sedativo diferente daquele quando administrado por via intramuscular em cães hígidos, facilitando apenas o manejo para a cateterização intravenosa (LÓPEZ-RAMIS *et al.*, 2022), todavia quando administradas doses de 20 mcg/kg via intranasal foi possível notar maior grau de sedação em comparação a administração feita por via intramuscular (MICIELI *et al.*, 2017).

Segundo o estudo de Hommuang e colaboradores (2022), em relação à administração de dexmedetomidina por via intranasal em gatos, na dose de 20 mcg/kg, foi possível observar efeito moderado de sedação, no entanto, menor em

comparação ao grupo via intramuscular, além do mais foram observados efeitos adversos como vômito e hipertermia após a administração intranasal.

Em relação a administração por via intravenosa (IV), as aplicações podem ser realizadas durante o momento da indução por meio de *bolus* e durante a manutenção anestésica através da taxa de infusão contínua, podendo ter doses que variam de 0,5 – 1 mcg/kg/h em cães (CONGDON *et al.*, 2013; DI BELLA *et al.*, 2020). Em cavalos, segundo o estudo de Shane e colaboradores (2021) foram utilizadas doses de dexmedetomidina via intramuscular de 5 – 10 mcg/kg e por via intravenosa foram realizados bolus de 5 mcg/kg seguido de taxa de infusão contínua de 5 – 10 mcg/kg/h, proporcionando ao grupo intravenoso (bolus mais taxa de infusão contínua) um início de ação mais rápido e com maior grau de sedação e analgesia quando comparado ao grupo intramuscular.

Além disso, o uso da Dexmedetomidina na medicação pré-anestésica ou como infusão contínua durante o período perianestésico determinou a diminuição no requerimento de anestésicos gerais como o isoflurano em cães (AANTAA *et al.*, 1997; MUNIYAPPA *et al.*, 2016) e em cavalos (RAVIKUMAR *et al.*, 2024), sevoflurano (MARQUEZ-GRADOS *et al.*, 2020) e do propofol durante a anestesia total intravenosa (TIVA) em cães (BOFF *et al.*, 2019; BOFF *et al.*, 2022) e em gatos (HOMMUANG *et al.*, 2022).

Antagonista da Dexmedetomidina: Atipamezole

O antagonista Atipamezole promove a reversão dos efeitos simpatolíticos e sedativos da Dexmedetomidina de forma dose-dependente, ou seja, a dose do reversor deve ser a mesma dose utilizada pelo agonista receptor de α -2 adrenérgicos (SPINOSA *et al.*, 2023).

Além disso, o fármaco possui meia vida de eliminação de duas horas, coincidindo com o tempo de meia vida da Dexmedetomidina. Os efeitos de supressão iniciam em cerca de 5 minutos após a administração (BALDO; NUNES, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Dexmedetomidina obteve ascensão no mercado Veterinário devido as suas características farmacológicas e segurança, principalmente pela alta especificidade aos receptores alfa-2 adrenérgicos, evidenciando maior potência de efeitos de sedação, analgesia, além de contribuir com outros fármacos como adjuvante na medicação pré-anestésica e diminuindo a taxa de anestésicos gerais. Além disso, é um fármaco que pode ser utilizado para uma variedade de espécies, entretanto com variabilidade de doses e também em diferentes pacientes, à exceção de casos que a utilização desse medicamento leve à efeitos desfavoráveis em decorrência das alterações hemodinâmicas do paciente.

REFERÊNCIAS

ABOUELFETOUH, M. M.; DING, Y.; DING, M.; SALAH, E. Application of α 2-adrenergic agonists combined with anesthetics and their implication in pulmonary intravascular macrophages-insulted pulmonary edema and hypoxemia in ruminants. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, p. 478-502, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/jvp.12960> >. doi: 10.1111/jvp.12960

ALVES, T. C. A.; BRAZ, J. R. C.; VIANNA, P. T. G. α 2 Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 50,

n. 5, 2000. Disponível em: <
<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/3183a31c-08ca-451c-9e40-1024cfac08f6/content>>

AANTAA, R.; JAAKOLA, M. L.; KALLIO, A.; KANTO, J. Reduction of the alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*. **American Society of Anesthesiologists**, v. 86, n. 5, p. 1055-1060, 1997. Disponível em:<
<https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/86/5/1055/36054/Reduction-of-the-Minimum-Alveolar-Concentration-of>>

BALDO, C. F.; NUNES, N. Dexmedetomidine, uma nova opção na anestesiologia veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1, p. 155 – 162, 2003. Disponível: <
<https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/view/2142>>

BHANA, N.; GOA, K.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. **Drugs**, Sydney, v.59, n.2, p.263-268, 2000. Disponível em: <
<https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200059020-00012>>

BOFF, G. A.; NASPOLINI, B. M.; KALB, A. C.; PIRES, B.; De LIMA, C. M.; GUIM, T. N. et al. Anestesia total intravenosa com propofol e dexmedetomidina em cadelas submetidas à ovário-histerectomia. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e25411528004-e25411528004, 2022. Disponível: <
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28004>>

BOFF, G.A.; ANDRADES, J.L.; NASPOLINI, B.; KALB, A.C.; GEHCRKE, M.I.; NOBRE, M.O. Descrição das alterações cardiovasculares e respiratórias da infusão contínua de dexmedetomidina na anestesia com propofol para cirurgia de castração em cães. **ENPOS**, Pelotas, 2019. Disponível em: <
https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2019/CA_02912.pdf>

LUNA, S. P. L.; CARREGARO, A. B. **Anestesia e Analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**.1. Ed. São Paulo: Editora MedVet LTDA, 2019.

CONGDON, J. M.; MARQUEZ, M.; NIYOM, S.; BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 40, n. 5, p. 464-471, 2013. doi: 10.1111/vaa.12036. Disponível em:<
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716304354>>

CURY, L. P.; GOMES, D. E. Uso da dexmedetomidina na Medicina Veterinária. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1,2020. Disponível em:<
<https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/372>>

DI BELLA, C.; SKOUROPOULOU, D.; STABILE, M.; MURESAN, C.; GRASSO, S. LACITIGNOLA, L. *et al.* Respiratory and hemodynamic effects of 2 protocols of low-dose infusion of dexmedetomidine in dogs under isoflurane anesthesia. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 84, n. 2, p. 96-107, 2020. Disponível em:<
<https://www.ingentaconnect.com/content/cvma/cjvr/2020/00000084/00000002/art00004>>

DI FRANCO, C.; EVANGELISTA, F.; BRIGANTI, A. Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. **Frontiers in Veterinary Science**. v. 10, p. 1135124, 2023. Doi: 10.3389/fvets.2023.1135124. Disponível em:< <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1135124/full?fbclid=IwAR0xIZhban3jGYbSCLSUfaTzel-ACaLxcnDjmsS2184xbp4VwtgHo-pehL0>>

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. Ed. São Paulo: Editora Roca, 2010.

FLACKE, W. E.; FLACKE, J. W.; BLOOR, B. C.; MCINTEE, D. F.; SAGAN, M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 7, n. 1, p. 41-49, 1993. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/1053077093901174>>

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. Q.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em Veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2021.

HOMMUANG, K.; SATTASATHUCHANA, P.; THENGCHAI SRI, N. Effects of intranasal and intramuscular dexmedetomidine in cats receiving total intravenous propofol anesthesia. **Veterinary World**, v. 15, n. 7, p. 1706, 2022. doi: 10.14202/vetworld.2022.1706-1713. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9394123/>>

JULIAO, G. H.; ABIMUSSI, C. J. X. Uso de dexmedetomidina em Medicina Veterinária: revisão de literatura **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 17, n. 1, p.26-32, 2019. Disponível em: < <https://revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/37840>>

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. **Clinical Uses of α_2 adrenergic agonists**. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.93, n.5, p.1345-1349, 2000. Disponível em:< <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/93/5/1345/38691/Clinical-Uses-of-2-Adrenergic-Agonists>>

KÄSTNER, S. B. R.; VON RECHENBERG, B.; KELLER, K.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. **Journal of Veterinary Medicine series A**, v. 48, n. 4, p. 231-241, 2001. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1439-0442.2001.00354.x?casa_token=xDcm6CMwbs8AAAAA%3AHt066vdTIV5JgB-uy62X4s_mBKxBBeg4og4kyhO-nLiRwyYPIjukswz48cA_0XZiBKdfNe_zHaZs0TWK>

KUMAR, R.; AAKANKSHA, A. K.; VERMA, N. K., SAXENA, A. C.; HOQUE, M. Systemic effects and clinical application of dexmedetomidine. **Pharm Innov J**, v. 9, p. 241-6, 2020. Disponível em:< https://www.researchgate.net/profile/Rajesh-Kumar-363/publication/349477403_Systemic_effects_and_clinical_application_of_dexmedetomidine/links/60323f334585158939bc3cf0/Systemic-effects-and-clinical-application-of-dexmedetomidine.pdf>

KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEN, M.; MYKKÄNEN, K.; ROPPONEN, H.; VAINIO, O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1073-1080, 2001. doi:10.2460/ajvr.2001.62.1073. Disponível em:< <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/62/7/ajvr.2001.62.1073.xml>>

LAZZARINI, E.; GIOENI, D.; DEL PRETE, G.; BRIOSCHI, F.; AGOSTINETTO G.; CAROTENUTO, A. Sedative effects of intramuscular dexmedetomidine and ketamine at sub-anesthetic dose alone or in combination with methadone in healthy dogs. **Top Companion Anim Med.** v. 45, p. 100579, 2021. doi: 10.1016/j.tcam.2021.100579. Disponível em:< https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973621000726?casa_token=wLg30hMwxV4AAAAA:Q5qve853NrR0AzaNRHeT4wb_B6alodbuDc85awZUBSdq3raGvmVYpeyxmDbAj-U0BRdB2TST17EL>

LÓPEZ-RAMIS, V.; CANFRÁN, S.; DE SEGURA, I. A. G. Comparison of the sedative effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine at low doses in healthy dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 6, p. 572-579, 2022. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298722001301>>

MARQUEZ-GRADOS, F.; VETTORATO, E.; CORLETTTO, F. Sevoflurane with opioid or dexmedetomidine infusions in dogs undergoing intracranial surgery: a retrospective observational study. **Journal of Veterinary Science**, v. 21, n. 1, 2020. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000903/>>

MICIELI, F.; SANTANGELO, B.; REYNAUD, F.; MIRRA A.; NAPOLEONE, G.; DELLA VALLE, G. et al. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 4, p. 703-709, 2017. doi: 10.1016/j.vaa.2016.08.009. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S146729871730106X>>

MUNIYAPPA, R. B.; RAJAPPA, G. C.; GOVINDSWAMY, S.; THAMANNA, P. P. Effect of dexmedetomidine bolus dose on isoflurane consumption in surgical patients under general anesthesia. **Anesthesia Essays and Researches**, v. 10, n. 3, p. 649-654, 2016. Disponível em:< https://journals.lww.com/anar/fulltext/2016/10030/Effect_of_dexmedetomidine_bolus_dose_on_isoflurane.49.aspx>

NASCIMENTO, J. S; MURICY NETO, J.; PEREIRA, A. W. P. Dexmedetomidina: Um fármaco versátil da anestesia moderna. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 8, n. 1, p. 12-18, 2024. Disponível em: < <https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/view/509> >

PAN, S. Y.; LIU, G.; LIN, J.H.; JIN, Y. P. Efficacy and safety of dexmedetomidine premedication in balanced anesthesia: a systematic review and meta-analysis in dogs. **Animals**. v. 11, n. 11, p. 3254, 2021. doi: 10.3390/ani11113254. Disponível em:< <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/11/3254>>

RAVIKUMAR, K.; RAMAKRISHNAN, S.; HARIDOSS, P.; ARTHANARI, K. T. Effects of intravenous xylazine versus dexmedetomidine premedication with ketamine-midazolam-isoflurane anaesthesia for castration in horses. **The Indian Journal of Animal Sciences**, v. 94, n. 2, p. 117-122, 2024. Disponível em: <<https://epubs.icar.org.in/index.php/IJAnS/article/view/135343>>

RIBEIRO, V. N.; NASCIMENTO, P. J. Uso de dexmedetomidina em anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 1, p. 97-113, 2003.

SCHEININ, H.; VIRTANEN, R.; LAMMINTAUSTA, R.; SCHEININ, M. I. I. C. A. Medetomidine – a novel alpha 2-adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 635-651, 1989.

SHANE, S. E.; LANGSTON, V. C.; WILLS, R. W.; DENNEY, W. S.; KNYCH, H.; FONTENOT, R. L.; ROBERT, E. M.; NATALINI, C. C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous continuous rate infusion and repeated intramuscular administration of dexmedetomidine in standing horses. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 44, n. 4, p. 533-543, 2021.

SPINOSA, H. de S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2023.

SZUMITA, P. M.; BAROLETTI, S. A.; ANGER, K. E.; WECHSLER, M. E. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. **American journal of health-system pharmacy**, v. 64, n. 1, p. 37-44, 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/64/1/37/5134740?login=false>>

TAMURA, E. Y.; BARROS, P. S.; CORTOPASSI, S. R.; AMBRÓSIO, A. M.; FANTONI, D. T. Effects of two preanesthetic regimens for ophthalmic surgery on intraocular pressure and cardiovascular measurements in dogs. **Vet Ther**, v. 3, n. 1, p. 81-87, 2002. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Aline-Ambrosio/publication/11322473_Effects_of_two_prealanesthetic_regimens_for_ophthalmic_surgery_on_intraocular_pressure_and_cardiovascular_measurements_in_dogs/links/004635205295eee8e6000000/Effects-of-two-preanesthetic-regimens-for-ophthalmic-surgery-on-intraocular-pressure-and-cardiovascular-measurements-in-dogs.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail>

VALVERDE, T. T. A.; HOPKINS, A.; O'SULLIVAN, M. L.; BRAD, H.; ARROYO, L. Use of intravenous lidocaine to treat dexmedetomidine induced bradycardia in sedated and anesthetized dogs. **Association of Veterinary Anaesthetists**, v. 48, n. 2, p. 174-186, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298720302798>>

UILENREEF, J. J.; MURRELL, J. C.; MCKUSICK, B. C.; HELLEBREKERS, L. J. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 35, n. 1, p. 1-12, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716307474>>

ZHAO, Y., HE, J., YU, N., JIA, C., Wang, S. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain. **Frontiers in neuroscience**, v. 14, p. 330, 2020. Disponível em:<<https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.00330/full>>