



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL

LARISSA DE SANT' ANA ALVES

**FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DEXMEDETOMIDINA (2
µg/KG) POR VIA INTRAVENOSA EM CÃES**

MOSSORÓ

2023

LARISSA DE SANT' ANA ALVES

**FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DEXMEDETOMIDINA (2
μg/KG) POR VIA INTRAVENOSA EM CÃES**

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Animal do Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Mestre em Ciência
Animal.

Linha de Pesquisa: Anestesiologia veterinária.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Valéria Veras de Paula

Coorientador: Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva

MOSSORÓ

2023

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

A474f Alves, Larissa.
Farmacocinética e Farmacodinâmica da
Dexmedetomidina (2 µg/kg) por Via Intravenosa em
Cães / Larissa Alves. - 2023.
46 f. : il.

Orientadora: Valéria Veras de Paula.
Coorientador: Gabriel Araújo da Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
, 2023.

1. Sedação. 2. Agonista ?2-adrenérgico. 3.
Farmacologia. 4. Anestesia veterinária. I. Veras
de Paula, Valéria , orient. II. da Silva, Gabriel
Araújo, co-orient. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

LARISSA DE SANT' ANA ALVES

**FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DEXMEDETOMIDINA (2
µg/KG) POR VIA INTRAVENOSA EM CÃES**

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Animal do Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Mestre em Ciência
Animal.

Linha de Pesquisa: Anestesiologia

Defendida em: ____ / ____ / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a. Valéria Veras de Paula (UFERSA)
Presidente

Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva (UEAP)
Membro Examinador Externo

Prof. Dr. Jose Trinidad Perez Urizar (UASLP)
Membro Examinador Externo

Prof.^a Dr.^a Talyta Lins Nunes (UFERSA)
Membro Examinador Suplente

Prof. Dr. Raimundo Alves Barreto Junior (UFERSA)
Membro Examinador Suplente

Com todo amor e gratidão, às minhas queridas avós e a minha melhor amiga ao longo de 19 anos, Milly, que precisaram viajar e exercer seus papéis de anjos no céu (In Memoriam).

Aos meus pais, Cléber Alves e Maria Aparecida Alves e ao meu irmão, Cléber Alves Jr, por todo apoio, incentivo e cuidado. Vocês são fontes de inspiração constante.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo desta trajetória.

Aos meus familiares, por todo o apoio, incentivo e suporte, que foram cruciais para a realização deste trabalho. Apesar de termos passado pelos anos mais difíceis das nossas vidas, de forma tão consecutiva, conseguimos superar juntos. Independentemente de minha avó Raimunda e minha avó Eulina não estarem presencialmente neste momento, sei que elas estarão eternizadas em todas as conquistas da nossa família. Essa representa uma delas!

Agradeço aos meus pequenos de quatro patas, Toquinho e Thor, como também a Milly, que virou uma estrelinha, mas se eternizou em minha vida.

Agradeço aos meus amigos que mesmo distante sempre estiveram ao meu lado, através de uma amizade incondicional, com todo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei aos meus estudos.

Agradeço a minha orientadora, Valéria Veras de Paula, por todos ensinamentos, que agregaram tanto para minha vida profissional, bem como, a pessoal. Conquistei muita sabedoria e experiência sob esta orientação. Sou grata pela confiança, conselhos, apoio e compreensão com a qual guiou o meu aprendizado.

Agradeço ao meu coorientador, Gabriel Araújo, por toda contribuição e elucidação deste projeto desenvolvido. Suas considerações e ensinamentos foram cruciais! A Kathryn Nóbrega, Jerson Cavalcante e todos os demais colegas que dedicaram seu tempo para contribuir na execução deste experimento, dando todo o suporte necessário, independente de dia ou hora. Agradeço aos cães que foram fonte deste estudo e aos seus tutores, pela confiança na nossa equipe e apoio à ciência! Todos vocês foram essenciais!

Agradeço a CAPES por ser a fonte de financiamento deste projeto de mestrado e a UFERSA por me receber e acolher como sua aluna, possibilitando a realização desta titulação e contribuição na medicina veterinária.

Agradeço a banca examinadora por interesse, colaboração e disponibilidade.

Por fim, agradeço a todos que foram coadjuvantes nesta caminhada.

Se quiser triunfar na vida, faça da perseverança
a sua melhor amiga; da experiência, o seu
conselheiro; da prudência, o seu irmão mais
velho; e da esperança, o seu anjo da guarda.

(Joseph Addison)

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DEXMEDETOMIDINA (2 $\mu\text{g/kg}$) POR VIA INTRAVENOSA EM CÃES

ALVES, Larissa de Sant'Ana. Farmacocinética e Farmacodinâmica da Dexmedetomidina (2 $\mu\text{g/kg}$) por via intravenosa em cães. 2023. 46 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró – RN, Brasil, 2023.

RESUMO: A dexmedetomidina vem sendo amplamente utilizada na medicina veterinária, entretanto estudos que avaliem a farmacocinética e farmacodinâmica em baixas doses administradas através de bolus intravenoso em cães, ainda é limitada. O objetivo do presente estudo foi avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomidina (2 $\mu\text{g/kg}$) após administração de bolus IV em seis cães adultos, hígidos ($6,8 \pm 3,0$ kg), com velocidade de 1 $\mu\text{g/kg/minuto}$. Os parâmetros farmacocinéticos foram obtidos pela cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas (UPLC-MS/MS), por coletas sanguíneas seriadas, obtendo-se as concentrações plasmáticas do fármaco nos momentos basal e 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 e 5 horas após o bolus. Para farmacodinâmica, a FC, f , PAS, PAM e PAD, a glicemia e o escore de sedação embasado pela END de Grint (0-21), considerando-se leve (4 a 6), moderada (6 a 12) ou profunda (13 a 21), foram avaliados no momento basal (T0), a cada 3 minutos (T3 a T21) e após 30 (T30) e 60 (T60) minutos, sendo $p \leq 0,05$. Como resultados farmacocinéticos, a concentração plasmática do fármaco no tempo zero (C_0) foi de $3,13 \pm 1,15$ ng/mL, o tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) foi de $28,28 \pm 6,14$ minutos, enquanto a área sob a curva (AUC) foi $467,44 \pm 60,42$ ng/mL/min, o clearance (Cl) $5,46 \pm 0,91$ mL/min/kg e o volume de distribuição ($V_{d_{ss}}$) foi $146,19 \pm 21,04$ mL/kg. A FC (bpm) reduziu significativamente a partir de T6 (79 ± 21) até T21 (78 ± 31), comparado ao T0 (116 ± 28). A f (mrpm) diminuiu desde T3 (43 ± 44) até T60 (41 ± 23), sendo T0 = 70 ± 48 . A PAS, PAM e PAD (mmHg) elevou-se em T18, mas ao final das avaliações (T60) não tinham mais alterações estatisticamente relevantes. A glicemia não demonstrou alteração considerável estatisticamente. Ocorreu sedação em todos momentos pós-bolus, com pico máximo em T12 (END 8 ± 6). A dose de 2 $\mu\text{g/kg}$ da dexmedetomidina por via intravenosa, causou sedação moderada em cães hígidos. Apesar de rápida metabolização e excreção, verificou-se alterações cardiovasculares, porém sem repercussão clínica importante nos pacientes estudados.

Palavras-chave: Sedação; agonista α_2 -adrenérgico; farmacologia; anestesia veterinária.

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF INTRAVENOUS DEXMEDETOMIDINE (2 µg/KG) IN DOGS

ALVES, Larissa de Sant'Ana Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Dexmedetomidine (2 µg/kg) in Dogs. 2023. 46 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró – RN, Brasil, 2023.

ABSTRACT: Dexmedetomidine has been widely used in veterinary medicine, however studies that evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics at low doses administered through intravenous boluses in dogs are still limited. The aim of the present study was to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine (2 µg/kg) after IV bolus administration in six healthy adult dogs (6.8 ± 3.0 kg), at a rate of 1 µg/kg/minute. Pharmacokinetic parameters were obtained by ultra-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (UPLC-MS/MS), by serial blood collections, obtaining plasma drug concentrations at baseline and 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 and 5 hours after bolus. For pharmacodynamics, HR, f, SBP, MAP and DBP, blood glucose and sedation score based on Grint's END (0-21), considering mild (4 to 6), moderate (6 to 12) or profound (13 to 21), were evaluated at baseline (T0), every 3 minutes (T3 to T21) and after 30 (T30) and 60 (T60) minutes, with $p \leq 0.05$. As pharmacokinetic results, the plasma concentration of the drug at time zero (C0) was 3.13 ± 1.15 ng/mL, the half-life (T1/2) was 28.28 ± 6.14 minutes, while the area under the curve (AUC) was 467.44 ± 60.42 ng/mL/min, the clearance (Cl) 5.46 ± 0.91 mL/min/kg and the volume of distribution (Vdss) was 146.19 ± 21.04 mL/kg. HR (bpm) significantly reduced from T6 (79 ± 21) to T21 (78 ± 31), compared to T0 (116 ± 28). The f (mrpm) decreased from T3 (43 ± 44) to T60 (41 ± 23), with T0 = 70 ± 48 . PAS, PAM and PAD (mmHg) increased at T18, but at the end of the evaluations (T60) had no further statistically significant changes. Glycemia showed no statistically significant change. Sedation occurred at all post-bolus moments, with a maximum peak at T12 (END 8 ± 6). The intravenous dose of 2 µg/kg of dexmedetomidine caused moderate sedation in healthy dogs. Despite rapid metabolism and excretion, cardiovascular changes were observed, but without significant clinical repercussions in the patients studied.

Keywords: Sedation; α_2 -adrenergic agonist; pharmacology; veterinary anesthesia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Concentração plasmática média da dexmedetomidina com relação ao tempo transcorrido em cães (n=6) administrada por via intravenosa (IV) na dose de 2 $\mu\text{g.kg}$ 29

Figura 2 — Concentrações médias da dexmedetomidina administrada por via intravenosa (IV) na dose de 2 $\mu\text{g.kg}$ no plasma canino correlacionado ao efeito sedativo, avaliado em 01 hora 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros e variáveis farmacocinéticas da dexmedetomidina em plasma de cães após administração intravenosa (IV) de 2 µg.kg 30

Tabela 2 – Parâmetros cardiorrespiratórios após administração intravenosa da dexmedetomidina em cães após administração intravenosa (IV) de 2 µg.kg..... 31

Tabela 3 – Escore de sedação após administração intravenosa da dexmedetomidina em cães após administração intravenosa (IV) de 2 µg.kg 32

Tabela 4 – Valores da glicemia após administração intravenosa da dexmedetomidina em cães após administração intravenosa (IV) de 2 µg.kg 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Trifosfato de adenosina
AUC _{0→t}	Área sob a curva do tempo zero até a última mensuração
AUC _{0→∞}	Área sob a curva do tempo zero até o infinito
bpm	Batimentos por minuto
C ₀	Concentração máxima ao tempo zero
Cl	Depuração
CYP450	Citocromo P-450
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
END	Escala numérica descritiva
<i>f</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
IV	Intravenosa
Kg	Kilograma
Mg	Miligrama
ml	Mililitro
mrpm	Movimentos respiratórios por minuto
ng	Nanograma
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
T0	Momento basal
T1	03 minutos após administração da dexmedetomidina
T2	06 minutos após administração da dexmedetomidina
T3	09 minutos após administração da dexmedetomidina
T4	12 minutos após administração da dexmedetomidina
T5	15 minutos após administração da dexmedetomidina
T6	18 minutos após administração da dexmedetomidina
T7	21 minutos após administração da dexmedetomidina
T8	30 minutos após administração da dexmedetomidina
T9	01 hora após administração da dexmedetomidina

T10	1,5 horas após administração da dexmedetomidina
T11	02 horas após administração da dexmedetomidina
T12	03 horas após administração da dexmedetomidina
T13	04 horas após administração da dexmedetomidina
T14	05 horas após administração da dexmedetomidina
T _{máx}	Tempo para atingir a concentração máxima
TR	Temperatura retal
V _d	Volume de distribuição
μg	Micrograma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1	SEDAÇÃO NA MEDICINA VETERINÁRIA	17
3.2	AGONISTA DO RECEPTOR α_2 -ADRENÉRGICO	17
3.3	DEXMEDETOMIDINA (4-[(1S)-1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole)	18
3.3.1	Farmacocinética da Dexmedetomidina	19
3.3.2	Farmacodinâmica da Dexmedetomidina	20
4	ARTIGO CIENTÍFICO:	22
4.1	RESUMO	23
4.2	INTRODUÇÃO	24
5	MATERIAL E MÉTODOS	25
5.1	ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL	25
5.2	PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DAS AMOSTRAS	26
5.3	INSTRUMENTAÇÃO, CONDIÇÕES LC-MS/MS	26
5.4	MÉTODO DE VALIDAÇÃO	27
5.5	ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA	27
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
6.1	RESULTADOS	29
6.2	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A sedação promove um estado do qual o paciente tem sua resposta fisiológica a estímulos externos reduzida. Destaca-se como procedimento rotineiro na medicina veterinária, com intuito de proporcionar maior segurança durante a manipulação do animal, além de possibilitar procedimentos ambulatoriais, sem a necessidade de submeter o animal à anestesia geral (WAGNER; HECKER; PANG, 2017). Por outro lado, antecedendo-se à anestesia geral quando necessário, a sedação também faz parte de uma das etapas cruciais da anestesia, denominada de medicação pré-anestésica, com intuito de desenvolver ansiólise, contribuir para uma anestesia balanceada e favorecer a analgesia preventiva, em fármacos que possuem conjuntamente propriedades analgésicas, produzindo assim, uma recuperação suave e de qualidade ao paciente (MARTINEZ-TABOADA; REDONDA, 2020).

Os agonistas dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos são utilizados com sucesso em diversos cenários clínicos, inclusive, em unidades de terapia intensiva, promovendo sedação, analgesia e ansiólise (KEMP; HENDERLIGHT; NEVILLE, 2006).

A dexmedetomidina foi aprovada no final de 1999 pela Food and Drug Administration (FDA). É reconhecida por sua alta seletividade para o receptor $\alpha 2$ -adrenérgicos na proporção $\alpha 2$: $\alpha 1$ de 1620:1 (FLACKE et al., 1993) e tornou-se representante dos sedativos com alta eficácia e com propriedades analgésicas (FRANKEN, 2008; MURRELL & HELLEBREKERS, 2005), além de provocar menor depressão cardiovascular comparando-a com os demais agonistas $\alpha 2$ disponíveis no mercado, a dexmedetomidina se tornou o sedativo de predileção nos dias atuais (UILENREEF et al., 2008).

Entretanto, doses administradas em bolus de dexmedetomidina podem levar a quadros com hipertensão significativa (HANNIVOORT; ABSALOM; STRUYS, 2020) e bradicardia reflexa, além de hipoventilação, vômito, hipotermia, arritmias (bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau), hiperglicemia e cianose (SINCLAIR, 2003), o que pode contraindicar seu uso, a depender da dose e/ou via de administração, para pacientes com comorbidades ou situações específicas que possam ser influenciadas negativamente por tais efeitos adversos.

As doses propostas de dexmedetomidina isolada ou associada a outros fármacos para pequenos animais foram de 2 $\mu\text{g/kg}$ por via intravenosa e 10 a 20 $\mu\text{g/kg}$ por via intramuscular (KUUSELA et al., 2001; MENDES et al., 2003).

Apesar do seu uso rotineiro, estudos que avaliem a farmacodinâmica e a farmacocinética de doses habituais de dexmedetomidina utilizada em clínica e hospitais veterinários ainda são limitados. De maneira abrangente, as interações dinâmicas entre a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação, determinam a concentração plasmática e delimitam a capacidade do fármaco de alcançar o seu órgão-alvo numa concentração efetiva (FEDERICO et al., 2017), que quando aliado à avaliação dos efeitos clínicos, auxiliará no alcance da posologia ideal e possibilitará a compreensão da ocorrência de variações entre grupos de pacientes.

A partir disto, torna-se fundamental a estudos que realizem a avaliação farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomidina administrada em bolus, em doses e vias de administração usuais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos clínicos e a farmacocinética de um bolus de dois minutos, de 2,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ dexmedetomidina, administrado por via intravenosa em cães hígidos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar os parâmetros farmacocinéticos após administração da dexmedetomidina na dose utilizada;

Avaliar possíveis alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios (F_c , f , PAS/PAM/PAD);

Realizar avaliação de sedação através de uma escala numérica descritiva; correlacionando os momentos de variações dos escores de sedação e suas concentrações plasmáticas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SEDAÇÃO NA MEDICINA VETERINÁRIA

A sedação está presente na rotina prática da medicina veterinária, seja para realização de procedimentos ambulatoriais, exames de imagem ou avaliação clínica que necessite de uma maior colaboração do paciente, diminuindo o estresse e ansiedade do animal naquele momento. Além disso, é requerida para um melhor manejo na própria unidade de terapia intensiva ou como medicação pré-anestésica de determinados procedimentos cirúrgicos (RANKIN, 2015).

Entretanto, são descritos efeitos adversos dos sedativos empregados como alterações na hemodinâmica cardiovascular, depressão respiratória, excitação e até descompensação do paciente, principalmente àqueles que tenham alguma comorbidade prévia. Esses fatores devem ser levados em consideração, pois podem acarretar em desfechos difíceis e complicados de reversão, comprometendo significativamente o estado geral de saúde do indivíduo, potencializando o risco de mortalidade (GRUBB et al., 2020).

Por conseguinte, o sedativo considerado como ideal deve ter como características: efeito imediato após administração, sedação apenas durante o procedimento, rápida recuperação da consciência, eficácia comprovada e incidência mínima de efeitos residuais e adversos (FRAZÃO, 2020). Porém, nenhuma classe farmacológica apresenta todas estas características de forma simultânea para todo e qualquer indivíduo e por isso, deve-se escolher individualmente qual protocolo terapêutico a ser conduzido para cada paciente, de acordo com os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de cada fármaco (ROBLES-PIEDRAS, 2020).

3.2 AGONISTA DO RECEPTOR α_2 -ADRENÉRGICO

Os fármacos classificados como agonistas do receptor α_2 -adrenérgico são rotineiramente utilizados em uma gama de situações clínicas devido suas múltiplas características, as quais proporcionam sedação, miorrelaxamento, analgesia, ansiólise ou simpátólise perioperatória, sendo também utilizados na medicação pré-anestésica (MPA) e no intuito de redução da necessidade de anestésicos gerais (BARCELOS, 2021; JULIÃO; ABIMUSSI, 2019; WAGNER; HECKER; PANG, 2017).

A ação sedativa e o controle algico são efeitos importantes decorrentes da ativação

de adrenoreceptores centrais α_2 . Estes receptores, pré e pós sinápticos, são classificados em 4 subtipos: α_2 A, B, C e D (MILLAN et al., 1994). O subtipo A é responsável pela analgesia, anestesia e sedação, o subtipo B está envolvido com as alterações cardiovasculares, o subtipo C promove os efeitos ansiolíticos, o subtipo D foi clonado e acredita-se que tem a mesma função do subtipo A (VALVERDE, 2010)

O mecanismo de ação deles define-se ao se ligar nos receptores α_2 -adrenérgicos, inibindo essencialmente o locus coeruleus (STEAGALL, 2018), uma estrutura localizada no cérebro, formada por um conjunto de neurônios capazes de sintetizar e produzir catecolaminas endógenas, principalmente a noradrenalina, diminuindo assim, o fluxo simpático do sistema nervoso central em direção à periferia (MATSUSHITA et al., 2021). Todavia, esses fármacos podem desencadear efeitos adversos, visto que estes receptores são amplamente distribuídos por todo organismo, como plaquetas, tecidos neurais e vasculares (STEAGALL, 2018),

Os principais representantes sedativos dessa classe são a xilazina, detomidina, medetomidina e a dexmedetomidina (JULIÃO; ABIMUSSI, 2019) e seus reversores são a iombina e o atipamezol (MONTEIRO et al., 2018).

3.3 DEXMEDETOMIDINA (4-[(1S)-1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole)

A dexmedetomidina, enantiômero dextrógiro da medetomidina, é considerada um agonista α_2 - adrenérgico altamente seletivo por possuir alta afinidade com os receptores α adrenérgicos do tipo 2, na qual sua proporção de especificidade com relação aos receptores α_2 : α_1 é de 1620:1, respectivamente (FLACKE et al., 1993).

Esse fármaco promove analgesia, relaxamento muscular e sedação, apresentando menor depressão do sistema cardiovascular comparado a outros fármacos agonistas α_2 (SAVOLA et al., 1986), além disso, estudos recentes em ratos neonatos afirmam efeito neuroprotetor, aspecto positivo para sua utilização em pacientes em unidades de terapia intensiva (PEREZ-ZOGHBI et al., 2017).

Possui alta concentração de receptores α_2 no locus coeruleus, núcleo noradrenérgico e centro de fluxo simpático do cérebro, age como principal modulador do estado de vigília do sistema nervoso central (CHIU et al., 1995; GERTLER et al., 2001)

A ação sobre o locus coeruleus é a principal responsável pelos efeitos sedativos deste fármaco, pois as principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se desta área e a ativação dos seus neuroreceptores α_2 repercurtem no aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como o da via do ácido gama-aminobutírico (GABA), acarretando

assim a depressão do sistema nervoso central pela inibição da secreção de neurotransmissores como a noradrenalina, ou seja, os nervos presentes nessa região, responsáveis por transmitir estímulos ao córtex cerebral e sistema límbico, tornam-se hiperpolarizados, inibindo dessa forma o impulso elétrico e acarretando consequentemente, na sedação (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000; KAMAT; KUDCHADKAR, 2018).

O mecanismo de ação da dexmedetomidina tem como princípio regular a liberação da noradrenalina e de trifosfato de adenosina (ATP), através do processo denominado feedback negativo (GERTLER et al., 2001). Eles se ligam aos receptores α_2 , através da proteína G, acopladas a estes neuroreceptores, cujo o seu principal sítio de ligação quando ativado, irá modular a atividade celular, sinalizando o segundo sistema mensageiro, ou a atividade do canal iônico (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005).

3.3.1 Farmacocinética da Dexmedetomidina

O conhecimento da relação entre os parâmetros farmacocinéticos básicos, como biodisponibilidade, volume de distribuição, meia-vida e eliminação de um respectivo fármaco, tem total relevância na terapêutica prática, minimizando erros de condutas e potencializando os benefícios que podem ser totalmente explorados na aplicação deste ao paciente (ROBLES-PIEDRAS et al., 2022).

Estudos na medicina humana descrevem que a dexmedetomidina apresenta cinética linear, ou de ordem zero, apresentando-se a quantidade constante da droga ao ser eliminada, por hora (WEERINK et al., 2017). Devido ao seu metabolismo de primeira passagem, com processo de biotransformação hepática por glicuronidação direta, ela forma compostos mais polares (solúveis em água), aumentando a excreção de seus metabólitos totais, sendo 95% excretados como conjugados do ácido glicurônico (BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000).

A biotransformação deste fármaco também ocorre a nível hepático por meio do citocromo P450, sem relatos referentes a produção de metabólitos ativos ou tóxicos (GERTLER et al., 2001; LIROLA et al., 2011; TANIGUCHI; GUENGERICH, 2009).

Apresenta rápida fase de distribuição, principalmente quando administrada por via intravenosa, com meia vida de aproximadamente 6 minutos e ação em cerca de 15 minutos após a aplicação. Seu pico de concentração se dá em 01 hora e sua meia vida de eliminação, após 2 horas de administração (PANZER; MOITRA; SLADEN, 2009). A título de conhecimento, a biodisponibilidade média da dexmedetomidina administrada por via oral representa taxa de

11,2% abaixo da administração intravenosa, devido seu alto metabolismo de primeira passagem (DENT et al., 2019; TOUTAIN & BOUSQUET-MÉLOU, 2004).

Estudos demonstraram que a taxa média de ligação a proteínas em humanos é de 93,7%, via intravenosa (DYCK et al., 1993).

Na medicina veterinária, ainda há poucos estudos científicos abrangendo a farmacocinética da dexmedetomidina nos pequenos animais domésticos. Sabe-se que, as concentrações plasmáticas de dexmedetomidina são semelhantes após sua administração como um enantiômero puro ou como uma mistura racêmica (LEVIONNOIS et al., 2022).

Estudos realizados em felinos, sugeriram que devido aos efeitos da dexmedetomidina no débito cardíaco, sua depuração pode ser reduzida, ou seja, a depuração aparente da dexmedetomidina pode diminuir com o aumento da concentração plasmática de dexmedetomidina, resultando em farmacocinética não linear (ESCOBAR et al., 2011).

A absorção de dexmedetomidina em cães demonstrou rápida absorção e meia-vida curta, tanto na administração por via intramuscular, quanto pela via intravenosa (DI CESARE et al., 2017; DENT et al., 2019; AARNES et al., 2023). Entretanto, estudos realizados em cobaias identificaram diminuição significativa do fluxo sanguíneo cutâneo em áreas em que ocorreu a administração da dexmedetomidina, sendo hipoteticamente correlacionada à vasoconstrição periférica mediada pelos receptores α_2 , resultando na limitação da taxa de absorção (YABUKI et al., 2014).

As pesquisas referentes a farmacocinética da dexmedetomidina em cães vem sendo abordada por diferentes autores (KUUSELA et al., 2000; DI CESARE et al., 2017; DENT et al., 2019; LEVIONNOIS et al., 2022), entretanto, as doses administradas em tais estudos excedem as indicadas na maioria dos artigos publicados recentemente, bem como, na rotina prática atual da medicina veterinária (SMITH et al., 2017; GROPPETTI et al., 2019; AKASHI et al., 2021; EL-HAWARI et al., 2022; HUUSKONEN et al., 2022; LOVELL et al., 2022; SHINSAKO et al., 2022).

3.3.2 Farmacodinâmica da Dexmedetomidina

A dexmedetomidina apresenta alta seletividade para com os receptores adrenérgicos do tipo α_2 e pouca afinidade a receptores adrenérgicos α_1 , a qual seu agonismo acarreta em um quadro de vigília, atividade psicomotora, arritmias e contração da musculatura lisa. Entretanto, vale ressaltar que tais efeitos não são tão comuns, dada sua afinidade com os respectivos receptores (BAGATINI; FONSECA, 2018).

Outros receptores que este fármaco possui afinidade são os imidazolínicos do tipo I-1 e I-2, que desencadeiam ação antiarrítmica e neuroprotetora, respectivamente (BULOW et al., 2014).

Os adrenoceptores estão presentes nas próprias terminações nervosas pré-sinápticas ou em tecidos como de fígado, pâncreas, rim, plaquetas e tecido adiposo. Quando ativados, gera distintas respostas fisiológicas a depender da sua localização (KHAN; FERGUSON; JONES, 1999).

Os efeitos cardiovasculares promovidos pela dexmedetomidina são tidos como bifásicos (JUNQUEIRA; TOGNOLI, 2017). Sua ação se inicia nos receptores α_2 pós-sinápticos situados em vasos periféricos na musculatura lisa, ocasionando quadro inicial de aumento da pressão arterial, seguido por aumento do tônus vagal. Esse quadro levará consequentemente à diminuição da frequência cardíaca.

Subsequentemente, sua ação ocorre sobre receptores centrais, prevalecendo a redução do tônus simpático e a manutenção da bradicardia. Todavia, sucedendo-se a diminuição da pressão arterial, inicia-se a segunda fase, a qual o débito cardíaco também pode ser reduzido, em consequência da vasoconstrição periférica (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005; PYPENDOP et al., 2011).

Não há relatos de interferência ou modificação significativa nos parâmetros respiratórios (VILLELA, 2003). Apesar de ocorrer diminuição da frequência respiratória e o volume minuto de oxigênio devido a sedação promovida, por outro lado, há aumento do volume corrente e diminuição do gás carbônico, mantendo a estabilidade hemogasométrica (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000; LEMKE, 2013).

Com relação ao esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal, pode ocorrer retardo de ambos devido à diminuição da liberação de gastrina pela ativação de adrenoceptores α_2 centrais e periféricos, além de submeter o paciente a quadros de êmese (CULLEN, 1996; LEMKE, 2013).

O sistema endócrino também sofre influência por ativar os receptores pós-sinápticos presentes nas células beta-pancreáticas, provocando à redução da liberação da insulina e determinando sua ação hiperglicemiante. O aumento da diurese está ligado a menor reabsorção de água pelos néfrons e também pela diminuição da liberação de vasopressina e do hormônio antidiurético nos túbulos renais (TALUKDER; HIKASA, 2009; CULLEN, 1996).

4 ARTIGO CIENTÍFICO:
FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DEXMEDETOMIDINA
(2 MG/KG) POR VIA INTRAVENOSA EM CÃES

Artigo submetido ao periódico
ANNALS OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF SCIENCES

Farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomidina (2 µg/kg) por via intravenosa em cães.

4.1 RESUMO

Objetivou-se avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomidina em baixa dose após bolus IV em cães. Seis cães adultos, hípidos ($6,8 \pm 3,0$ kg) receberam dexmedetomidina (2 µg/kg IV), durante dois minutos. Os parâmetros farmacocinéticos foram obtidos pela cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas (HPLC-MS/MS), por coletas sanguíneas seriadas, obtendo-se concentrações plasmáticas do fármaco nos momentos basal e 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 e 5 horas após o bolus. Para farmacodinâmica, avaliou-se no momento basal (T0), a cada 3 minutos (T3 a T21) e após 30 (T30) e 60 (T60) minutos a FC, *f*, PAS, PAM, PAD oscilométrica e o escore de sedação pela END de Grint (0-21), considerando-se leve (4 a 6), moderada (6 a 12) ou profunda (13 a 21), sendo $p < 0,05$. A glicemia foi aferida em diferentes momentos. O $T_{1/2}$ foi de $28,28 \pm 6,14$ minutos; a área sob a curva = $467,44 \pm 60,42$ ng/mL/min. A depuração total foi de $5,46 \pm 0,91$ mL/min/kg, o Vd_{ss} = $146,19 \pm 21,04$ mL/kg e a C_0 = $3,59 \pm 0,63$ ng/mL. A FC (bpm) reduziu significativamente a partir de T6 (79 ± 21) até T21 (78 ± 31), comparado ao T0 (116 ± 28). A *f* (mpm) diminuiu desde T3 (43 ± 44) até T60 (41 ± 23), sendo T0 70 ± 48 . A PAM oscilométrica (mmHg) elevou-se em T18 (151 ± 34), T21 (152 ± 35) e T30 (140 ± 27), comparada a T0 (111 ± 22). Ocorreu sedação em todos momentos pós-bolus, com pico máximo em T12 (END 8 ± 6). Na dose de 2 µg/kg, a dexmedetomidina causou sedação moderada. Apesar da rápida metabolização e excreção, verificou-se alterações cardiovasculares, consideradas sem repercussão clínica importante nos pacientes estudados.

Palavras-chave: Sedação; agonista α_2 -adrenérgico; farmacologia; anestesia veterinária.

4.2 INTRODUÇÃO

Apesar de ser amplamente difundida na rotina da medicina veterinária, não há estudos que avaliem a farmacocinética e a farmacodinâmica da dexmedetomidina em cães, administrando doses usuais em bolus intravenoso (IV) com velocidade controlada. Ainda que altamente seletiva, a dexmedetomidina pode acarretar efeitos indesejáveis característicos dos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, como quadros de hiperglicemia, ataxia, variações na diurese (KRITCHEVSKY et al., 2020) e principalmente repercussões hemodinâmicas como picos hipertensivos (MURRELL & HELLEBREKERS, 2005) bradicardia reflexa e bloqueios atrio-ventriculares (FERNANDÉZ-PARRA et al., 2021).

Quando administrada em altas doses, os efeitos adversos correlacionados às alterações cardiocirculatórias, podem ocasionar vasoconstrição significativa e redução no débito cardíaco (BLOOR et al., 1992), alterando o volume de distribuição e, por consequência, seu padrão farmacocinético (PYPENDOP et al., 2013). A farmacocinética aliada à farmacodinâmica auxilia na individualização de protocolos, ampliando tanto a efetividade, como a segurança e bem-estar do paciente. Atualmente, estudos mais recentes indicam doses de até 2,5 $\mu\text{g.kg}$ endovenosa (EL-HAWARI et al., 2022; HUUSKONEN et al., 2022; LOVELL et al., 2022).

Entretanto, a menor dose relatada até o momento em estudos farmacocinéticos da dexmedetomidina intravenosa em cães, foi de Dent et al. (2019), na dose de 5 $\mu\text{g.kg}$, cujo o método para detecção das concentrações plasmáticas foi através da cromatografia líquida de ultra eficiência acoplado à espectrometria de massas (UPHLC-MS/MS). Outros autores também avaliaram a farmacocinética intravenosa da dexmedetomidina, porém em doses ainda mais elevadas, 10 $\mu\text{g.kg}$ (KUUSELA et al., 2000; LEVIONNOIS et al., 2021) e 20 $\mu\text{g.kg}$ (KUUSELA et al., 2000), consequentemente apresentando efeitos clínicos indesejáveis nos animais avaliados.

Portanto, o presente estudo objetivou avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica, da dexmedetomidina em cães após administração intravenosa de 2 $\mu\text{g.kg}$, numa velocidade de 1 $\mu\text{g.kg.minuto}$, utilizando a técnica de cromatografia líquida associada à espectrometria de massas, almejando-se uma análise de quantificação sensível, para verificar a hipótese de que a dexmedetomidina na dose de 2 $\mu\text{g.kg}$ resultaria em concentrações plasmáticas clinicamente eficazes com sedação satisfatória e efeitos cardiorrespiratórios menores do que os comumente associados à doses mais elevadas.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (08/2022). Foram utilizados seis cães não castrados, com até 6 anos de idade, 3 machos e 3 fêmeas, sem raça definida e pesando 6.8 ± 2.7 kg. O termo de consentimento para pesquisa foi informado por escrito e obtido dos tutores para autorização dos animais neste estudo, mediante sua assinatura. Como critério de admissão, os animais precisavam estar vacinados e vermifugados, não serem submetidos a nenhum tratamento farmacológico por no mínimo 15 dias, além de passarem por exames físicos e laboratoriais (hemograma, ureia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, albumina, globulinas e proteínas totais) como também, eletrocardiograma. Qualquer alteração nos referidos exames excluiria os mesmos deste estudo.

Trata-se de um estudo do tipo exploratório e descritivo de farmacocinética e farmacodinâmica, preconizando jejum alimentar de 6 horas para todos os animais. Um cateter 22G, foi colocado assepticamente na veia cefálica direita para administração do fármaco e na veia cefálica esquerda, um cateter 22G foi colocado para coletas seriadas de amostras de sangue, ambos foram fechados com adaptador PRN. Todos os cães foram aclimatados ao ambiente experimental em média 30 minutos, antecedendo-se à administração do fármaco.

O tratamento consistiu na sedação dos animais com dexmedetomidina (Dexdomitor®, Zoetis, Brazil, São Paulo), administrada por via intravenosa (cefálica direita), sendo determinada a dose de $2 \mu\text{g/kg}$ em bolus, através de bomba de infusão (Santronic®, São Paulo, Brazil), com velocidade preconizada de $1 \mu\text{g/kg/minuto}$, totalizando dois minutos de infusão.

Amostras de sangue para análise farmacocinética foram coletadas (2 mL) consecutivamente após cada avaliação farmacodinâmica nos seguintes tempos: T0 (antes da administração do medicamento), 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 30 e 60 minutos após o bolus, correspondentes aos momentos T3, T6, T9, T12, T15, T18, T21, T30 e T60, respectivamente e 1.5, 2, 3, 4 e 5 horas após o bolus, correspondentes aos momentos T90, T120, T180, T240 e T300, respectivamente. O sangue foi acondicionado em tubos de vidro contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e centrifugados a 1,715 g por 10 minutos para obtenção do plasma e subsequentemente, armazenadas congeladas (-80°C) em tubos criogênicos até a análise.

Após a administração da dexmedetomidina, os animais foram monitorados através de um monitor multiparamétrico (SDAMONITOR 08 – SDAMed, SP, Brasil e CODA – Kent Scientific, SP, Brasil), para avaliação do eletrocardiograma (ECG), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD). Determinou-se a frequência respiratória (*f*) através da inspeção visual de expansão do tórax, por minuto. A sedação foi analisada através de uma escala numérica descritiva (GRINT; BURFORD; DUGDALE, 2009), cuja intensidade varia no intervalo de 0 (ausência de sedação) à 21 (sedação máxima). Sete itens foram avaliados, sendo que as pontuações atribuídas a cada item de forma individual foram somadas até obtenção de uma pontuação total, sendo definida como leve de 4 a 6 pontos, moderada de 6 a 12 e profunda, de 13 a 21. Os referidos dados para farmacodinâmica foram avaliados desde o momento basal (T0) até 60 minutos após o bolus (T60).

A glicemia foi mensurada utilizando-se glicosímetro de fotometria automático (One Touch Select Plus Flex, LifeScan Scotland Ltd, Canadá, EUA) para aferição em tempos pré-determinados (T0, T15 e T60).

5.2 PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DAS AMOSTRAS

Nas alíquotas das amostras de plasma (200 µL) foram adicionados 10 µL de solução do padrão interno (carvedilol; 5 ng/mL) e 60 µL de ácido fórmico (1%) em água, seguido de homogeneização em vórtex por 60 segundos e posteriormente centrifugadas por 5 minutos a 13.550g. Uma alíquota de 5,0 µL foi utilizada para análise com cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas.

5.3 INSTRUMENTAÇÃO, CONDIÇÕES LC-MS/MS

Para a determinação da dexmedetomidina, um método analítico foi desenvolvido baseado no modo de ionização electrospray positivo (ESI) usando a cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas (UPLC-MS/MS), constituído por Nexera X2 UPLC (Shimadzu, Japão) acoplado a um detector de espectrometria de massas LCMS-8040 (Shimadzu, Japão) e utilizando uma coluna de fase reversa Shim-pack XR-ODS III (C18; 2,0 x 50 mm e tamanho de partícula, 1,6 µm) (Waters®, California, USA).

A fase móvel consistiu na solução de 700 mL de metanol e 300 mL de ácido fórmico a 0,1%, com proporção de 70:30 e a taxa de fluxo inicial de 0,2 mL/min, utilizando uma eluição isocrática. O volume de injeção foi de 5 µL, com tempo de corrida de dois minutos e meio. A

temperatura da coluna foi mantida em 40°C e a temperatura da amostra, mantida a 5°C. Para a dexmedetomidina o espectrômetro de massas foi ajustado para monitoramento de reação múltipla (MRM) em modo de ionização positivo. A energia de colisão e a tensão do cone foram 12 e 19 V, respectivamente. A taxa de fluxo do gás no cone e dessolvatação foram calibradas para 150 e 600 L/min, respectivamente, usando argônio como gás de colisão na vazão de 0,15 mL/min. A relação massa/carga (m/z) para a dexmedetomidina foi $201,1 > 95,0$. A relação para íon filho do padrão interno, (carvedilol/IS), foi de $407,10 > 366,2$. A precisão em concentrações nos pontos de controle de 15, 150 e 1500 ng/mL foi de 14,43%, 4,12% e 2,09%, respectivamente. A exatidão em concentrações nos pontos de controle de 15, 150 e 1500 ng/mL foi de 108,13%, 108,40% e 109,92%, respectivamente.

5.4 MÉTODO DE VALIDAÇÃO

O método analítico foi validado de acordo com os critérios estabelecidos pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH E6(R2) -2016). Um teste de adequação do sistema foi realizado injetando oito amostras sucessivas usando uma mistura padrão de dexmedetomidina. Os padrões analíticos foram obtidos pela Sigma-Aldrich® (local da empresa). Adicionaram-se soluções padrões ao plasma livre de drogas para obter uma curva de calibração. Da mesma forma, amostras de controle de qualidade (pontos) foram preparadas em baixas, médias e altas concentrações, para determinar a recuperação absoluta e precisão intra e inter-dia. O tempo entre a coleta e a análise das amostras foi de uma semana. A diluição em série utilizada para preparar a curva padrão tinha concentrações de 0,001, 0,005, 0,05, 0,25, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 17,5 e 25 ng/mL. As amostras que obtiveram concentrações acima da faixa de trabalho foram diluídas em plasma branco até que os valores analisados permanecessem dentro da faixa de trabalho utilizada.

5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) para dexmedetomidina foram calculados utilizando uma abordagem não compartimental, com o auxílio do software WinNonlin 6.2.1 (Pharsight, Mountain View CA, EUA, 2011). As variáveis obtidas foram: constante de eliminação (λ_z); tempo de meia-vida ($T_{1/2}$); tempo para atingir a concentração máxima ou tempo

de pico (T_{max}); concentração máxima (C_{max}); concentração extrapolada para o tempo zero (C_0); área sob a curva do tempo 0 até a última medição ($AUC_{0 \rightarrow t}$); área sob a curva de 0 ao infinito ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$); a razão entre $AUC_{0 \rightarrow t}$ e $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($AUC_{0 \rightarrow t}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$); volume estimado de distribuição com base na AUC total; depuração total (Cl); $MRT_{0 \rightarrow \infty}$: tempo residual médio de 0 ao infinito; volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}).

A análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada com BioEstat 5.0 (Instituto Mamirauá). A normalidade de todos os parâmetros foi analisada pelo teste de Shapiro Wilk. Com exceção do T_{max} que foi avaliado pelo teste de Mann Whitney e expresso em mediana, todos os demais parâmetros foram comparados pelo teste T e expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). Uma diferença significativa foi considerada quando $p < 0,05$.

A correlação linear entre os dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos foi realizada por análise de regressão. A análise de regressão é uma técnica estatística que permite avaliar a relação entre duas variáveis quantitativas. A variável independente é a concentração plasmática do fármaco, enquanto a variável dependente é o efeito do fármaco, e as correlações foram realizadas em dois grupos (A: 0, 3, 6, 9 e 12 min; B: 15, 18, 21, 30 e 60 minutos).

Para farmacodinâmica, os dados foram expressos em valores de média $\pm$ DP, mediana, mínimo e máximo através do programa estatístico SAS v8 (System for Windows - SAS Institute Cary, North California; USA). Após verificação dos pressupostos paramétricos e para cada variável estudada, diferenças estatísticas entre os tempos T0-T60, quando paramétricos, foram verificadas através da análise por modelo de efeitos mistos para medidas repetidas (Proc Mixed of SAS program), seguida pelo teste de Dunnet. Já os dados não paramétricos foram analisados pelo teste de Friedman. O momento basal (T0) foi utilizado como variável base de comparação e o nível de significância estabelecido foi de 5%.

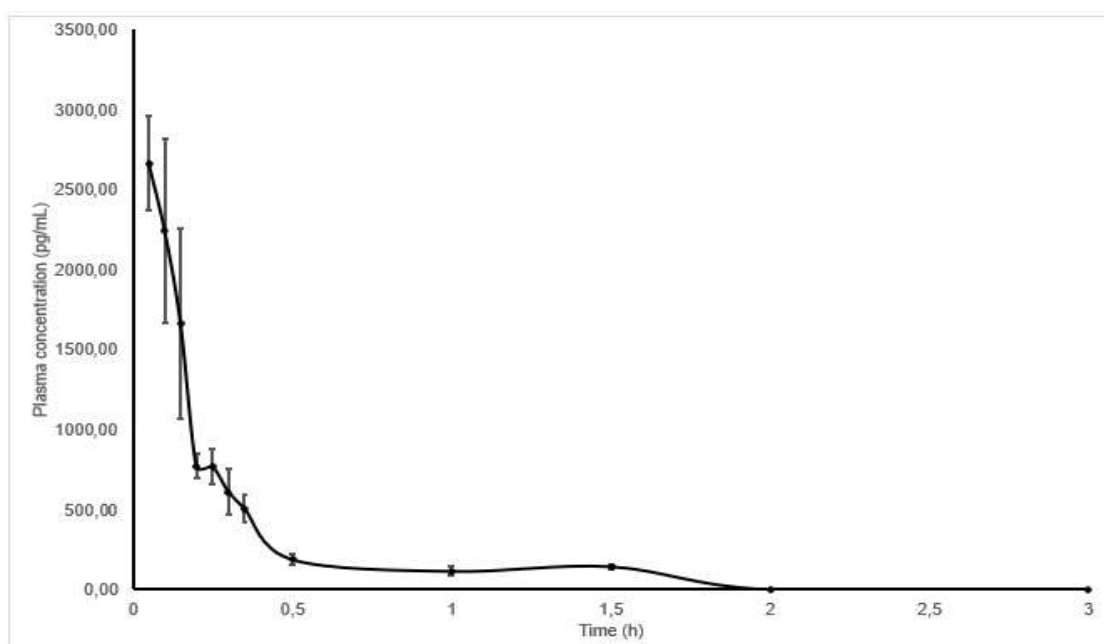
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 RESULTADOS

Após administração intravenosa, a dexmedetomidina foi analisada e detectada até aproximadamente duas horas. Com relação a quantificação, em 60% dos animais os níveis plasmáticos foram quantificáveis até uma hora após administração intravenosa e em apenas 20% dos cães, quantificou-se até 1,5 hora. Foi estabelecida uma abordagem analítica não compartimental para calcular os parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina.

O método HPLC-MS/MS mostrou-se sensível e seletivo na validação com plasma canino. As concentrações plasmáticas mostraram-se lineares ($R^2 > 0,99$) na faixa de 15-1500 ng/mL. Quando as amostras ultrapassaram o limite superior do intervalo, repetiu-se a análise após diluição com plasma branco. A repetibilidade (precisão intra-dia) foi medida como um coeficiente de variação entre os ensaios, enquanto a reprodutibilidade (precisão inter-dia) foi medida como a proximidade da concentração adicionada nas mesmas repetições. As concentrações plasmáticas médias da dexmedetomidina após administração IV de 2 µg/kg, estão representadas na Figura 1 e os parâmetros farmacocinéticos avaliados estão expostos na Tabela 1.

Figura 1 — Concentração plasmática média da dexmedetomidina com relação ao tempo transcorrido em cães (n=6) administrada por via intravenosa (IV) na dose de 2 µg/kg



Fonte: Acervo da autora

Tabela 1 – Parâmetros e variáveis farmacocinéticas da dexmedetomidina em plasma de cães após administração intravenosa (IV) de 2 µg.kg

Parâmetros (PK)	Dexmedetomidina 2 µg.kg ⁻¹ IV
R ²	0,89 ± 0,01
Δz (1/h)	4,09 ± 0,78
t _{1/2} (min)	28,28 ± 6,14
C _{max} (ng/ml)	3,31 ± 1,15
C ₀ (ng/ml)	3,59 ± 0,63
AUC 0-t (ng/ml*min)	467,44 ± 60,42
AUC 0-∞_obs (ng/ml*min)	534,59 ± 58,95
AUMC 0-∞_obs (min*min*ng/ml)	14596,51 ± 1842,85
MRT 0-∞_obs (min)	29,71 ± 4,14
Vd _z _obs (ml/kg)	184,69 ± 41,51
Cl (mL/min/kg)	5,46 ± 0,91
Vd _{ss} _obs (mg/kg)/(pg/ml)	146,19 ± 21,04
C _{last}	3,05 ± 1,49

Fonte: Acervo da autora

R² = Coeficiente de correlação linear. Δz = Estimativa individual da constante da taxa de eliminação terminal. t_{1/2} = Meia-vida da fase terminal. C_{max} = Concentração máxima alcançada. C₀ = Concentração plasmática extrapolada para o tempo zero. AUC 0-t = Área sob a curva de concentração versus tempo. AUMC 0-∞ = Área sobre a curva média do tempo zero extrapolado ao infinito. Vd_z = Volume de distribuição da fase terminal após administração IV. Cl = Depuração plasmática total após administração IV. MRT 0-∞ = tempo residual médio do tempo zero extrapolado ao infinito. Vd_{ss} = Volume de distribuição aparente no estado estacionário após administração IV. C_{last} = Última concentração plasmática mensurável.

Com relação à farmacodinâmica, os parâmetros cardiorrespiratórios sofreram diminuição após a administração da dexmedetomidina (Tabela 2). A FC reduziu significativamente entre 06 e 21 minutos após o bolus, alcançando sua menor média aos 18 minutos em comparação ao valor basal. A *f* média diferiu significativamente do valor basal desde os 03 minutos de avaliação, permanecendo estatisticamente menor até o final do estudo. As pressões arteriais sistólica, média e diastólica sofreram aumento considerável a partir de 18 minutos após o bólus, entretanto, aos 60 minutos, já não apresentavam mais diferença estatística em relação aos valores basais, apesar de ainda permanecerem elevadas.

Tabela 2 – Parâmetros cardiorrespiratórios após administração intravenosa de dexmedetomidina em cães após administração intravenosa (IV) de 2 µg.kg

Variáveis	Medidas	T0 [‡]	T3	T6	T9	T12	T15	T18	T21	T30	T60
FC (bpm)	Média	116,17	85,67	73,83	73,5	74	86,67	68,67	77,67	87,33	89,5
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	DP	27,88 ^A	31,05 ^A	21,52 ^B	21,13 ^B	31,7 ^B	32,82 ^B	25,9 ^B	31,37 ^B	41,41 ^A	36,69 ^A
	Mediana	109,5	84,5	71,5	70	74	97	67	78	68,5	81
	Mínimo –	77	48	46	52	39	48	39	40	44	51
	máxima	152	132	97	100	123	132	107	112	140	143
$f^{\dagger}$ (mrpm)	Média	70	43,33	34,67	32,83	26,67	30,0	31,33	30,33	32,17	41,0
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	DP	48,58 ^A	43,85 ^B	22,86 ^B	24,05 ^B	13,54 ^B	21,28 ^B	21,57 ^B	17,64 ^B	23,02 ^B	23,32 ^B
	Mediana	58	26	24	22	20	20	24	28	26	33
	Mínimo -	24	20	20	20	16	16	16	16	13	28
	máximo	148	132	80	81	52	72	74	64	76	88
PAS [†] (mmHg)	Média	135,5	146,5	148,5	142,83	128	139,67	167,67	172,67	169,67	159,33
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	DP	17,31 ^B	24,4 ^B	21,39 ^B	29,34 ^B	24,97 ^B	38,96 ^B	34,12 ^A	32,04 ^A	39,34 ^A	35,75 ^B
	Mediana	138	147,5	143	146	119	133	171	183,5	170	148,5
	Mínimo -	108	120	120	98	99	99	126	126	111	126
	máximo	153	184	184	184	166	207	207	207	227	206
PAM [†] (mmHg)	Média	111,33	108,83	128,67	126,17	111,33	120,17	151,5	151,67	140,33	132,33
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	DP	22,21 ^B	48,96 ^B	16,98 ^B	37,07 ^B	29,41 ^B	42,11 ^B	34,12 ^A	34,72 ^A	26,97 ^A	25,31 ^B
	Mediana	112	116,5	123,5	125,5	105	107,5	149,5	155	135	130,5
	Mínimo -	83	16	109	82	76	76	116	112	102	105
	máximo	136	158	158	184	152	187	187	187	181	161
PAD (mmHg)	Média	101,83	116,67	113,17	110,17	99,17	109,33	144,17	141,5	125,83	122,5
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	DP	22,26 ^B	16,03 ^B	13,06 ^B	23,3 ^B	22,52 ^B	39,54 ^B	34,17 ^A	37,16 ^A	25,68 ^B	22,26 ^B
	Mediana	99	113,5	107,5	108,5	99,5	103,5	144	142	124	124,5
	Mínimo -	72	101	101	80	69	69	108	101	93	98
	máximo	134	137	137	141	132	181	181	181	170	147

Fonte: Acervo da autora

No momento basal nenhum dos cães possuía comportamento compatível com qualquer nível de sedação na escala de Grint, Burford e Dugdale (2009), entretanto, poucos minutos após administração da dexmedetomidina, todos os animais apresentaram efeitos sedativos notórios (Tabela 3).

Tabela 3 – Escore de sedação após administração intravenosa de 2µg.kg de dexmedetomidina em cães

ESCORE SEDATIVO	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18	T21	T30	T60
Média	0	7,5	7,83	8,17	8,33	7,67	6,83	5,67	5,5	1,5
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
DP	0	3,73 ^A	3,97 ^A	4,36 ^A	5,75 ^A	5,61 ^A	4,75 ^A	5,5 ^{AB}	5,47 ^B	1,38 ^{B^C}
Mediana	0	8,5	8,5	9	9	7,5	6,5	4	4,5	1
Mínimo - máximo	0	1 - 12	1 - 12	1 - 12	2 - 15	2 - 16	2 - 14	0 - 15	0 - 13	0 - 4

^{A,B,C} Letras maiúsculas diferentes na linha significa diferença estatística. (p<0,05 – Friedman).

Fonte: Acervo da autora

De acordo com o sistema de pontuação, a sedação foi definida como moderada ao longo de 3 a 18 minutos, decaindo para leve a partir de 21 minutos e ausência de efeitos após 01 hora, com pico máximo ocorrendo em 12 minutos após o bolus. Nenhum dos animais apresentou sialorreia ou êmese e todos apresentaram aumento transitório da glicemia (Tabela 4).

Tabela 4 – Valores da glicemia após administração intravenosa de 2µg.kg de dexmedetomidina em cães

Glicemia	T0	T15	T60
Média ± DP	95,17 ± 7,57 ^A	97,67 ± 6,44 ^A	103,83 ± 16,07 ^A
Mediana	97,5	95,5	111,5
Mínimo - máximo	85 - 104	92 - 109	81 - 117

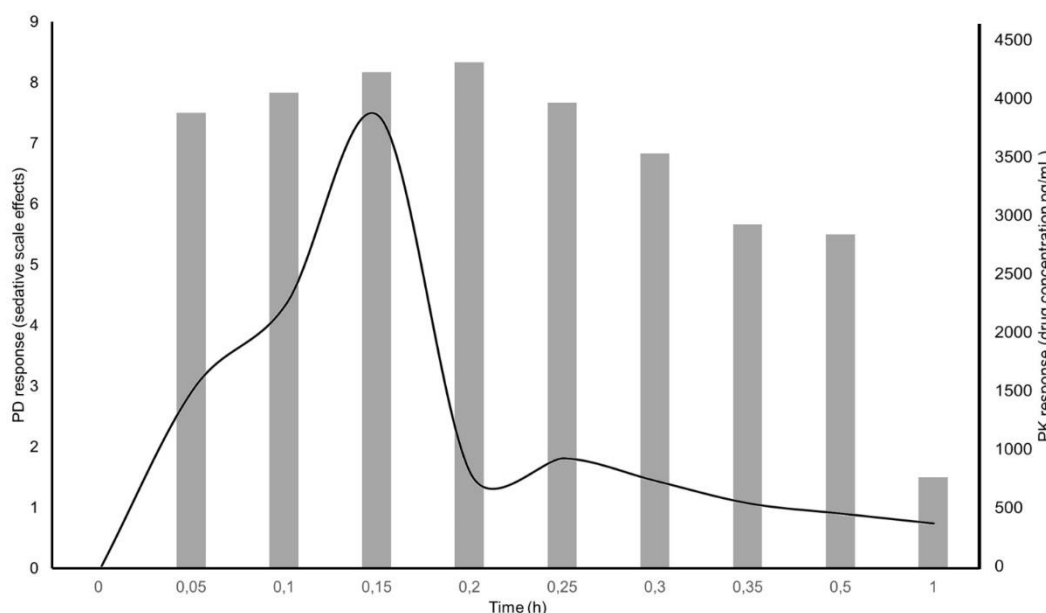
^{A,B,C} Letras maiúsculas diferentes na linha significa diferença estatística (p<0,05 - Friedman).

Fonte: Acervo da autora

No presente estudo também foram avaliados os dados farmacocinéticos da dexmedetomidina e o efeito sedativo em dois grupos de amostras. Os resultados mostraram que tanto para os primeiros 5 tempos de amostragem quanto para os últimos 5 tempos, houve uma correlação positiva significativa entre a concentração plasmática da dexmedetomidina e o efeito sedativo, com valores de $R^2 = 0,8203$ ($y = 0,0002x + 7,3566$) e $R^2 = 0,8023$ ($y = 0,0128x - 1,7392$), respectivamente.

Não houve efeito secundário da dexmedetomidina neste estudo e os efeitos sedativos se mostraram diretamente proporcionais às concentrações plasmáticas (Figura 2).

Figura 2 – Concentrações médias da dexmedetomidina administrada por via intravenosa (IV) na dose de 2 µg.kg no plasma canino correlacionado ao efeito sedativo, avaliado em 01 hora



Fonte: Acervo da autora

6.2 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo correlacionando os principais parâmetros do perfil farmacocinético com a farmacodinâmica da dexmedetomidina em doses usuais em cães, administrada por via intravenosa, em velocidade controlada de bolus. Apesar de outros autores investigarem a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica deste fármaco, os mesmos utilizaram diferentes vias de administração ou doses superiores àquelas utilizadas atualmente na rotina anestésica da medicina veterinária.

Relatos anteriores avaliaram a farmacocinética da dexmedetomidina em vias de administração como transmucosal oral (DENT et al., 2019), intranasal (SANTANGELO et al., 2019) ou intramuscular (DI CESARE et al., 2019), mas ambas refletiram uma baixa biodisponibilidade, apesar da sua rápida metabolização, evidenciando assim, os benefícios da via intravenosa. Entretanto, vale salientar que a dose e a velocidade de administração de fármacos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos podem acarretar em alterações nos parâmetros fisiológicos do paciente (GIOVANNITTI JR. et al., 2015). Desta forma, literaturas mais recentes recomendam baixas doses pela via intravenosa em cães (GROPETTI et al., 2019; HUUSKONEN et al., 2022), contrapondo-se às doses recomendadas na bula do medicamento.

Comparando-se ao estudo de Dent et al. (2019), em que foi administrado 5 $\mu\text{g.kg}$ de dexmedetomidina IV, os autores obtiveram C_0 e a relação C_0/dose de $18,6 \pm 3,3 \text{ ng/mL}$ e $3,72 \text{ ng/mL}$, respectivamente e $V_{d_{ss}}$ de $371 \pm 72 \text{ mL/kg}$, divergindo do encontrado em nosso estudo, cuja C_0 e a dose corrigida foi de $3,59 \pm 0,63$ e $1,79 \text{ ng/mL}$, respectivamente. Levionnois et al., (2022) não relataram a C_0 , mas para C_{max} eles obtiveram $9,7 \text{ ng/mL}$ e relação $C_{\text{max}}/\text{dose}$ de $0,97 \text{ ng/mL}$, sendo que este último dado encontrado no nosso estudo foi de $1,65 \text{ ng/mL}$. A C_0 e C_{max} são parâmetros diretamente proporcionais à dose e inversamente proporcionais ao volume de distribuição (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A divergência entre os resultados obtidos no presente estudo e os publicados por outros autores justifica-se pelas doses superiores utilizadas pelos autores citados, e fatores como variabilidade interracial, diferença de idade e de peso. Além disso, outro fator importante é a velocidade de administração do fármaco, que não foi relatada pelos autores supracitados, tornando-se uma lacuna para comparação dos resultados. A tendência é de que administrações intravenosas mais rápidas que 1 $\mu\text{g.kg.minuto}$ resultem em maiores valores de C_{max} e também de efeitos adversos.

A AUC reflete a extensão da absorção do fármaco, que por via intravenosa representa sua totalidade entrando na circulação rapidamente, apresentando portanto, menor AUC comparado à outras vias de administração (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016). Dent et al. (2019) obtiveram uma AUC maior que este estudo (583 ± 126 versus $467,44 \pm 60,42 \text{ ng/mL/min}$, respectivamente). Entretanto, os dados obtidos para dose corrigida de AUC, encontramos $116,6 \pm 25,2$ versus $233,72 \pm 30,21 \text{ ng/mL/min}$, tendo em vista que, esse parâmetro também sofre influência pela dose administrada. Nota-se que, apesar de uma maior dose utilizada pelos autores, foi obtida menor biodisponibilidade que em nosso estudo, indicando portanto, a não ativação de rotas metabólicas, fazendo com que concentrações menores do fármaco não sejam metabolizadas na mesma velocidade comparada à sua

apresentação em concentrações maiores. Sabe-se que agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos são metabolizados principalmente por via hepática em metabólitos inativos, por glucuronidação e hidroxilação, com excreção urinária (WEERINK et al., 2017).

Todas as literaturas comprovam que a dexmedetomidina é um fármaco rapidamente metabolizado. No presente estudo com 2 $\mu\text{g.kg}$, obteve-se $T_{1/2}$ de aproximadamente 0,46 h. Considera-se que a redução da dose atingiu a depuração rapidamente. Dent et al. (2019) encontraram $T_{1/2}$ de aproximadamente 0,6 h e Kuusela et al. (2000) descreveram sobre a farmacocinética da dexmedetomidina em cães, em diferentes doses, por via intravenosa (10 e 20 $\mu\text{g.kg}$), verificando-se que o tempo de meia-vida terminal foi em média 0,78 h para o grupo de 20 $\mu\text{g.kg}$ e 0,66 h, para o grupo 10 $\mu\text{g.kg}$.

Obtivemos o clearance com relação a dose corrigida de 0,16 L/kg/h. Para Dent et al. (2019), foi observado 0,096 L/kg/h, já Kuusela et al. (2000) observaram 0,06 L/kg/h para dose de 20 $\mu\text{g.kg}$ e 0,09 L/kg/h para dose de 10 $\mu\text{g.kg}$. Foi detectado um aumento aparente no volume de distribuição e na depuração comparando nosso estudo com outros em maiores doses.

Considerando-se que a dexmedetomidina representa um enantiômero dextrógiro da medetomidina, Salonen et al. (1995) descreveram que, o aumento da taxa de eliminação da medetomidina não pode ser explicada pela inibição de interações mediadas por enzimas. Porém, devido alterações hemodinâmicas do paciente, como redução do débito cardíaco, pode ocorrer influência na taxa de eliminação, diminuindo o fluxo sanguíneo. Fatores adicionais, como a resistência vascular sistêmica também pode influenciar a farmacocinética da dexmedetomidina (PYPENDOP et al., 2011).

Entende-se portanto que ao utilizarmos uma menor dose, obtivemos uma biodisponibilidade maior do fármaco, apresentando consequentemente efeito sedativo satisfatório. Na Figura 2, pode-se notar que comparando-se a curva de correlação da resposta primária ($R^2=0,82$), correspondente à concentração do fármaco versus a intensidade de efeito alcançado até a C_{max} , com a curva de efeito secundário, analisado após administração da dexmedetomidina ($R=0,80$), podemos observar que este fármaco, nesta respectiva dosagem, não possui efeito residual. Além disso, notou-se que os efeitos sedativos são diretamente proporcionais às concentrações plasmáticas, ou seja, quanto maior concentração plasmática, maior será o efeito sedativo. Uma maior biodisponibilidade associada à redução da meia-vida terminal da dexmedetomidina parece contribuir para a diminuição de efeitos adversos observados e relatados em resposta a tratamentos com doses superiores a 2 $\mu\text{g.kg}$ (DENT et al., 2019; KUUSELA et al, 2000; LEVIONNOIS et al., 2021). Um estudo realizado em humanos recentemente, que avaliou a correlação entre os dados farmacocinéticos e o efeito sedativo da

dexmedetomidina de pacientes críticos, obtiveram uma correlação positiva entre as concentrações plasmáticas e o nível de sedação. Verificou-se ainda que o fármaco era o principal responsável pelo efeito farmacológico, e não seus metabólitos (CESARINO et al., 2021).

O início da sedação foi detectado nos momentos iniciais após o bolus. O baixo período de latência e período hábil, corresponde principalmente a via de administração intravenosa (DI CESARE et al., 2019; DENT et al., 2019; LEVIONNOIS et al., 2021).

Sobre o sistema cardiovascular, os parâmetros cardiorrespiratórios reduziram significativamente após o bolus, sendo que as menores médias para frequência cardíaca e respiratória, correspondem inversamente aos escores de sedação. A diminuição da frequência cardíaca é um efeito esperado e corrobora com outros autores (KELLIHAN et al., 2015; MORAN-MUÑOZ et al., 2017).

Apesar da f sofrer redução estatisticamente significativa comparada à média basal, não deve-se correlacionar tal fato à depressão respiratória clinicamente importante, visto que as frequências basais eram altas. Portanto, atribuímos ao fato da sedação e consequente depressão no metabolismo (SANTANGELO et al., 2019).

Houve aumento gradativo nos valores da pressão arterial. Os resultados obtidos para FC, f e PAS, PAM, PAD são similares a estudos anteriores que também avaliaram esses efeitos da dexmedetomidina em cães e outras espécies, sendo as alterações cardiovasculares marcadas por aumento da resistência vascular sistêmica e consequentemente, diminuição da frequência cardíaca (MORAN-MUÑOZ et al., 2017).

Vale salientar que 33% dos animais apresentaram bloqueio atrioventricular (BAV) do tipo I e 20%, do tipo II. Entretanto, não foi necessária nenhuma intervenção farmacológica, visto que, os demais parâmetros permaneceram estáveis e o quadro foi rapidamente revertido de maneira fisiológica. Efeitos arritmogênicos como a bradicardia, bloqueio sinoatrial e atrioventricular de primeiro e segundo graus resultam da alteração da atividade simpática e parassimpática nas células de condução atrioventricular e da despolarização espontânea dos tecidos do átrio (MILLER; FLAHERTY, 2017). A influência sobre alterações no eletrocardiograma, como arritmias do tipo BAV II, é justificada principalmente devido à depressão no nodo sinoatrial (ERGUL et al., 2015).

Apesar de notar-se um aumento transitório na aferição da glicemia nos tempos pré-determinados, devido a inibição da insulina proporcionada pelos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos (TALUKDER; HIKASA, 2009), não houve diferença estatística entre elas (Tabela 4).

7 CONCLUSÃO

A baixa dose da dexmedetomidina foi suficiente para proporcionar sedação em todos os indivíduos, caracterizando rápida metabolização e eliminação. Entretanto, ainda se verificou efeitos cardiovasculares que podem repercutir negativamente em cães com comorbidades hemodinâmicas, ressaltando a cautela e individualização do seu uso em determinados pacientes.

REFERÊNCIAS

- AARNES, T. K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, [s.l], v. 84, n. 4, 2023. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/84/4/ajvr.22.10.0184.xml#ref_B6>. Acesso em: 10 fev. 2023.
- AKASHI, N. et al. Cardiovascular and renal effects of constant rate infusions of remifentanyl, dexmedetomidine and their combination in dogs anesthetized with sevoflurane. **Journal of Veterinary Medical Science**, [s.l], v. 83, n. 2, p. 285-296, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310997/>>. Acesso em: 21 out. 2022.
- ALVES, T. C. A.; BRAZ, J. R. C.; VIANNA, P. T. G. Alfa-2-Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Botucatu, v. 50, n. 5, p. 396-404, out., 2000. Disponível em: <<https://www.bjan-sba.org/article/5e498c3b0aec5119028b49df/pdf/rba-50-5-396.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2022.
- BAGATINI A., FONSECA VF. Dexmedetomidina na prática anestésica atual. In: NUNES R. R.; BAGATINI A.; DUARTE L. T. D. (org.) **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**. PROANESTESIA Programa de Atualização em Anestesiologia: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; p. 9-30, 2018.
- BARCELOS, L. et al. Anestesia em pequenos animais durante procedimentos cirúrgicos: Revisão. **PUBVET**, [s.l], v. 15, p. 188, 2021. Disponível em: <<https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/177>>. Acesso em 02 mar. 2022.
- BHANA, Nila; GOA, Karen L.; MCCLELLAN, Karen J. Dexmedetomidine. **Drugs**, v. 59, p. 263-268, 2000. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200059020-00012>>. Acesso em 15 abr. 2022.
- BLOOR, B. C. et al. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s.l], v. 263, n. 2, p. 690-697, 1992. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1359110/>>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- BULOW, N. M. H. et al. Inflammatory response in patients under coronary artery bypass grafting surgery and clinical implications: a review of the relevance of dexmedetomidine use. **ISRN Anesthesiol**, [s.l], v. 52, n. 5, p. 606-617, 2014. Disponível em: <<https://downloads.hindawi.com/archive/2014/905238.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2022.
- CESARINO, C. B. et al. Correlação entre os dados farmacocinéticos e o efeito sedativo da dexmedetomidina em pacientes críticos. **Rev Bras Ter Intensiva**, [s.l], v. 33, n. 1, p. 28-35, 2021.
- CHIU, T. H. et al. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. **European Journal of Pharmacology**, [s.l], v. 285, n. 3, p. 261-268, 1995. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/001429999500417J>>. Acesso em 06 out. 2022.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. **British Veterinary Journal**, London, v.152, n. 5, p. 519-531, 1996. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007193596800054>>. Acesso em 15 abr. 2022.

DENT, B. T. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs. **American journal of veterinary research**, [s.l.], v. 80, n. 10, p. 969-975, 2019.

DI CESARE, F. et al. Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine–methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 392-400, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197847/>>. Acesso em: 19 maio 2022.

DI CESARE, F. et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with methadone following oral-transmucosal and intramuscular administration in dogs. **International Journal Of Health**, Milan, v. 4, n.1, 2017. Disponível em: <<https://riviste.unimi.it/index.php/haf/article/view/8416>>. Acesso em: 23 nov. 2022.

DYCK J. B.; SHAFER S. L. Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Anaesth Pharm Rev**, [s.l.], v. 1, p. 238-245, 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8098190/>>. Acesso em 08 set. 2022.

EL-HAWARI. Sayed Fathi et al. Sparing effect of tramadol, lidocaine, dexmedetomidine and their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Journal of veterinary science**, [s.l.], v. 23, n. 4, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35698808/>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

ERGUL, Y. et al. Electrocardiographic and electrophysiologic effects of dexmedetomidine on children. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, [s.l.], v. 38, n. 6, 682-687, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753681/>>. Acesso em: 29 nov. 2022.

ESCOBAR, A. et al. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 163-168, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2885.2011.01301.x>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

FEDERICO, M. et al. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, [s.l.] v. 15, n. 3, p. 201-205, 2017. Disponível em: <<https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/298>>. Acesso em: 25 maio 2022.

FERNÁNDEZ-PARRA, R. et al. Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. **Research in Veterinary Science**, [s.l.], v. 141, p. 129-137, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003452882100285X>>. Acesso em 02

set. 2022.

FLACKE, W. E. et al. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, [s.l], v. 7, n. 1, p. 41–49, 1993. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/1053077093901174>>. Acesso em: 04 jun. 2022.

FRANKEN, N. D. et al. Evaluation of analgesic and sedative effects of continuous infusion of dexmedetomidine by measuring somatosensory-and auditory-evoked potentials in the rat.

Veterinary anaesthesia and analgesia, v. 35, n. 5, p. 424-431, 2008. Disponível em:

<[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30833-9/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30833-9/fulltext)>. Acesso em 10 ago. 2022.

FRAZÃO, V. T. Midazolam: aspectos farmacológicos e seu uso em diferentes níveis de sedação. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 36-41, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.21727/rs.v11i1.2065>>. Acesso em 10 ago. 2022.

GERTLER, R. et al. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. **Baylor**

University Medical Center Proceedings, [s.l], v. 14, n. 1, p.13-21, 2001. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/08998280.2001.11927725?needAccess=true&role=button>>. Acesso em: 29 out. 2022.

GIOVANNITTI JR. et al. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. **Anesthesia progress**. [s.l], v. 62, n. 1, p. 31-38, 2015. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849473/>>. Acesso em: 18 jul. 2022.

GRINT, N. J., BURFORD, J., DUGDALE, A. H. A.. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? **Journal of Small Animal Practice**. [s.], v. 50, n. 2, p. 62-66, 2009. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x>>. Acesso em 10 abr. 2022.

GROPPETTI, D. et al. Maternal and neonatal wellbeing during elective C-section induced with a combination of propofol and dexmedetomidine: How effective is the placental barrier in dogs? **Theriogenology**, [s.l], v. 129, p. 90-98, 2019. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093691X18308811>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

GRUBB, T. et al. AAHA anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [s.l], v. 56, n. 2, p. 59-82, 2020. Disponível em:

<<https://meridian.allenpress.com/jaaha/crossref-citedby/435292>>. Acesso em: 22 jul. 2022.

HANNIVOORT, L.; ABSALOM, A.; STRUYS, M. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical anaesthesia practice. **Current Opinion in Anesthesiology**, [s.l], v. 33, n. 4, p. 483-489, 2020. Disponível em:

<https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2020/08000/The_role_of_pharmacokinetics_and_pharmacodynamics.3.aspx>. Acesso em: 08 nov. 2022.

HUUSKONEN, Vilhelmiina et al. The cardiovascular effects of dobutamine, norepinephrine and phenylephrine in dexmedetomidine–vatinoxan treated isoflurane-anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s.l], v. 49, n. 6, p. 546-555, 2022. Disponível em: <[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(22\)00110-6/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(22)00110-6/fulltext)>. Acesso em: 10 maio 2022.

INTERNATIONAL Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2)** Integrated Addendum. Geneva, 2016.

JULIÃO, G. H.; ABIMUSSI, C. Uso de dexmedetomidina em Medicina Veterinária: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 26-32, 2019. Disponível em: <<https://revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/37840>>. Acesso em: 08 ago. 2022.

JUNQUEIRA, J. V. S.; TOGNOLI, G. K. Dexmedetomidina em Cães. **Revet -revista Científica do Curso de Medicina Veterinária**, Brasília, v. 4, n. 2, p. 20-35, nov. 2017.

KAMAT, P. P.; KUDCHADKAR, S. R. IV Clonidine in the PICU: Time for Dexmedetomidine to Share the Limelight? **Pediatric critical care medicine**, [s.l], v. 19, n. 8, p. 792-794, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/pccmjournal/Citation/2018/08000/IV_Clonidine_in_the_PICU__Time_for_Dexmedetomidine.22.aspx>. Acesso 11 maio 2022.

KELLIHAN, H. B. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, [s.l], v. 17, n. 4, p. 282-292, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273415000831>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

KEMP, K. M.; HENDERLIGHT, L. T.; NEVILLE, M. W. PRECEDEX: Is it the future of cooperative sedation? **Nursing2020 Critical Care**, [s.l], v. 1, n. 5, p. 39-45, 2006. Disponível em: <https://journals.lww.com/nursingcriticalcare/fulltext/2006/09000/precedex__is_it_the_future_of_cooperative.10.aspx>. Acesso em 08 abr. 2022.

KHAN Z. P.; FERGUSON C. N.; JONES R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**, [s.l], v. 54, n. 2, p. 146–65, fev., 1999. Disponível em: <<https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x>>. Acesso em: 17 out. 2022.

KRITCHEVSKY, J. E. et al. Blood glucose and insulin concentrations after alpha-2-agonists administration in horses with and without insulin dysregulation. **Journal of veterinary internal medicine**, [s.l], v. 34, n. 2, p. 902-908, 2020.

KUUSELA, E. et al. Comparison of dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v.

62, n. 7, p. 1073-1080, 2001. Disponível em:
<<https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/62/7/ajvr.2001.62.1073.xml>>. Acesso em 08 ago. 2022.

KUUSELA, E. et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Thurku, v. 23, n. 4, p. 15-20, dez., 2000. Disponível em:
<<https://europepmc.org/article/med/10747239>>. Acesso em: 15 abr. 2022.

LEMKE, K.A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Antesiologia e analgesia veterinária**. São Paulo: Roca, 2013. 1056p.

LEVIONNOIS, O. L. Enantiospecific pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in beagles. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.p], v. 45, n. 4, p. 366-372, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9543782/>>. Acesso em: 22 jul. 2022.

LIROLA T. A. R. et al. Pharmacokineticsof prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. **Crit Care**, [s.l], v. 5, n. 2, p. 154-163, 2011. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc10518>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

LOVELL, Stephanie et al. Randomized clinical trial comparing outcomes after fentanyl or ketamine-dexmedetomidine analgesia in thoracolumbar spinal surgery in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s.l], v. 36, p. 1742-1751, 2022. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.16514>>. Acesso em 09 ago. 2022.

MARTINEZ-TABOADA, F.; REDONDA, J. I. The SIESTA (SEAAV Integrated evaluation sedation tool for anaesthesia) project: Initial development of a multifactorial sedation assessment tool for dogs. **PloS ONE**, [s.l], v. 15, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230799>>. Acesso em: 18 jul. 2022.

MATSUSHITA, Y. et al. Inhibition of transient receptor potential vanilloid type 1 through $\alpha 2$ adrenergic receptors at peripheral nerve terminals relieves pain. **Journal of Veterinary Medical Science**, [s.l], v. 83, n. 10, p. 1570-1581, 2021. Disponível em :<<https://jsvetsci.jp/jvms/vol-83-no-10-october-2021/>>. Acesso em : 09 mar. 2022.

MENDES, G. et al. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Brasília, v. 5, n. 3, p. 265-270, jun., 2003. Disponível em : <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1016/S1098-612X%2803%2900053-6>>. Acesso em 03 nov. 2022.

MILLAN, M. et al. Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes. II. Evidence for a role of rat R alpha-2A adrenergic receptors in the control of nociception, motor behavior and hippocampal synthesis of noradrenaline. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s.l], v. 270, n. 3, p. 958-972, 1994. Disponível em : <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7932208/>>. Acesso 18 ago. 2022.

MILLER, C.; FLAHERTY, D. Anaesthetic-associated cardiac arrhythmias in dogs and cats: part 1. **Companion Animal**, [s.l], v. 22, n. 9, p. 504-509, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/321040702_Anaesthetic-associated_cardiac_arrhythmias_in_dogs_and_cats_part_2>. Acesso em 27 maio. 2022.

MONTEIRO, S. L. et al. Efeitos da ioimbina, atipamezol e naloxona na reversão anestésica de macacos bugio (*Aloatta guariba clamitans*). **PUBVET**, [s.l], v. 12, p. 131, 2018. Disponível em: <<https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/1102>>. Acesso em 10 nov. 2022.

MORAN-MUÑOZ, R. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **The Canadian Veterinary Journal**, [s.l], v. 58, n. 7, p. 729, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479674/>>. Acesso em: 22 abr. 2021.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, [s.l], v. 32, n. 3, p. 117-127, maio. 2005. Disponível em: <[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30893-5/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30893-5/fulltext)>. Acesso em 10 nov. 2022.

PANZER, O.; MOITRA, V.; SLADEN, R. N. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. **Critical Care Clinics**, New York, v. 25, n. 3, p. 451-469, jul. 2009. Disponível em: <[https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(09\)00038-4/fulltext](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(09)00038-4/fulltext)>. Acesso em 02 ago. 2022.

PEREZ-ZOGHBI J. F. et al. A neuroproteção mediada por dexmedetomidina contra a neurotoxicidade induzida por sevoflurano se estende a várias regiões do cérebro em ratos neonatos. **Br J Anaesth**, [s.l], v. 119, n. 3, p. 506-516, 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/bja/article/119/3/506/4098747?login=false>>. Acesso em 08 nov. 2022.

PYPENDOP, B. H. et al. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, [s.l], v. 38, n. 6, p. 555-567, 2011. Disponível em: <[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30681-X/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30681-X/fulltext)>. Acesso em 04 jun. 2022.

PYPENDOP, B. H. Effect of dexmedetomidine on its clearance: a pharmacokinetic model. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [s.l], v. 36, n. 1, p. 89-91, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/74499>>. Acesso em 04 jun. 2022.

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

ROBLES-PIEDRAS, A. L. et al. Importancia Clínica de los Parámetros Farmacocinéticos. **Educación y Salud Boletín Científico. Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo**, [s.l.], v. 9, n. 17, p. 57-59, 2020. Disponível em: <<https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ICSA/issue/archive>>. Acesso em 03 maio 2022.

SALONEN, S. et al. Atipamezole increases medetomidine clearance in the dog: an agonist—antagonist interaction. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 328-332, 1995. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2885.1995.tb00599.x>>. Acesso em 29 mar. 2022.

SANTANGELO, B. Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. **The Veterinary Journal**. 251, 105346, 2019.

SAVOLA, J. M. et al. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at α_2 -adrenoceptors. **Journal of Autonomic Pharmacology**, Hoboken, v. 6, n. 4, p. 275-284, 1986. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492384/>>. Acesso em: 30 out. 2022.

SHINSAKO, D. et al. Autologous blood pleurodesis for surgical pneumothorax and outcome with multimodal cancer treatment in a dog with primary pulmonary mast cell tumor. **Clinical Case Reports**, [s.l.], v. 10, n. 7, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9309744/>>. Acesso em 02 ago. 2022.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian veterinary journal**, [s.l.], v. 44, n. 11, p. 885, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC385445/>>. Acesso em: 30 mar. 2022.

SMITH, C. et al. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s.l.], v. 44, n. 6, p. 1287-1295, 2017. Disponível em: <[https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(17\)30250-7/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(17)30250-7/fulltext)>. Acesso em: 10 ago. 2022.

STEAGALL, P. Anesthetic Management of Special Conditions. In: STEAGALL, P. V. M.; ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. **Feline Anesthesia and Pain Management**. Hoboken, NJ: Wiley. p. 139-158, 2018.

TALUKDER, M. H.; HIKASA, Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, [s.l.], v. 73, n. 3, p. 224, 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/26861481_Diuretic_effects_of_medetomidine_compared_with_xylazine_in_healthy_dogs>. Acesso em: 17 abr. 2022.

TANIGUCHI, C.; GUENGERICH, P. Metabolismo dos Fármacos. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMOSTRONG, E. J. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, p. 132-155, 2009.

TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MÉLOU, A. Plasma terminal half-life. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, [s.l], v. 27, n. 6, p. 427-439, 2004. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601438/>>. Acesso em 22 mar. 2022.

UILENREEF, J. J. et al. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Davis, v. 35, n. 1, p. 1-12, 2008. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716307474>>. Acesso em 02 out. 2022.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, [s.l], v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010. Disponível em:

<[https://www.vetequine.theclinics.com/article/S0749-0739\(10\)00067-2/fulltext](https://www.vetequine.theclinics.com/article/S0749-0739(10)00067-2/fulltext)>. Acesso em: 14 jun. 2022.

VILLELA, N. R.; NASCIMENTO J. P. do. Dexmedetomidine in anesthesiology. **Revista brasileira de anestesiologia**, [s.l], v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rba/a/w5QKvrWTQ5vgYTLXs4dWjGj/abstract/?lang=pt>>. Acesso em 19 abr. 2022.

WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. Sedation levels in dogs : a validation study. **Bmc Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 1-8, 2017. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1186/s12917-017-1027-2>>. Acesso em 02 set. 2022.

WEERINK, M. A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. **Clinical pharmacokinetics**, v. 56, n. 8, p. 893-913, 2017. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105598/>>. Acesso em 24 ago. 2022.

WHALEN, K; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. (2016). **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed., Rio Grande do Sul: Artmed Editora, 2012.

YABUKI, A. et al. Locally injected dexmedetomidine induces vasoconstriction via peripheral α -2A adrenoceptor subtype in guinea pigs. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, [s.l], v. 39, n. 2, p. 133-136, 2014. Disponível em:

<<https://rapm.bmj.com/content/39/2/133.abstract>>. Acesso em 10 fev. 2023