

Uso de dexmedetomidina em Medicina Veterinária: revisão de literatura

Use of dexmedetomidine in Veterinary Medicine: literature review

Resumo

Os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos são empregados há décadas na rotina anestesiológica veterinária, e recentemente destacou-se no mercado a dexmedetomidina, que possui maior especificidade, seletividade e segurança em relação a fármacos como a xilazina, clonidina, romifidina e detomidina. O objetivo deste estudo foi revisar os efeitos, aplicações e vantagens do uso da dexmedetomidina com base na literatura. Este novo fármaco é de grande interesse ao anestesiológico por promover sedação, analgesia e relaxamento muscular mais potentes que outros sedativos, além de proporcionar outros efeitos benéficos, como a redução do consumo de oxigênio durante o período trans e pós-operatório e da quantidade de anestésicos gerais e analgésicos. Assim como os outros fármacos da classe dos agonistas alfa-2 adrenérgicos, a dexmedetomidina causa depressão do sistema cardiovascular de forma menos acentuada e, no sistema respiratório, ocorre discreta alteração na frequência respiratória e no volume/minuto. A dexmedetomidina pode ser utilizada associada a fármacos opioides e na anestesia dissociativa. Ainda possui a capacidade de ser revertida com fármacos antagonistas alfa-2 adrenérgicos, como o atipamezol.

Abstract

Alpha-2-adrenergic agonist drugs have been used for decades in the veterinary anesthesiology routine and recently dexmedetomidine has been well-regarded commercially due to its greater specificity, selectivity and safety compared to drugs such as xylazine, clonidine, romifidine and detomidine. The aim of this study was to review the effects, feasibility and advantages of using dexmedetomidine based on the literature. This new drug is of great interest to the anesthesiologist for providing sedation, analgesia and more potent muscle relaxation compared to other sedatives, in addition to providing other beneficial effects, such as a decrease in the trans- and postoperatively oxygen consumption and in anesthetics and analgesics dosages. Similar to other alpha-2 adrenergic agonists, dexmedetomidine causes cardiovascular depression, although less acute, as well as affecting the respiratory system by a slight change in respiratory rate and minute volume. Dexmedetomidine can be used in combination with opioid drugs and in dissociative anesthesia. It also has the ability to be reversed with alpha-2 adrenergic antagonist drugs, such as atipamezole.

Recebido em 18 de julho de 2018 e aprovado em 15 de janeiro de 2019.

Gustavo Henrique Julião¹
Caio José Xavier Abimussi²

Centro Universitario das Faculdades
Integradas de Ourinhos, UNIFIO
Rodovia BR 153, KM 338+420m,
Água do cateto, Ourinhos/SP, Brasil
CEP: 19909-100
✉ cjaxabimussi@hotmail.com



Palavras-chave

Agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2.
Cardiovascular. Sedativo. Anestesia.

Keywords

Adrenergic alpha-2 receptor agonists.
Cardiovascular. Sedative. Anesthesia.

A história dos agonistas dos receptores adrenérgicos do tipo alfa-2 teve início no começo da década de 1960, quando foram sintetizados para serem utilizados como descongestionantes nasais. O resultado esperado era que o uso de um agente vasoconstritor local diminuísse o edema da mucosa nasal e, conseqüentemente, desobstruísse a passagem de ar. Uma amostra de um novo composto na época, conhecida atualmente como clonidina, foi encaminhada para o departamento médico para testar essa propriedade em humanos. Para isso, utilizaram-se algumas gotas nas narinas de uma secretária que portava um resfriado; o resultado foi inesperado: ela adormeceu por 24 horas, além de apresentar hipotensão, bradicardia severa e xerostomia (diminuição ou ausência da produção de saliva) (STAHLE, 1982). Testes seguintes comprovaram o efeito anti-hipertensivo da clonidina em humanos. Desde então essa classe de fármacos vem sendo utilizada no tratamento de pacientes hipertensos e naqueles dependentes de drogas e álcool (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

¹ Médico-veterinário graduado nas Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO) – Ourinhos, São Paulo/SP.

² Docente de Anestesiologia Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO) – Ourinhos, São Paulo/SP.

Em Medicina Veterinária, os fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos são comumente utilizados como medicação pré-anestésica (MPA), coadjuvantes no tratamento da dor, sedativos, miorrelaxantes e analgésicos, sendo utilizados para procedimentos médicos e cirúrgicos (BRAGA, 2012). Ademais, possuem propriedades simpatolíticas e ansiolíticas (FANTONI; CORTOPASSI, 2002).

Fazem parte deste grupo fármacos como a xilazina, clonidina, romifidina, detomidina, medetomidina e a dexmedetomidina, sendo o primeiro o mais utilizado na rotina veterinária. Entretanto, nos últimos anos houve aumento na busca por um fármaco que possuísse seletividade maior ao receptor alfa-2 comparado ao alfa-1, conferindo segurança e menor incidência de efeitos depressivos (BRAGA, 2012).

Dessa forma, a dexmedetomidina tem sido bastante estudada em anestesiologia humana e veterinária, principalmente em relação às suas características farmacológicas, como a maior seletividade alfa-2/alfa-1 (1620/1) e potência sedativa e analgésica em relação aos outros fármacos desta classe (SOUZA, 2006). Ademais, provoca uma menor depressão cardiovascular, o que faz deste fármaco o melhor agonista alfa-2 disponível no mercado nos dias atuais (KUSELA, 2004; UILENREEF *et al.*, 2008).

O objetivo deste estudo foi revisar, com base na literatura, as principais aplicações e efeitos do uso da dexmedetomidina em Medicina Veterinária.

Revisão de literatura

Agonistas Alfa-2 Adrenérgicos

A classe dos agonistas alfa-2 adrenérgicos é comumente utilizada em Medicina Veterinária como medicação pré-anestésica devido aos seus efeitos sedativos, miorrelaxantes, analgésicos (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005) e hipnóticos (MAZE, FUJINAGA, 2000).

O mecanismo de ação em destaque dos fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos é a diminuição da concentração de catecolaminas circulantes, como a noradrenalina, em até 90%, assim como a redução da excitação do sistema nervoso central. A estimulação de receptores alfa-2 tem como consequência a inibição da enzima adenilciclase, que, ao ser ativada pelas proteínas G, irá diminuir a formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (transdutor de sinal). Com as proteínas G ativadas, os canais iônicos de potássio serão abertos, ocorrendo a saída de potássio da célula, diminuindo a condução e hiperpolarizando a célula nervosa, o que favorece a diminuição da excitabilidade dos neurônios no sistema nervoso central, resultando na sedação e analgesia (AGHAJANIAN; VANDERMAELEN, 1982; BHANA; GOA; MCCLELLAN, 2000; SCHOLZ; TONNER, 2000).

Os principais representantes dessa classe são os fármacos xilazina, romifidina, clonidina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina. Os efeitos clínicos de cada fármaco são semelhantes entre si, residindo as diferenças na duração da ação, especificidade e efeitos colaterais (ANSAH, 2004).

Dexmedetomidina

Inicialmente foi utilizada nos Estados Unidos em 1999, para fins sedativos e analgésicos na medicação pré-anestésica, durante a anestesia ou para administração via epidural em humanos (SCHOLZ; TONNER, 2000; RIBEIRO; NASCIMENTO, 2003).

A dexmedetomidina é o enantiômero dextrógiro da medetomidina que possui alta especificidade por receptores alfa-2, sendo a relação alfa-2/alfa-1 de 1620/1 (dez vezes maior que a xilazina e superior aos demais representantes da classe) (Tabela 1). Esse fármaco exerce analgesia, relaxamento muscular e sedação com menor depressão do sistema cardiovascular comparado a outros fármacos agonistas alfa-2 (SAVOLA *et al.*, 1986; RIBEIRO; NASCIMENTO, 2003).

Tabela 1 - Comparação dos fármacos agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos em relação à sua seletividade.

FÁRMACO	RELAÇÃO ALFA-2/ALFA-1
Xilazina	160/1
Clonidina	220/1
Detomidina	260/1
Romifidina	340/1
Medetomidina	1620/1
Dexmedetomidina	1620/1

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

Sua administração pode ser realizada pela via intravenosa (IV) e intramuscular (IM), sendo nesta última rapidamente absorvida com consequente concentração plasmática máxima em 30 minutos. O período de latência ocorre em 15 minutos, com meia-vida de distribuição de seis minutos e meia-vida de eliminação de aproximadamente duas horas. Em cães, a dexmedetomidina é biotransformada pelo fígado e excretada pela urina (95%) e pelas fezes (5%) (BACCHIEGA; SIMAS, 2008; RIBEIRO; NASCIMENTO, 2003).

A dexmedetomidina é utilizada principalmente em animais agitados e/ou sob intenso estresse no período pré e pós-operatório. Ainda possui outros efeitos benéficos, como redução do consumo de oxigênio nos períodos trans e pós-operatórios; maior facilidade na intubação e extubação; e redução na quantidade requerida de anestésicos gerais e analgésicos (AANTAA *et al.*, 1997; GERTLER *et al.*, 2001; SZUMITA, 2007; VENN; KAROL; GROUNDS, 2002).

Efeitos sedativos

Seu efeito sedativo é mediado centralmente no *locus coeruleus*, local de concentração de vários receptores $\alpha 2A$ adrenérgicos. Os nervos que estão presentes nessa região, responsáveis por transmitir estímulos ao córtex cerebral e sistema límbico, tornam-se hiperpolarizados, inibindo assim o impulso elétrico e promovendo a sedação (CULLEN, 1996).

Todos os efeitos decorrentes do uso da dexmedetomidina, sejam desejáveis ou adversos, dependem da dose administrada, ou seja, doses maiores causam uma sedação mais profunda e prolongada, porém os efeitos adversos como arritmia sinusal com pausa sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo grau (ocasionalmente) são mais pronunciados (FANTONI; CORTOPASSI, 2010).

A analgesia ocorre por meio da estimulação dos receptores noradrenérgicos espinhais e supraespinhais, atuando também de forma sinérgica com outros fármacos que modulam a resposta da dor, como os opioides, reduzindo a dose desses compostos nos períodos trans e pós-operatórios (GUO *et al.*, 1996; GURBET *et al.*, 2006; SZUMITA *et al.*, 2007),

Efeitos cardiovasculares

A estimulação de diferentes regiões no cérebro pode aumentar o tônus vagal e inibir o tônus simpático. Dentre os principais efeitos cardiovasculares encontrados, destaca-se a vasoconstrição periférica seguida de aumento da pressão arterial e bradicardia reflexa nos minutos iniciais após a administração e, posteriormente, diminuição da pressão arterial (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005).

A hipertensão também pode ser causada com altas doses de dexmedetomidina por meio da ativação de receptores adrenérgicos $\alpha 2B$ na musculatura lisa dos vasos, enquanto as baixas doses possuem um efeito simpático (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). De acordo com Szumita *et al.* (2007), o efeito hipertensivo está relacionado a uma reação imediata da ativação dos receptores alfa-1, seguida por vasoconstrição.

Efeitos respiratórios

Os efeitos respiratórios causados pela administração da dexmedetomidina são discretos, ocorrendo diminuição da frequência respiratória e do volume por minuto (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2007). Kästner *et al.* (2001) descreveram que os agonistas alfa-2 em equinos, cães e gatos produzem depressão respiratória causada pela diminuição dos parâmetros ventilatórios, seguida por redução da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂).

Efeitos metabólicos

Assim como outros fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos, a dexmedetomidina anula os tremores por agir nos receptores $\alpha 2B$ localizados no centro termorregulador hipotalâmico. Utilizando uma dose baixa de dexmedetomidina associada a meperidina, obtém-se um sinergismo, o que reduz os tremores musculares e pode ser benéfico ao paciente, reduzindo o desconforto no período pós-operatório (ELVAN, 2008).

Outros efeitos

No trato gastrointestinal de cães ocorre a inibição de secreção gástrica, devido à ativação de receptores adrenérgicos alfa-2 centrais e periféricos (CULLEN, 1996). Outro efeito nesse sistema é a redução da motilidade intestinal, causada pela ativação de fibras pré-sinápticas e diminuição do fluxo de sangue da artéria cecal em resposta à diminuição do débito cardíaco (KOENING; COTE, 2006; VALVERDE, 2010).

O uso de fármacos agonistas dos receptores adrenérgicos alfa-2 causa um aumento na glicemia, devido à ação nos receptores alfa-2 pós-sinápticos das células β do pâncreas, diminuindo o nível de insulina circulante (CULLEN, 1996; THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996). Portanto, deve-se ter cautela com pacientes diabéticos. Estes autores ainda descreveram uma diminuição da reabsorção de água nos néfrons, da liberação de vasopressina e do hormônio antidiurético pela hipófise, o que leva a um aumento do débito urinário.

Outros efeitos da dexmedetomidina incluem náusea e hipóxia, assim como bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau quando administradas altas doses (EBERT *et al.*, 2000). Durante a infusão contínua, a hipotensão ocorre devido à supressão do tônus simpático. Os autores ainda alertam que o fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de arritmias e fração de ejeção ventricular reduzida.

Cães e gatos

Kamibayashi e Maze (2000) observaram que a dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina pela via intravenosa resultou em decúbito lateral e esternal em cães, havendo pico de sedação e analgesia entre 10 e 20 minutos. Kitahara *et al.* (2002) observaram que essa dose promoveu bradicardia, mas não houve alterações nas pressões sistólica, média e diastólica, o que poderia ser justificado pelos efeitos centrais e periféricos do fármaco, gerando ações contrárias de hipotensão e hipertensão. Os autores ainda relatam uma diminuição no débito cardíaco e também no índice cardíaco relacionados à bradicardia, além de aumento da resistência vascular periférica devido aos efeitos de vasoconstrição direta.

Segundo Kuusela *et al.* (2001), o uso de dexmedetomidina em cães na dose de 20 µg/kg foi suficiente para causar profunda sedação e analgesia. Com uma dose de 2 µg/kg obteve-se sedação moderada, e com apenas 0,2 µg/kg ocorreu sedação leve sem nenhuma analgesia no paciente. Ademais, pôde ser observada uma discreta diminuição da PaO₂ sem alterações significativas nos valores de frequência respiratória, todavia, ocorreu um quadro de acidose metabólica, principalmente nas doses de 2 e 20 µg/kg, havendo aumento da pressão parcial de CO₂ e baixas concentrações de bicarbonato com redução do pH arterial. Outros efeitos foram observados, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores referentes à dose, via de administração, duração e efeitos da dexmedetomidina nas espécies caninas e felinas.

	DOSE	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	EFEITOS
Cães	1-10 µg/kg ¹ 10-20 µg/kg ²	IV ou IM	↓ da FC
Gatos	4 µg/kg ³	IM	êemese; ↓ da FC, PAS e f

Fonte: Lervik *et al.* (2012); Fantoni e Cortopassi (2010); Souza (2006).

Um estudo realizado por Selmi *et al.* (2003) na espécie felina demonstrou que a administração intramuscular de dexmedetomidina (10 µg/kg) não promoveu diminuição significativa da frequência respiratória em um período de 50 minutos, porém, houve redução significativa quando administrada dexmedetomidina (10 µg/kg) associada à cetamina (5 mg/kg) no período de 5 a 30 minutos, assim como ocorreu com a associação de dexmedetomidina (10 µg/kg) e butorfanol (0,2 mg/kg) no período de 20 a 50 minutos após o tratamento.

Equinos

Na espécie equina, a utilização de fármacos sedativos como os agonistas dos receptores adrenérgicos é favorável por manter o animal em posição quadrupedal, além de causar ptose palpebral e labial, abaixamento da cabeça, ataxia, protrusão peniana e indiferença aos estímulos externos (TAYLOR; CLARKE, 2009; THURMON *et al.*, 1996).

A dexmedetomidina foi utilizada isoladamente e associada com o butorfanol em infusão contínua (IV) por Medeiros (2010). Foram considerados dois tratamentos, descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Doses da dexmedetomidina isolada e em associação com butorfanol em bolus e em infusão contínua na espécie equina.

FÁRMACOS	DOSE	
	BOLUS	INFUSÃO CONTÍNUA
Dexmedetomidina	3,5 µg/kg	5 µg/kg/h
Dexmedetomidina	3,5 µg/kg	3,5 µg/kg/h
Butorfanol	0,02 mg/kg	0,024 mg/kg/h

Fonte: Medeiros (2010).

Segundo a autora, a associação com o butorfanol potencializou o efeito sedativo. Essa sedação possui duração e intensidade parecidas quando administrada dexmedetomidina isoladamente em uma taxa maior (5 µg/kg/h). Essa associação não diminui os efeitos hemodinâmicos e respiratórios quando comparada à dexmedetomidina isoladamente, porém os efeitos depressores são menos intensos. A sedação em ambos os protocolos foi considerada insatisfatória para procedimentos prolongados com o animal em posição quadrupedal.

Ruminantes

Em pequenos ruminantes (ovelha e cabra), Kästner *et al.* (2007) compararam os efeitos cardiopulmonares causados pela infusão de dexmedetomidina (2 µg/kg), sem a realização de bolus, mantidos anestesiados com sevoflurano. Nas duas espécies foram relatadas alterações cardiovasculares como diminuição da FC e PAM, porém a espécie caprina apresentou maior sensibilidade, além de uma redução do débito cardíaco em 20%, indo de encontro à espécie ovina. Em relação às alterações no sistema respiratório, os ovinos apresentaram redução da PaO₂, aumento da pressão arterial pulmonar (PAP), espaço morto baseado na relação ET/CO₂ e PaCO₂ e da fração de shunt, enquanto os caprinos não apresentaram alterações significativas.

Considerações finais

A dexmedetomidina surgiu com a promessa de ser um fármaco sedativo do tipo agonista alfa-2 adrenérgico de maior potência, seletividade e segurança que os demais representantes dessa classe. Com base na literatura, esse medicamento de fato traz diversas vantagens em relação aos outros sedativos, como maior sedação, analgesia e relaxamento muscular, porém, deve-se ter cautela com o uso em pacientes que possuam cardiopatias, devido ao seu efeito depressor do sistema cardiovascular.

Ainda são necessários novos estudos relatando o emprego e os efeitos desse fármaco, principalmente em grandes animais, como os ruminantes. ☺

Referências

- AANTAA, R. *et al.* Reduction of the alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 86, n. 5, p. 1055-1060, 1997.
- AGHAJANIAN, G.; VANDERMAELEN, C. Alpha-2 adrenoreceptor mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. **Science**, New York, v. 215, p. 1394-1396, 1982.
- ANSAH, O. B. **Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats**. 2004. Dissertation (Veterinary Medicine) – University of Helsinki, Helsinki, 2004.

- BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 1, n. 10, p. 46-51, 2008.
- BHANA, N.; GOA, K.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. **Drugs**, Sydney, v. 59, n. 2, p. 263-268, 2000.
- BRAGA, S. M. **Uso de fármacos agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos em Medicina Veterinária**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade de Goiás, Goiânia, 2012.
- 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.
- EBERT, T. J. *et al.* The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 2, p. 382-394, 2000.
- ELVAN, E. G.; OÇ, B.; UZUN, S. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. **European Journal of Anaesthesiology**, Oxford, v. 25, n. 5, p. 357-364, 2008.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010.
- GERTLER, R. *et al.* Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, Dallas, v. 14, p. 13-21, 2001.
- GUO, T. Z. *et al.* Dexmedetomidine injection into the locus cereleus produces antinociception. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 84, n. 4, p. 873-881, 1996.
- GURBET, A. *et al.* Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduced perioperative analgesic requirements. **Canadian Journal of Anesthesia**, Toronto, v. 53, n. 7, p. 646-652, 2006.
- KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of α 2 adrenergic agonists. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 5, p. 1345-1349, 2000.
- KÄSTNER, S. B. R. *et al.* Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic in domestic sheep. **Transboundary and Emerging Diseases**, Berlin, v. 48, n. 4, p. 231-241, 2001.
- KITAHARA, F. R. *et al.* Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina em cães: estudo experimental. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, Niterói, v. 9, n. 1, p. 128-130, 2002.
- KOENIG, J.; COTE, N. Equine gastrointestinal motility – ileus and pharmacological modification. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 47, n. 6, p. 551-559, 2006.
- 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.
- KUUSELA, E. Dexmedetomidine and levomedetomidine: the isomers of medetomidine in dogs. **Department of Clinical Veterinary Science**. Dissertation (Veterinary Medicine) – University of Helsinki, Helsinki. 2004.
- LERVIK, A. *et al.* The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 39, n. 1, p. 414-425, 2012.
- MAZE, M.; FUJINAGA, M. Alpha 2 adrenoceptors in pain modulation. Which subtype should be targeted to produce analgesia? **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 92, n. 4, p. 934-936, 2000.
- MEDEIROS, L. Q. Efeitos da dexmedetomidina administrada em infusão intravenosa contínua, associada ou não ao butorfanol, em equinos. 2010. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.
- MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Davis, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.
- 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.
- SAVOLA, J. M. *et al.* Evidence for medetomidine as a selective an potent agonist at alpha-2-adrenoceptors. **Journal of Autonomic Pharmacology**, Hoboken, v. 6, n. 4, p. 275-284, 1986.
- SCHEININ, H. *et al.* Medetomidine – a novel alpha-2 adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effect. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 13, n. 5, p. 635-651, 1989.
- SCHOLZ, J.; TONNER, P. H. Alpha 2 adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. **Current Opinion in Anaesthesiology**, London, v. 13, n. 4, p. 437-442, 2000.
- SELMİ, A. L. *et al.* Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 222, n. 1, p. 37-41, 2003.
- SOUZA, S. S. **Efeitos da dexmedetomidina, por via epidural ou infusão contínua intravenosa, em gatas anestesiadas com propofol e isoflurano e submetidas a ovariossalpingohisterectomia**. 2006. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- STAHL, H. Clonidine. In: BINDRA, J. S.; LEDNICER, D. **Chronicles of drug discovery**. New York: Wiley, v. 1, 1982. p. 87-111.
- SZUMITA, P. M. *et al.* Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Annapolis, v. 64, n. 1, p. 37-46, 2007.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. Sedação e medicação pré-anestésica. *In*: TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. **Manual de anestesia em equinos**. São Paulo: MedVet, 2009. p. 17-31.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Section in Overview of Veterinary Anesthesia. *In*: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3. ed. Baltimore: William & Wilkins, 1996. p. 1-60.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Chicago: Blackwell, 2007.

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.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of North America: equine practice**, Guelph, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

VENN, R. N.; KAROL, M. D.; GROUNDS, R. M. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 88, n. 5, p. 669-675, 2002.