

## DEXMEDETOMIDINA UM NOVO MEDICAMENTO NA ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA

BACCHIEGA, Thais Silva

SIMAS, Rafael de Carvalho

Acadêmicos da Associação Cultural e Educacional de Garça – FAMED

thaisbacchiega@yahoo.com.br

PINTO, Eliane Aparecida de Toledo

Docente da Associação Cultural e Educacional de Garça – FAMED

### RESUMO

A dexmedetomidina é um novo agonista dos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, para ser utilizada na área de anestesiologia. São citadas considerações relativas ao emprego e a farmacologia desse novo agente, suas vantagens e desvantagens de uso, bem como a avaliação quanto à sua eficácia e segurança quando utilizado em associação a outros agentes anestésicos. E como sua ação pode ser antagonizada.

Palavras-chave: Dexmedetomidina, anestesiologia veterinária, anestésico.

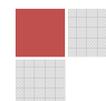
### ABSTRACT

The dexmedetomidine, is a new  $\alpha$ -2 agonist, to be used on anesthetic practice. They are all about the pharmacology of this new agent, its advantages and disadvantages, as well the evaluation of its efficiency and safety when associated with others anesthetic agents. How its action can be antagonized.

Key words: Dexmedetomidine, veterinary anesthesiology, anesthetic.

### INTRODUÇÃO

Na década de 60, os agonistas dos receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha$ -2 foram sintetizados para atuarem como descongestionante nasal. Uma amostra do novo composto, atualmente conhecido como clonidina, foi encaminhada a um departamento médico para testar essa propriedade em humanos. Para tal, utilizou-

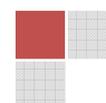


se algumas gotas nas narinas de uma secretária portadora de um resfriado, na qual, ela adormeceu e assim permaneceu por 24 horas (STAHLE, 1982). Ainda, desenvolveu hipotensão e bradicardia severa. Testes provaram a ação anti-hipertensiva da clonidina. Desde então, essa classe de fármacos vem sendo empregada no tratamento de pacientes com hipertensão e naqueles viciados em drogas e álcool. Hoje, suas aplicações terapêuticas expandiram-se a fim de promover efeitos simpatolíticos, sedativos, hipnóticos, analgésicos, miorelaxantes e ansiolíticos (KAMIBAYASHI; MAZE., 2000; CORTOPASSI; FANTONI, 2002). O desenvolvimento de agonistas dos receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha$ -2 altamente seletivos e específicos, despertaram na medicina humana o interesse pela sua reintrodução na prática anestésica. No final de 1999, nos EUA, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da Dexmedetomidina para fins sedativos e analgésicos em pacientes do Centro de Terapia Intensiva (CTI) (SCHOLZ; TONNER, 2000). Recentemente, foi lançada no mercado brasileiro, onde já iniciaram estudos sobre a eficácia desse fármaco em cães e gatos.

## CONTEÚDO

Os agonistas dos receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha$ -2 possuem farmacologia bastante complexa, por apresentarem potentes efeitos clínicos agindo especificamente em um único tipo de receptor. Esses receptores, com localização pré e pós-sináptica, possuem 4 sub-tipos,  $\alpha$ -2A ,  $\alpha$ -2B ,  $\alpha$ -2C e  $\alpha$ -2D, que são responsáveis por alguns efeitos específicos, a exceção do  $\alpha$ -2D . O subtipo  $\alpha$ -2A é responsável pela analgesia, anestesia e sedação; o subtipo  $\alpha$ -2B regula as alterações cardiovasculares e o subtipo  $\alpha$ -2C promove os efeitos ansiolíticos (SCHOLZ; TONNER, 2000; SCHEININ et al., 1998).

O mecanismo de ação básico dos agonistas dos receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha$ -2 é caracterizado por diminuir a liberação de noradrenalina (NOR) central e periférica, diminuindo a concentração de catecolaminas circulantes (em até 90%) e atenuando a excitação do sistema nervoso central (SNC) (CHIU et al., 1995).



Os efeitos sedativos da dexmedetomidina são mediados centralmente no *locus coeruleus* onde concentra-se uma grande quantidade de receptores do tipo  $\alpha$ -2A adrenérgicos. Sendo assim, os nervos presentes nessa região, responsáveis pela transmissão de estímulos ao córtex cerebral e sistema límbico, tornam-se hiperpolarizados inibindo o impulso e conseqüentemente produzindo sedação (CULLEN, 1996).

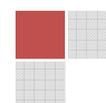
A sedação promovida pela dexmedetomidina raramente utiliza o uso de medicação complementar para sua manutenção (HALL, 2000).

A analgesia é produzida pela estimulação dos receptores espinhais e supra-espinhais, havendo evidências do envolvimento de mecanismos inibitórios pré e pós-sinápticos (PERTOVAARA et al., 1993, apud CULLEN, 1996). Estudos sugeriram o envolvimento de receptores pós-sinápticos mediando o possível efeito anestésico da dexmedetomidina em cães (VICKERY et al., 1988).

Bhana, Goa e McClellan (2000) observaram que em pacientes tratados com dexmedetomidina a dose de morfina para promover analgesia diminuiu 50% em relação ao grupo tratado com placebo e aproximadamente 43% sequer necessitou de complementação. A estimulação de diferentes regiões cerebrais responsáveis pelo controle autonômico aumenta o tônus vagal e inibe o tônus simpático. Receptores do tipo  $\alpha$ -2 adrenérgicos periféricos têm localização pré e pós-sináptica, sendo que a estimulação pré-sináptica inibe a liberação da noradrenalina promovendo bradicardia e hipotensão, enquanto que a estimulação pós-sináptica provoca hipertensão (CULLEN, 1996).

Já a frequência cardíaca (FC) normalmente diminui devido à resposta de barorreflexo que promove vasoconstrição, para posterior estabilização deste parâmetro em valores superiores.

Mendes et al. (2002) em estudo realizado com gatos, observaram que a dexmedetomidina associada à quetamina, ao contrário da xilazina e romifidina, não induziu o aparecimento de bloqueios atrioventriculares (BAV), exercendo efeitos mais brandos sobre a condução e frequência cardíaca. Tal achado opõe-se aos citados por Kuusela et al. (2001) que, em cães, observaram freqüentes episódios de



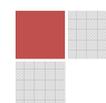
bloqueio átrio ventricular de primeiro grau, e alguns de segundo grau, com acentuada arritmia sinusal.

Segundo Ohata et al. (1999), a administração sistêmica da dexmedetomidina atenua a vasodilatação cerebral induzida pelo isoflurano e sevoflurano.

No sistema músculo-esquelético, os efeitos miorelaxantes dos agonistas  $\alpha$ -2 aparentemente não são mediados na junção neuromuscular, mas sim centralmente, de maneira semelhante aos benzodiazepínicos. A dexmedetomidina produz flacidez muscular prevenindo a rigidez causada pelos opióides (SCHOLZ; TONNER, 2000). No trato gastrointestinal, os efeitos incluem a inibição da secreção gástrica, pela ativação de adrenocetores  $\alpha$ -2 centrais e periféricos, e da motilidade intestinal em cães sob jejum ou não (CULLEN, 1996).

Ainda, a glicemia aumenta após o uso dessa classe de fármacos, por estes agirem nos receptores  $\alpha$ -2 pós-sinápticos das células  $\beta$  do pâncreas diminuindo o nível de insulina circulante (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996; CULLEN, 1996). Os mesmos autores também relataram a diminuição da reabsorção de água nos néfrons, da liberação da vasopressina e do hormônio antidiurético (ADH) pela pituitária, aumentando o débito urinário. No sistema genital feminino, a motilidade uterina foi reduzida, como citado por Cullen (1996). Em nenhum caso registrou-se a ocorrência de abortos. A hipotermia, evento comum nos pacientes submetidos a sedação ou anestesia, é provocada por receptores presentes no hipotálamo que são deprimidos pelos agonistas  $\alpha$ -2 (CULLEN, 1996).

O uso de antagonistas específicos dos receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha$ -2, possibilita o controle dos efeitos dos agonistas, sendo estes produzidos ou revertidos à semelhança dos relaxantes musculares, o que se faz de grande interesse para a Anestesiologia (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). Atipamezole, o mais recente antagonista, foi descrito por Scheinin et al. (1998), por promover reversão dos efeitos sedativos e simpatolíticos de maneira dose dependente, em voluntários que receberam dexmedetomidina. Possui meia vida de eliminação de 2 horas, coincidindo com a dexmedetomidina, sendo improvável a recorrência dos efeitos uma vez antagonizados (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). A reversão dos efeitos, em



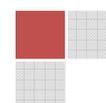
cães, ocorre com uma dose 4 a 6 vezes maior que àquela administrada de medetomidina e, em gatos, 2 a 4 vezes mais. A supressão dos efeitos começa em cinco minutos, apresentando em cães, poucos efeitos adversos como micção, salivação e hipotensão. Em gatos, não foram observadas as ocorrências desses efeitos (CULLEN, 1996).

## CONCLUSÃO

O uso da dexmedetomidina promete benefícios na área de anestesiologia em animais pelo aspecto farmacológico e pela alta especificidade que oferece. Suas vantagens e desvantagens ainda são pouco estudadas na Medicina Veterinária. Com certeza, terá grande valor clínico pelo fato de promover sedação, analgesia, mas também como anestesia e com o benefício de ter seus efeitos antagonizados ao final dos procedimentos, o que certamente fará parte do futuro da anestesiologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHANA, N.; GOA, K.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. *Drugs*, Sydney, v.59, n.2, p.263-268, 2000.
- CHIU, T. H.; CHEN, M. J.; YANG, J. J.; TANG, F. I. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. *European Journal of Pharmacology*, Amsterdam, v.285, n.3, p.261-268, 1995.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação Pré-anestésica. In: *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p.151-158, 2002.
- 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.
- KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical Uses of  $\alpha$ -2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.93, n.5, p.1345-1349, 2000.



- KUUSELA, E.; RAEKALLIO, M.; VÄISÄNEN, M.; MYKKANEN, K.; ROPPONEN, H.; VAINIO, O. Comparison of dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*, Schaumburg, v.62, n.7, p.1073-1079, 2001.
- 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.
- MENDES, G. M.; SILVA, C. E. V.; SELMI, A. L.; BARBUDO-SELM, G. R.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. B.; MCMANUS, C. Alterações eletrocardiográficas da dexmedetomidina, romifidina ou xilazina em associação à cetamina em gatos. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias*, Niterói, v.9, n.1, p.137-139, 2002.
- OHATA, H.; IIDA, H.; DOHI, S.; WATANABE, Y. Intravenous dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesthesia & Analgesia*, Baltimore, v.89, n.2, p.370-377, 1999.
- SCHEININ, M.; SALLINEN, J.; HAAPALINNA, A.; VIITAMAA, T.; KOBILKA, B. K. Adrenergic  $\alpha$ -2c receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition and aggression in mice. *Journal of Neurological Science*, Amsterdam, v.18, n.10, p.3035-3042, 1998.
- 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.
- STAHL, H. Clonidine. In: BINDRA, J. S.; LEDNICER, D. *Chronicles of drug discovery*. New York: Wiley, v.1, p.87-111, 1982.
- VICKERY, R. G.; SHERIDAN, B. C.; SEGAL, I. S.; MAZE, M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine an  $\alpha$ -2 adrenergic agonist, in halotane anesthetized dogs. *Anesthesia & Analgesia*, Baltimore, v.67, n.7, p.611-615, 1988.

