

USO DA DEXMEDETOMIDINA NA MEDICINA VETERINÁRIA

AUTOR

CURY, Luiza Pereira

Discente do curso Medicina Veterinária UNILAGO

GOMES, Deriane Elias

Docente do curso de Medicina Veterinária UNILAGO

RESUMO

A dexmedetomidina é um fármaco consideravelmente novo no mercado, entretanto seu uso e seus benefícios já são bastante conhecidos. Inicialmente utilizado na medicina humana, hoje é uma droga amplamente utilizada na medicina veterinária, como medicação pré anestésica, que promove sedação e analgesia. O objetivo do presente trabalho é abordar os efeitos da dexmedetomidina em diversos sistemas orgânicos, sua interação medicamentosa com outros fármacos e seu antagonismo.

PALAVRAS - CHAVE

Anestesiologia, agonista $\alpha 2$ -adrenérgico, sedativo.

1. INTRODUÇÃO

A anestesiologia é uma área que tem crescente expansão na medicina veterinária, visto que cada vez mais os profissionais abordam a importância e os benefícios de se fazer qualquer procedimento na presença de um anestesiológico. Com o aumento da demanda, as empresas farmacológicas vêm apresentando diversos fármacos modernos, cada vez mais seguros e específicos para o tipo de anestesia que se deseja realizar.

Entre os diversos fármacos que atuam como medicamentos pré-anestésicos, tanto na sedação quanto na analgesia, o agonista $\alpha 2$ -adrenérgico Dexmedetomidina se destaca por sua eficácia. Inicialmente, os agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos foram utilizados como descongestionantes nasais, e posteriormente como anti-hipertensivos. Após estudos, suas aplicações terapêuticas expandiram-se a fim de promover efeitos simpatolíticos, sedativos, hipnóticos, analgésicos, miorrelaxantes e ansiolíticos (KAMIBAYASHI; MAZE., 2000; CORTOPASSI; FANTONI, 2002).

Diante do exposto, o presente trabalho objetiva elucidar o uso da dexmedetomidina na anestesiologia veterinária.

2. FARMACOLOGIA

O sistema nervoso divide-se em central e periférico, e o segundo subdivide-se em somático, que fornece impulsos motores aos músculos esqueléticos, e em autônomo, que é composto por nervos com fibras sensoriais e motoras que fornecem impulsos involuntários vitais. O sistema nervoso autônomo ainda se subdivide em simpático e parassimpático.

Os fármacos classificados como agonistas adrenérgicos do tipo $\alpha 2$ alcançam efeitos potentes devido a sua farmacologia complexa e por ligarem-se a apenas um tipo de receptor, podendo este ser pré e pós sináptico. O mesmo ainda possui 4 subtipos, sendo α -2A, α -2B, α -2C e α -2D e cada um é responsável por uma ação específica, exceto o α -2D. A neuroleptoanalgesia e anestesia são efeitos atribuídos ao subtipo α -2A, alterações no sistema cardiovascular são mediadas pelo subtipo α -2B e o subtipo α -2C promove efeitos ansiolíticos. (Spinosa, Górnaiak e Bernardi, 2016).

O mecanismo de ação da Dexmedetomidina ocorre a partir da redução da liberação de norepinefrina, tanto central quanto periférica, associada à redução em até 90%, das demais catecolaminas circulantes, gerando depressão do sistema nervoso central, especificamente na região locus coeruleus, onde os efeitos são controlados por receptores α -2A. Nesses receptores, ocorre acoplamento e ativação das proteínas G, que então agem diretamente nos canais iônicos de potássio, aumentando a condutância e assim, gerando hiperpolarização celular.

A dexmedetomidina apresenta alta afinidade por proteínas plasmáticas, e é metabolizada pelo fígado, onde conjuga-se com o ácido glicurônico e então torna-se apta a ser excretada pelos rins. Após 10 horas da administração inicial, feita por via intravenosa, não há mais vestígios do fármaco circulante que apresenta, em humanos, tempo de meia vida da dexmedetomidina de aproximadamente 2,3 horas (Mantz J, 1999).

Tabela 01: PERFIL FARMACOCINETICO (concentração plasmática desejada de 0,6mg/L)

Área sob a curva (concentração plasmática x tempo)	5,1 mg/L x h
Volume de distribuição	1,33 L/kg
Clearance	0,495 L/h x kg

Meia vida de distribuição	6 min.
Meia vida de eliminação	2 horas
Via de eliminação	95% renal (excretado como conjugados do ácido glicurônico)
Efeitos Adversos	Hipotensão, bradicardia e náusea

Fonte: Adaptado de Bhana, Goa e McClellan (2000)

3. AÇÃO SEDATIVA

A ação sedativa da dexmedetomidina ocorre no *locus coeruleus*, região repleta de receptores do tipo α -2A adrenérgicos. Portanto, os nervos presentes nesse local, responsáveis pela transmissão de estímulos, se tornam hiperpolarizados na presença do fármaco, promovendo a inibição do impulso através do bloqueio da descarga neuronal, e consequentemente ocorre a sedação. O que define os efeitos, tanto os desejáveis quanto os colaterais, será a dose utilizada. Sendo assim, doses altas de dexmedetomidina promovem sedação profunda e com maior duração de tempo, em contrapartida, os efeitos colaterais são mais acentuados. (Cortopassi e Fantoni 2002)

Kamibayashi e Maze(2000) demonstraram através de seus estudos que a administração de 10mg/kg via intravenosa é a dose suficiente para proporcionar decúbito esternal e lateral em cães, sendo o ápice da analgesia e sedação entre 10 a 20 minutos após a aplicação.

Segundo o estudo de Kuusela et al. (2001b), quando a dexmedetomidina foi administrada na dose de 20mg/kg houve sedação profunda e analgesia, já na dosagem de 2mg/kg ocorreu sedação moderada. Por fim, quando a dosagem utilizada foi de 0,2mg/kg a sedação foi leve e não houve analgesia.

4. AÇÃO ANALGÉSICA

Ao longo da medula espinhal existe uma alta concentração de receptores do tipo α -2A e de fibras nociceptivas, e no tronco cerebral ocorre a modulação dos sinais algícos conforme demonstrado na figura 01. A dexmedetomidina produz analgesia através da estimulação desses receptores espinhais e supra espinhais, unida aos mecanismos inibitórios pré-sinápticos e pós-sinápticos. (PERTOVAARA et al., 1993, apud CULLEN, 1996)

Kamibayashi e Maze(2000) sugerem que o fármaco possa ser um agente anestésico completo por não apresentar efeito teto em animais que foram alvos de seus estudos.

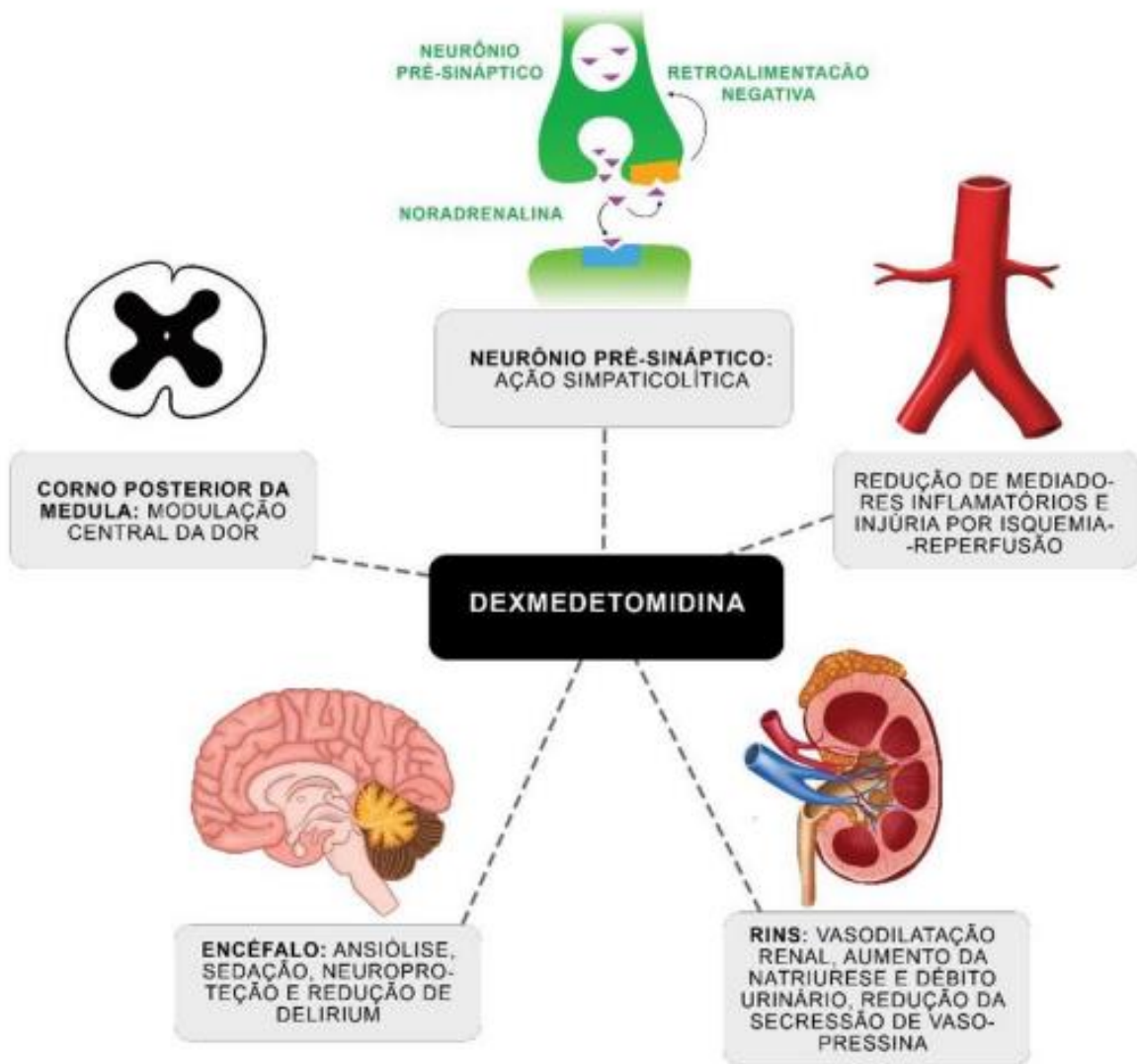


Figura 01.Localização dos receptores alfa-2 agonistas nos diversos sistemas orgânicos e o efeito da dexmedetomidina nos mesmos. Fonte: Dexmedetomidina e anestesia para cirurgia cardíaca: revisão da literatura - Vital Pedro Santos Junior, Rafael de Macedo Coelho e Wallace Andrino da Silva (2019)

5. DEXMEDETOMIDINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os agonistas adrenérgicos têm sítios de ação tanto no sistema nervoso central quanto periférico. A ativação dos receptores pré-sinápticos leva à inibição da exocitose da norepinefrina, justificando a hipotensão arterial e bradicardia. Os estudos de Kamibayashi e Maze (2000) revelam que, quando a dexmedetomidina é aplicada em baixa dosagem, o efeito alcançado é simpaticolítico, ou seja, a transmissão adrenérgica do sistema nervoso central até sua célula alvo é inibida. Entretanto, quando a dosagem de escolha foi alta, o resultado obtido foi hipertensão, já que os receptores ativados foram os adrenérgicos α -2B, localizados nas células musculares lisas nos vasos de resistência. A tabela 02 demonstra os valores dos efeitos hemodinâmicos, em porcentagem, que variam de acordo com a dose utilizada. Na primeira coluna, a dexmedetomidina está sendo utilizada em dose baixa, enquanto na segunda coluna, a mesma está sendo em dose alta.

Tabela 02: Mudanças hemodinâmicas em pacientes saudáveis

	Dexmedetomidina em doses baixas(faixa terapêutica)	Dexmedetomidina em doses altas (acima da dose terapêutica)
Gasto cardíaco	↓2%	↓15%
Frequência cardíaca	↓10%	↓20%
Pressão arterial sistólica	↓20%	↓5%
Pressão arterial diastólica	↓15%	↑20%
Pressão pulmonar sistólica	↓20%	↑30%
Pressão pulmonar diastólica	↓20%	↑25%
Fluxo sanguíneo coronário	↓27%	↓27%
Resistência vascular sistêmica	↑15%	↑60%
Resistência vascular coronária	↑20%	↑50%
Produto F+P(demanda O ₂ miocárdico)	↓23%	↓23%
Níveis plasmáticos de norepinefrina	↓35%	↓35%
Níveis plasmáticos de epinefrina	↓30%	↓30%

Fonte: IBACACHE, Mauricio et al . (2010)

Além da dose, outro fator que deve ser levado em consideração quanto ao uso da dexmedetomidina é a via de aplicação. Quando aplicada pela via intramuscular, como medicação pré anestésica, pode ser observada importante hipotensão arterial e bradicardia, sinais que podem ser revertidos pela atropina. Quando aplicada via endovenosa, ocorre vasoconstrição e subsequente hipertensão arterial logo no início da infusão, enquanto que de maneira sistêmica, a droga tem ação oposta, sendo vasodilatadora. O efeito hipotensor citado é explicado pela ação simpatolítica no sistema nervoso central, e o efeito hipertensor é decorrente da ação farmacológica sobre receptores pós sinápticos. Pode ser observada bradicardia em variados graus após a administração do fármaco como apresentado na figura 02, e a mesma é justificada pela ativação de receptores pré-sinápticos, com consequente redução da exocitose da norepinefrina e também através do efeito simpatolítico sobre o sistema nervoso central (KAMIBAYASHI & MAZE, 2000).

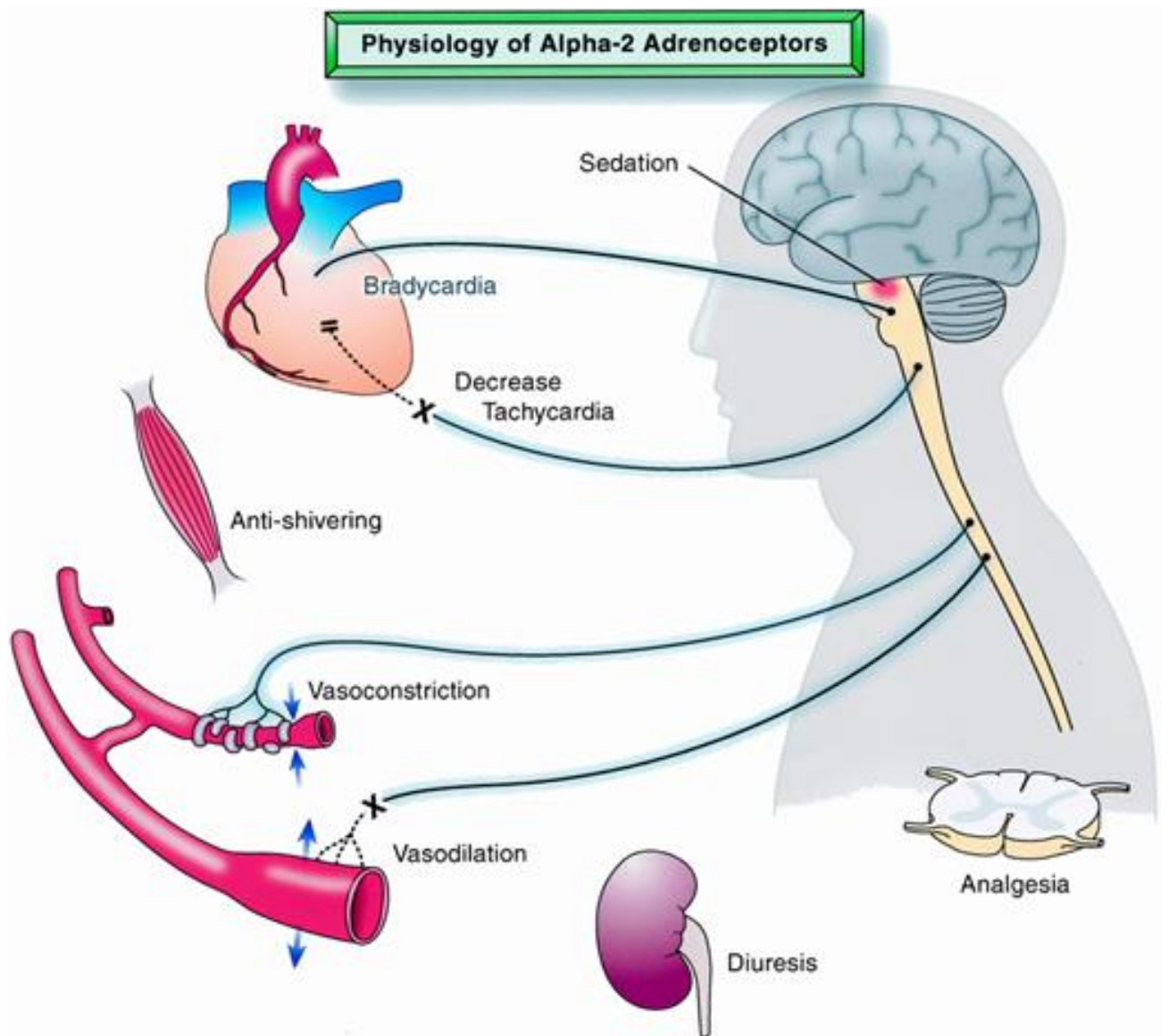


Figura 02. Respostas mediadas por receptores α_2 -adrenérgicos. No tronco encefálico localiza-se o locuscoeruleus, local onde ocorre a ação sedativa da dexmedetomidina. A ação analgésica ocorre na medula espinal, porém também tem ação periférica e supra espinal. No sistema cardíaco, a dexmedetomidina bloqueia o nervo cardioacelerador, freando a taquicardia, e tem ação vagomimética, gerando bradicardia. Por fim, na vasculatura periférica, a simpatólise promove vasodilatação, e a vasoconstrição será mediada por receptores contidos na musculatura lisa. Fonte: Adaptado de Kamibayashi e Maze (2000, p.1345)

6. DEXMEDETOMIDINA NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

De acordo com Bhana, GoaeMcClellan(2000), quando a dexmedetomidina é administrada na dose de 2mg/kg em um período de tempo de 2 minutos, ocorre aumento da pressão parcial de dióxido de carbono, e diminuição da quantidade total de ar novo que entra nas vias respiratórias a cada 60 segundos, acarretando em mudanças na frequência respiratória. Ainda segundo os autores, a infusão contínua da dexmedetomidina em um período de 24 horas, com o objetivo de alcançar a concentração plasmática de 0,3 a 1,25mg/L não provocou dispneia, e a oximetria do paciente foi mantida acima de 90%.

Kuusela et al. (2001) no entanto, descrevem que cães medicados com 20mg/kg do fármaco apresentam redução da pressão parcial de oxigênio quando comparados com os cães que foram medicados com doses de 0,2

até 2mg/kg. Seus estudos demonstram que a frequência respiratória se mantém sem alterações significativas conforme as diferentes doses utilizadas, porém a pressão parcial de CO₂ aumenta e o pH sanguíneo se torna mais ácido, acarretado pelo excesso de bicarbonato circulante, especialmente observado nas doses de 2 e 20mg/kg, descrevendo um quadro de acidose metabólica.

7. DEXMETETOMIDINA E ASSOCIAÇÕES FARMACOLÓGICAS

A dexmedetomidina tem a capacidade de reduzir a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios. Quando associada ao fármaco halotano, por exemplo, reduz a CAM do mesmo em até 90%, como mostram os estudos de Scholz e Tonner (2000), entretanto, quando associada ao sevoflurano a redução da CAM foi baixa, limitando-se a 17%. No estudo de Kuusela et al. (2001), quando associada ao isoflurano na dose de 2mg/kg, a CAM foi reduzida em 40%, e na dose de 20mg/kg, a redução obtida foi de 85%. Ainda no estudo citado, quando a dexmedetomidina foi utilizada na dose de 2mg/kg, foi associado propofol na dose de 2,7mg/kg para a indução, e quando a dose de escolha foi 20mg/kg de dexmedetomidina, o propofol associado teve dose reduzida para 0,8mg/kg, e pode-se observar apneia transitória, dispneia e êmese. No período pós anestésico, pacientes que foram induzidos com a dose mais alta apresentaram tempos mais longos para extubação, decúbitos lateral e esternal prolongados e deambulação maior.

8. ANTAGONISTA

Os efeitos causados pela dexmedetomidina podem ser controlados e até revertidos através do antagonista. O fármaco Atipamezole inicialmente foi descrito por Scheinin et al. (1998), causando a reversão dos efeitos da dexmedetomidina, de maneira dose dependente. Assim como a dexmedetomidina, o atipamezole possui meia vida de 2 horas, de maneira que a recorrência dos efeitos antagonizados se torna pouco provável, segundo KAMIBAYASHI e MAZE (2000).

O atipamezole se classifica como um fármaco da nova geração de antagonistas adrenérgicos, devido a sua alta seletividade por esses receptores. É considerado um antagonista reversível, ou seja, seu efeito antagônico pode ser quebrado quando a concentração do agonista no organismo é aumentada. A dose do antagonista recomendada é de 10 vezes a dose da dexmedetomidina, para cães, e cinco vezes a dose da dexmedetomidina para gatos (ANTISEDAN® BULA).

9. CONCLUSÃO

A dexmedetomidina é um agonista α_2 -adrenérgico, que inicialmente foi utilizado na medicina humana, e então, após diversos estudos, seu uso foi expandido para a medicina veterinária. É utilizado como sedativo ou como anestésico em associação com outros fármacos, apresentando ação rápida e eficácia. Possui antagonista com alta especificidade para os receptores adrenérgicos, com tempo de meia vida que se iguala ao da dexmedetomidina, garantindo assim, a não remissão dos efeitos do mesmo, a não ser que sua concentração no organismo seja aumentada.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S. F.; SAKATE, M. The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 45, n. 3, p. 124-127, 2003.

- BHANA, N.; GOA, K.; MCCLELLAN, K. J. Dexmedetomidine. *Drugs*, Sydney, v.59, n.2, p.263-268, 2000.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Medicação Préanestésica**. 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.
- IBACACHE, Mauricio et al . Infarto perioperatorio en cirugía no-cardíaca y dexmedetomidina. **Rev Chil Cardiol**, Santiago , v. 29, n. 1, p. 100-116, 2010 . Disponível em <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602010000100011&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 10 nov. 2020. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602010000100011>
- JUNIOR, V.P.S.; COELHO, R.M.; SILVA, W.A.; **Dexmedetomidina e anestesia para cirurgia cardíaca: revisão da literatura**, 2019.
- KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. **Clinical Uses of α_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 Baldo, C. F.; Nunes, N. Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v. 24, n. 1, p. 155-162, jan./jun. 2003 162 *Journal of Veterinary Research, Schaumburg*, v.62, n.7, p.1073-1079, 2001b.
- KUUSELA, E.; VAINIO, O.; MANTZ, J. - Dexmedetomidine. *Drugs Today*. v.35, p.151-157, 1999.
- SCHEININ, M.; SALLINEN, J.; HAAPALINNA, A.; VIITAMAA, T.; KOBILKA, B. K. **Adrenergic α_2 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.
- SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M.; **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 61-62, 2017.