

# MONOGRAFIA TÉCNICA

DEXDOMITOR<sup>®</sup> (Dexmedetomidina 0,5 mg/mL injetável)  
ANTISEDAN<sup>®</sup> (Atipamezol 5 mg/mL injetável)



# CONTEÚDO

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

1/	Dexdomitor contém <i>dexmedetomidina</i> pura	4
2/	Modo de ação e seletividade $\alpha_2$	5
3/	Efeitos sedativos, analgésicos e de relaxamento muscular	7
	a) Sedação	
	b) Analgesia na sedação	
	c) Analgesia na anestesia	
	d) Relaxamento muscular	
4/	Potencialização da anestesia com Dexdomitor	10
	a) Efeito poupador de dose	
	b) Menor quantidade de redosagens	
	c) Plano estável de anestesia	
5/	Efeitos cardiovasculares	12
	a) Pressão sanguínea	
	b) Frequência cardíaca	
	c) Oxigenação de tecidos	
	d) Medicamentos anticolinérgicos e Dexdomitor	
6/	Outros efeitos previstos	15
	a) Efeitos respiratórios	
	b) Vômito	
	c) Relaxamento do músculo liso do intestino	
	d) Aumento da produção de urina	
	e) Hiperglicemia	
	f) Queda da temperatura corporal	
7/	Outros efeitos	16
	a) Efeito antiarrítmico	
	b) Efeitos no sistema nervoso	
8/	Farmacocinética	17
9/	Segurança	18
10/	Contraindicações e precauções	19
	a) Contraindicações	
	b) Precauções	
11/	<i>Dexmedetomidina</i> na medicina humana	20

## B/ ANTISEDAN: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

1/	Substância ativa	21
2/	Modo de ação e seletividade $\alpha_2$	21
3/	Reversão dos efeitos de Dexdomitor	21
	a) Reversão da sedação induzida por Dexdomitor	
	b) Reversão do efeito analgésico de Dexdomitor	
	c) Reversão da bradicardia induzida por Dexdomitor	
	d) Controle e qualidade da recuperação	
4/	Farmacocinética	24
5/	Segurança	24

## C/ DEXDOMITOR e ANTISEDAN na prática

1/	Visão geral das indicações de Dexdomitor	25
2/	Recomendações para a ação ideal de Dexdomitor	26
3/	Uso único de Dexdomitor para sedação, analgesia e relaxamento muscular	27
4/	Boas práticas de anestesia	30
5/	Monitoramento da anestesia quando do uso de Dexdomitor como pré-medicação	31
6/	Dexdomitor para pré-medicação antes de anestesia geral em cães	33

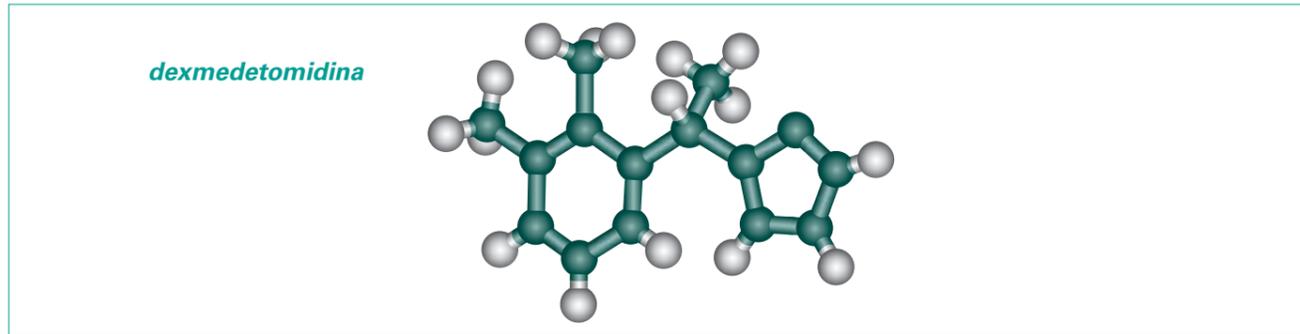
## D/ RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS/BENEFÍCIOS

## E/ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

38

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 1/ Dexdomitor contém dexmedetomidina pura



A substância ativa de Dexdomitor é a dexmedetomidina, que é o enantiômero destro ou direito da medetomidina.

**Medetomidina** é uma mistura racêmica de quantidades iguais de dois enantiômeros, a levomedetomidina e a dexmedetomidina.

**Enantiômeros** são moléculas que têm a mesma fórmula química, mas com diferentes disposições espaciais. Eles são estereoisômeros que não são imagens de espelho superpostas uma à outra. Imagine-os como a mão esquerda e a mão direita. Por causa disto, eles se ligam aos receptores

Medetomidina	
Ativa	Inativa
50% Dexmedetomidina	50% Levomedetomidina

de maneiras diferentes e, portanto, têm efeitos diferentes.

A **dexmedetomidina** é o enantiômero farmacologicamente ativo responsável por todos os efeitos clínicos da medetomidina – sedação, analgesia e relaxamento muscular. Isto foi demonstrado em cães<sup>1</sup> e em gatos.<sup>2</sup>

A dexmedetomidina também é o agonista de adrenoceptores  $\alpha_2$  mais específico e seletivo aprovado para uso veterinário. Ele representa a metade da quantidade de medetomidina na mistura racêmica.

Dexdomitor
Ativa
100% Dexmedetomidina

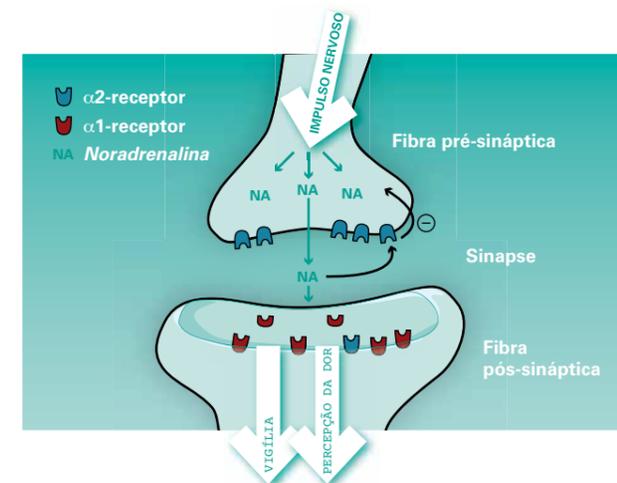
## 2/ Modo de ação e seletividade $\alpha_2$

A *dexmedetomina* é o mais novo agonista  $\alpha_2$  disponível para uso veterinário. Ela age tanto periféricamente quanto centralmente no sistema nervoso simpático.

- Neurônios simpáticos do sistema nervoso central modulam a vigília e a percepção de dor.

Na transmissão nervosa simpática, vesículas nos neurônios pré-sinápticos secretam *noradrenalina* (NA) na fenda sináptica. A *noradrenalina* se liga a *adrenoceptores* pós-sinápticos ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) desencadeando outras transmissões do impulso nervoso ou estimulando reações nas células alvo.

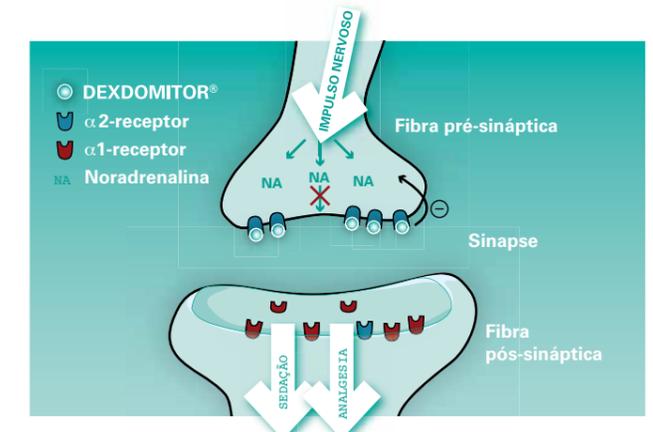
A NA na fenda sináptica também pode se ligar a receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos inibindo a liberação de NA dos neurônios pré-sinápticos. Isto aciona um mecanismo de retroalimentação negativa, sinalizando que o impulso nervoso foi concluído e que não há necessidade de liberar mais *noradrenalina*. Isto permite a modulação da vigília e da percepção da dor.



**Figura 1:** Modulação da vigília e da percepção da dor.

A dexmedetomidina produz rápida sedação e analgesia ao se ligar seletivamente aos adrenoceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos do sistema nervoso central.

No sistema nervoso central, a maioria dos receptores  $\alpha_2$  está localizada pré-sinápticamente. A dexmedetomidina se liga a estes receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos e bloqueia a liberação de noradrenalina, resultando em sedação e analgesia.



**Figura 2:** Estimulação dos receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos do sistema nervoso central pela dexmedetomidina, levando a sedação e analgesia.

- **Seletividade pelos adrenoceptores  $\alpha_2$**

Os agonistas  $\alpha_2$  variam em termos de seletividade pelos adrenoceptores e em sua potência. Vários agonistas  $\alpha_2$  são usados na prática veterinária. A *dexmedetomidina* é o mais novo deles, e é também o agonista  $\alpha_2$  mais seletivo aprovado para uso em cães e gatos, apresentando a maior razão de seletividade  $\alpha_2:\alpha_1$  (Tabela 1). Esta alta seletividade leva a efeitos previsíveis e potentes de sedação, analgesia e relaxamento muscular.

Moléculas	seletividade $\alpha_2:\alpha_1$	Afinidade $\alpha_1$
Dexmedetomidina	1300 : 1	692
Levomedetomidina	23 : 1	2239
Medetomidina	1200 : 1	1318

**Tabela 1:** Razão de seletividade entre dexmedetomidina, levomedetomidina e medetomidina.<sup>3</sup>

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

A *dexmedetomidina* tem a vantagem de possuir alta afinidade pelos receptores  $\alpha_2$ , sendo a base dos efeitos clínicos de Dexdomitor (Tabela 2).

Inversamente, Dexdomitor possui muito pouca afinidade pelos receptores  $\alpha_1$  (Tabela 1), cuja ativação causa efeitos antissedativos e antianalgésicos<sup>4</sup> sendo também a causa de determinados efeitos colaterais desta família de drogas, como as disritmias induzidas pela adrenalina.<sup>5,6</sup> (Tabela 3).

Dexdomitor demonstrou oferecer proteção contra arritmias induzidas pela adrenalina.<sup>7</sup>

Em compensação, foi sugerido que a ligação de drogas agonistas  $\alpha_2$  menos seletivas, como a xilazina, a receptores  $\alpha_1$  seria a razão para o aumento do risco de arritmias induzidas pela adrenalina observado com estas drogas em cães anestesiados com *halotano* ou *isoflurano*.<sup>5,6</sup>

O exame das funções fisiológicas associadas aos receptores  $\alpha_2$  (Tabela 2) ajuda a entender os efeitos sedativos e analgésicos da *dexmedetomidina*, e também alguns de seus outros efeitos.

Tecidos	Reações fisiológicas mediadas por receptores $\alpha_2$
Sistema nervoso central	Inibição da liberação de noradrenalina: sedação, analgesia
Músculo liso periférico vascular	Vasoconstrição periférica
Pâncreas	Inibição da liberação de insulina: hiperglicemia
Rins	Inibição da liberação de renina: diurese
Adeno-hipófise	Simulação da liberação de GH
Olho	Diminuição da pressão intraocular

Tabela 2: Localização e efeitos fisiológicos da estimulação dos adrenorreceptores  $\alpha_2$ .<sup>8,9</sup>

Tecidos	Reações fisiológicas mediadas por receptores $\alpha_1$
Sistema nervoso central	Neurotransmissão – aumento da vigília e atividade locomotora
Músculos lisos (vasculares, íris, ureter, útero, gastrintestinal e esfíncteres urinários)	Contração
Coração	Inotropia, aumento da probabilidade de arritmias induzidas por adrenalina
Glândulas sudoríparas e sebáceas	Secreção
Fígado	Glicogenólise

Tabela 3: Localização e efeitos fisiológicos da estimulação dos adrenorreceptores  $\alpha_1$ .<sup>5,6,8,9</sup>

A *dexmedetomidina* possui a razão mais alta de seletividade  $\alpha_2:\alpha_1$  e a menor afinidade  $\alpha_1$ , levando a efeitos clínicos mais previsíveis e a um melhor perfil de segurança.

## 3/ Efeitos sedativos, analgésicos e de relaxamento muscular

### a) Sedação

O efeito mais óbvio da *dexmedetomidina* é sua capacidade de induzir sedação e perda da vigília. A *dexmedetomidina* induz a sedação previsível e dose-dependente. Assim, *dexmedetomidina* em doses de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  induzirá a uma sedação mais profunda e mais duradoura do que uma dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Na Figura 3,<sup>1</sup> a pontuação de sedação total corresponde à soma dos seguintes parâmetros: postura espontânea (0-3), reflexo palpebral (0-3), posição dos olhos (0-2), relaxamento mandibular e lingual (0-3), resposta a sons (0-3), resistência quando reclinado lateralmente (0-3) e aparência geral (0-3) (pontuação total máxima de 20).

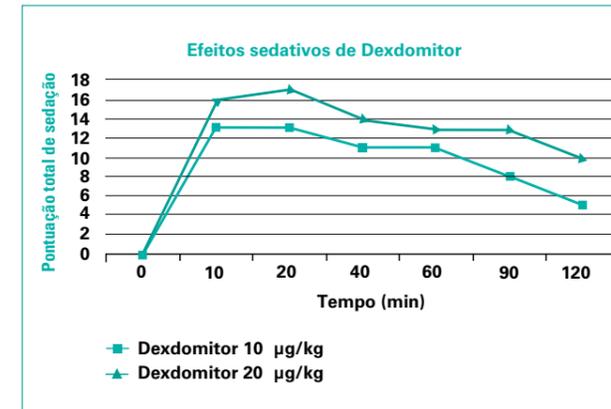


Figura 3: Efeito sedativo de Dexdomitor.<sup>1</sup> Pontuação média de sedação total vs. tempo para *dexmedetomidina* 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e *dexmedetomidina* 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  em cães após uma dose única intravenosa.

Em gatos, observou-se que, com doses acima de aproximadamente 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , atinge-se o teto de efeito, após o qual a profundidade da sedação não aumenta conforme a dose, mas a duração continua sendo prolongada.<sup>2</sup> A bula de Dexdomitor recomenda uma dose de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de *dexmedetomidina* para sedação ou pré-medicação em gatos.

### b) Analgesia na sedação

• **Mecanismo da ação analgésica de Dexdomitor**  
Tanto os locais espinhais e supraespinhais de ação estão envolvidos, porém o mecanismo da analgesia mediada pela *dexmedetomidina* não é totalmente compreendido.<sup>10</sup> (Figura 4).

As propriedades analgésicas da *dexmedetomidina* desempenham um papel útil quando a droga é usada como sedativo em procedimentos que podem causar desconforto. A *dexmedetomidina* possui efeitos antinociceptivos potentes e quando usada para pré-medicação, também pode contribuir significativamente para a analgesia intraoperatória. A sinergia analgésica entre agonistas  $\alpha_2$  e opioides é bem reconhecida.<sup>10</sup>

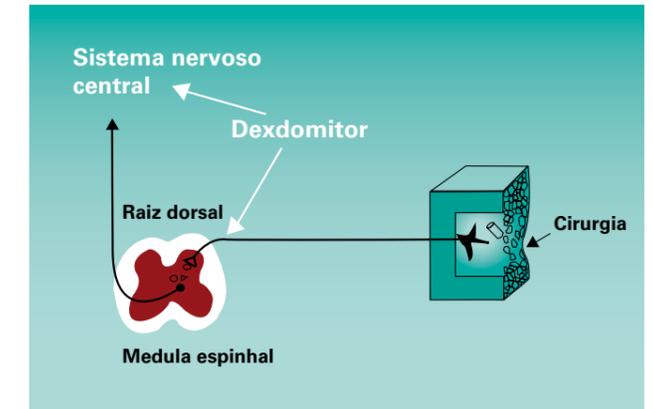


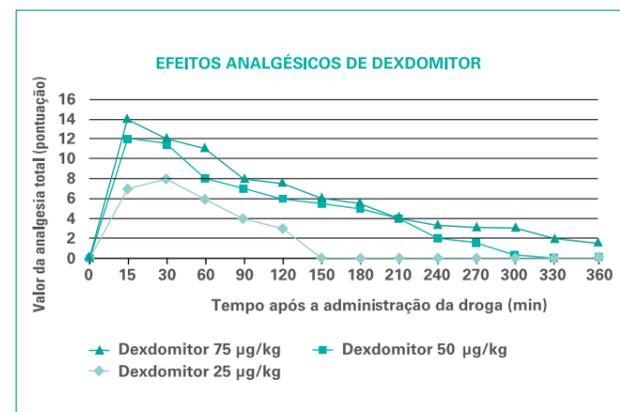
Figura 4: Ação de Dexdomitor na transmissão da dor nos locais espinhais e supraespinhais.

### • Eficácia analgésica de Dexdomitor

A *dexmedetomidina* proporciona analgesia previsível e dose-dependente em cães<sup>1</sup> e gatos.<sup>2</sup> O efeito analgésico da *dexmedetomidina* em gatos é ilustrado na Figura 5.<sup>2</sup> Neste estudo, o efeito analgésico da *dexmedetomidina* foi avaliado após a administração de 3 doses (25, 50 e 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , IM). A analgesia foi avaliada subjetivamente pontuando-se a reação nociceptiva do gato à beliscadura do coxim

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

interdigital (pontuação 0-5), beliscadura da cauda (0-5), pinçamento da cauda (0-9) e pinçamento da pele (0-9). Pontuações de 0 correspondiam a reações à menor intensidade de estímulo, enquanto que pontuações de 5 ou 9 correspondiam a ausência de reação à maior intensidade de estímulo. A pontuação de analgesia total máxima foi de 28.



**Figura 5:** Efeito analgésico de Dexdomitor.<sup>2</sup> Pontuação média de analgesia total após a administração IM de 3 doses de dexmedetomidina em gatos.

Com o aumento das doses até 50 µg/kg, a intensidade e a duração do efeito analgésico aumentam. Com doses acima de aproximadamente 50 µg/kg, atinge-se um efeito de teto, após o qual o nível de analgesia não aumenta mais, porém o efeito na duração continua.

Kuusela et al 2000<sup>1</sup> compararam a analgesia em cães após a administração de *dexmedetomidina* e *medetomidina* e verificaram que *dexmedetomidina* 20 µg/kg produzia uma analgesia ligeiramente mais longa do que *medetomidina* racêmica 40 µg/kg.

O início da analgesia tende a ser mais rápido após injeção IV do que IM, mas a duração dos efeitos tende a ser ligeiramente maior após a administração IM. Uma única injeção de Dexdomitor na dosagem recomendada produz analgesia por aproximadamente uma hora.

Para obter analgesia ideal, é importante deixar o animal em um ambiente tranquilo e evitar manipulação precoce nos primeiros minutos após a administração de Dexdomitor.

A sinergia antinociceptiva entre a *dexmedetomidina* e opioides é reconhecida.<sup>10</sup> Quando há necessidade de sedação intensa e analgesia mais profunda, a *dexmedetomidina* pode ser usada juntamente com *butorfanol* ou outros opioides.

No entanto, Dexdomitor não é um anestésico. Qualquer que seja a dose usada, ele não leva a perda de consciência e precisa ser combinado com uma droga anestésica para produzir anestesia geral para a realização de procedimentos cirúrgicos.

### c) Analgesia na anestesia

**• Perda de consciência não significa analgesia**  
Anestesia não necessariamente significa analgesia. Devido à perda de consciência induzida pela anestesia geral, os estímulos cirúrgicos não são percebidos como dolorosos pelo animal naquele momento. Os estímulos dolorosos, porém, são transmitidos e enviados ao córtex cerebral. Portanto, eles causarão as alterações nócicas induzidas pelos impulsos nervosos que viajam pelas vias da dor (aumento da atividade e reatividade da medula, hipersensibilização). Qualquer inflamação induzida por trauma cirúrgico levará à dor assim que o animal recuperar a consciência.

Pelo fato de que cirurgias causam trauma e dor, é essencial incluir analgesia suficiente em qualquer protocolo de anestesia geral para cirurgia. O uso de diversas drogas analgésicas de classes diferentes para proporcionar analgesia multimodal é considerado a melhor prática.

### • Dexdomitor proporciona analgesia na anestesia

Graças às suas propriedades analgésicas, Dexdomitor melhora a qualidade da anestesia por suplementar este elemento fundamental nos protocolos anestésicos ou por adicionar este essencial componente. A maioria dos anestésicos usados isoladamente não possui propriedades analgésicas (Tabela 4).

### d) Relaxamento muscular

Dexdomitor induz a um ótimo relaxamento muscular, que está associado ao relaxamento mandibular, facilitando o posicionamento dos animais para radiografias. O relaxamento muscular também é um componente muito útil que Dexdomitor pode adicionar a qualquer protocolo de anestesia (Tabela 4).

Medicamento	Tranquilização	Analgesia	Perda de consciência	Relaxamento muscular
Acepromazina	•			
Propionilpromazina	•			
Xilazina	•	•		•
Medetomidina	•	•		•
Dexmedetomidina	•	•		•
Diazepam	•			•
Tiletamina/zolazepam	•	•	• *	•
Opioides**		•		
Tiopental			•	•
Pentobarbital			•	•
Propofol	•		•	•
Cetamina	•	•	• *	
N <sub>2</sub> O		•		
Halotano		•	•	•
Isoflurano		•	•	•

• sim

• sim, dependendo das circunstâncias

• sim, em doses baixas

\* As drogas, inclusive dissociativas, agem bloqueando (ou reduzindo) os sinais para a área de consciência vindos de outras partes do cérebro, ao invés de exercer um efeito depressor generalizado em todos os centros cerebrais.

\*\* Morfina, buprenorfina, metadona, fentanil, butorfanol, petidina

**Tabela 4:** "Medicamentos para anestesia e suas principais atividades" de P Coppens. Guide Pratique pour anesthésier chiens et chats. Volumes I e II.

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 4/ Potencialização da anestesia com Dexdomitor

#### a) Efeito poupador de dose

O uso de Dexdomitor como pré-medicação permite reduções significativas nas quantidades de droga necessárias para indução e manutenção da anestesia. O grau deste efeito está relacionado à dose de Dexdomitor administrada. Isto é ilustrado pelo estudo clínico em cães discutido abaixo, no qual duas doses extremas foram investigadas: uma dose muito baixa, de 0,2 µg/kg e uma dose alta, de 20 µg/kg.<sup>11</sup>

#### • Indução

Em um estudo clínico, cães pré-medificados com dexmedetomidina 20 µg/kg precisaram de significativa e dramaticamente menos propofol para indução do que os cães pré-medificados com dexmedetomidina 0,2 µg/kg IV. (Tabela 5). O volume médio de propofol necessário para a indução de cães que receberam apenas 0,2 µg/kg foi mais de seis vezes maior do que para os cães que receberam a dose mais alta de Dexdomitor.

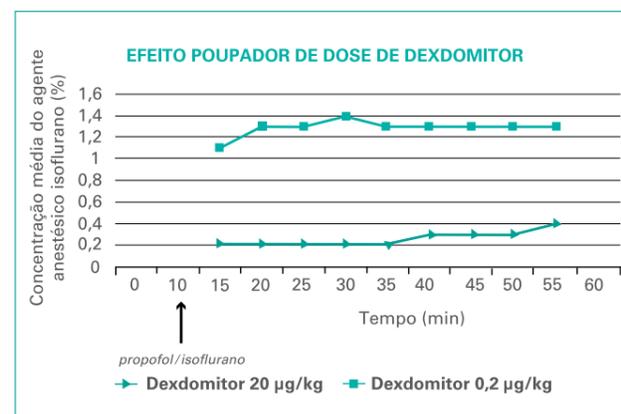
Dexdomitor IV	0,2 µg/kg	20 µg/kg
Dose média de propofol necessária para indução	6 mg/kg	0,8 mg/kg

**Tabela 5:** Doses de propofol necessárias para indução de anestesia geral após 2 doses diferentes de dexmedetomidina em cães.<sup>11</sup>

#### • Manutenção

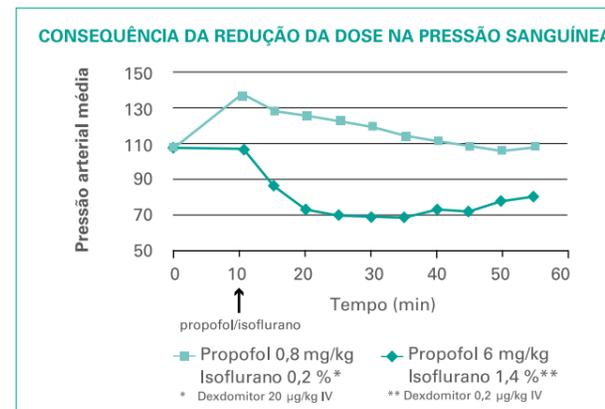
O nível da dose de Dexdomitor exerce um grande efeito na concentração necessária de isoflurano para manter um plano equivalente de anestesia. Por exemplo, em 35 minutos, a concentração média de isoflurano no grupo da dexmedetomidina 0,2 µg/kg era mais de 6 vezes maior do que no grupo da dexmedetomidina 20 µg/kg (Figura 6).

Dexdomitor permite uma redução substancial da dosagem de agentes voláteis necessários para a manutenção da anestesia.



**Figura 6:** Concentração média do agente anestésico isoflurano em cães pré-medificados no tempo 0 com duas doses diferentes de dexmedetomidina (0,2 µg/kg IV e 20 µg/kg IV). Anestesia induzida em 10 minutos com propofol (seta) administrado para obter o efeito e mantido com isoflurano.<sup>11</sup>

As reduções de dose permitidas por Dexdomitor aumentam a segurança dos protocolos. Por exemplo, tanto o propofol quanto o isoflurano potencialmente levam à hipotensão. Foi demonstrado que em cães que recebem dexmedetomidina como pré-medicação em doses que permitem uma redução significativa das doses necessárias de propofol com isoflurano, a pressão sanguínea permanece dentro da faixa de referência normal (Figura 7).<sup>11</sup>



**Figura 7:** Pressão sanguínea arterial média de cães tratados com Dexdomitor 20 µg/kg IV ou 0,2 µg/kg IV.

Os efeitos poupadores de dose de Dexdomitor, que permitem uma redução significativa das doses de anestésicos, contribuem para melhorar a segurança geral do protocolo.

#### b) Menor quantidade de redosagens

Além de diminuir as doses iniciais necessárias para indução com Dexdomitor, onde anestésicos injetáveis são usados para manter a anestesia, a necessidade de administrar doses adicionais para prolongamento da anestesia também será reduzida. Em consequência de ambos estes efeitos poupadores de dose, a dose total de drogas anestésicas usadas é consideravelmente reduzida. Isto trará possíveis benefícios de segurança e provavelmente levará a melhor qualidade e velocidade de recuperação após a administração de Antisedan.

#### c) Plano estável de anestesia

Uma característica do uso de Dexdomitor como pré-medicação é o consequente plano bastante estável da anestesia devido à profunda sedação e analgesia de fundo para as quais o produto contribui. No estudo apresentado, as concentrações necessárias de isoflurano permaneceram praticamente constantes (durante cerca de 45 minutos) (Figura 6).

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 5/ Efeitos cardiovasculares

A maior parte dos efeitos cardiovasculares observados após a administração de Dexdomitor é previsível e resultante de efeitos fisiológicos.

#### a) Pressão sanguínea

Dexdomitor não causa hipotensão. Após a injeção de uma dose de 20 µg/kg Dexdomitor IV, os cães foram monitorados em relação à frequência cardíaca e pressão sanguínea por um período de 120 minutos. Após a administração de Dexdomitor, foi observado um efeito sobre a pressão sanguínea. Houve um aumento inicial da pressão arterial, que posteriormente retornou aos níveis normais, permanecendo bastante constantes (Figura 8).<sup>1</sup>

O aumento inicial da pressão sanguínea resulta da vasoconstrição periférica causada pela ligação de Dexdomitor aos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos na musculatura lisa vascular periférica. O retorno à pressão normal resulta da diminuição da frequência cardíaca.

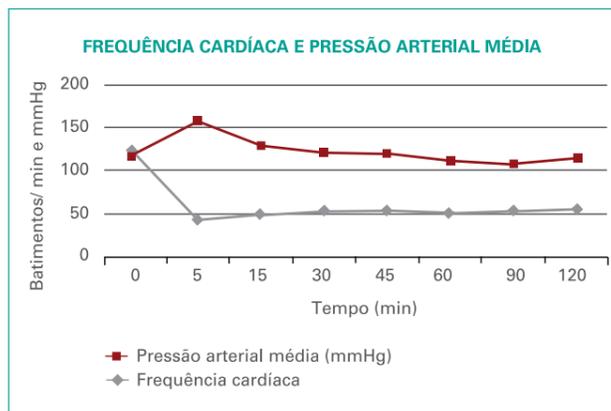


Figura 8: Frequência cardíaca e pressão arterial média após a administração de Dexdomitor 20 µg/kg IV em cães.<sup>1</sup>

A administração de Dexdomitor isoladamente induz um aumento inicial da pressão arterial que depois retorna ao normal.

#### b) Frequência cardíaca

Bradycardia é certamente a alteração fisiológica mais perceptível induzida por Dexdomitor, sendo que a taxa de batimentos cai para aproximadamente 50% de seu valor inicial. Esta bradicardia é "fisiológica", já que ela resulta da reação do barorreceptor ao aumento inicial da pressão arterial induzida pela vasoconstrição periférica causada por Dexdomitor (Figura 9).



Figura 9: A bradicardia após a injeção de Dexdomitor é fisiológica.

Após a injeção de Dexdomitor 20 µg/kg IV em cães, a frequência cardíaca diminui significativamente (Figura 8)<sup>1</sup> principalmente em decorrência desta reação fisiológica.

A bradicardia é fisiológica e corresponde à resposta dos barorreceptores ao aumento inicial da pressão sanguínea induzido por Dexdomitor.

Geralmente observa-se arritmia sinusal acentuada com pausas. Bloqueios atrioventriculares de primeiro grau são frequentes. Bloqueios atrioventriculares de segundo grau são ocasionais.<sup>1</sup> Estas alterações de ritmo acontecem devido à baixa frequência cardíaca, e alterações semelhantes são observadas em cães normais em repouso quando as taxas de batimentos estão em níveis similarmente baixos.<sup>12</sup>

O uso de Dexdomitor em animais que sofrem de transtornos cardiovasculares é contraindicado. Uma avaliação sistemática da função cardiovascular deve ser realizada antes de qualquer sedação ou pré-medicação. Assim como em todos os protocolos de anestesia, o monitoramento frequente e regular da função cardíaca deve ser realizado durante a anestesia.

#### c) Oxigenação dos tecidos

Devido à vasoconstrição periférica e à bradicardia induzida por Dexdomitor, o sangue flui através dos tecidos periféricos mais lentamente. Contudo, a perfusão não é prejudicada, pois a diminuição da taxa de fluxo sanguíneo significa que há mais tempo para que o oxigênio passe do sangue para os tecidos. Consequentemente, o sangue venoso ficará mais dessaturado.

A vasoconstrição periférica serve para desviar o sangue dos tecidos periféricos relativamente inativos (que, portanto, requerem menos oxigênio) para os órgãos vitais, que são muito bem supridos de sangue oxigenado. Portanto, a dexmedetomidina não causa hipoperfusão de órgãos vitais ou de tecidos periféricos em cães saudáveis.<sup>10</sup> Todos os tecidos recebem oxigênio suficiente para atender às suas necessidades.

A adequação do suprimento de oxigênio no sangue foi demonstrada pela concentração inalterada de lactato plasmático arterial em uma publicação de Lawrence et al.<sup>13</sup>

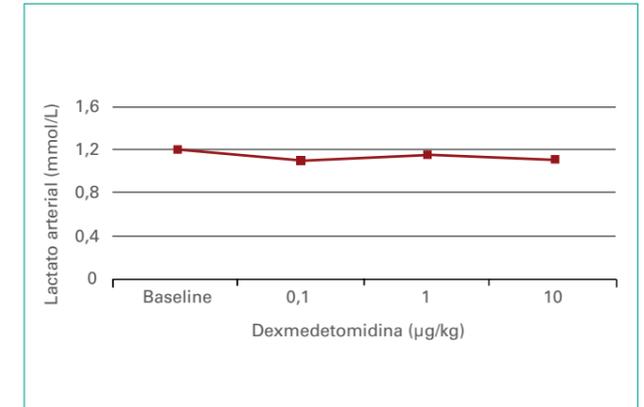


Figura 10: Adequação do suprimento de oxigênio indicada pela concentração inalterada de lactato após 3 doses de dexmedetomidina e em relação aos níveis iniciais.<sup>13</sup>

Em um estudo clínico, 96 cães saudáveis divididos em 6 grupos de 16 cães foram estudados: 0 (placebo), 125 ou 375 µg/m<sup>2</sup> de dexmedetomidina foram administradas por via intramuscular 20 minutos antes da indução com propofol ou tiopental intravenoso e manutenção com isoflurano. A saturação de oxigênio foi registrada antes do tratamento, durante o procedimento e 180 minutos após o procedimento. Os resultados da saturação média de oxigênio durante o procedimento são apresentados na Tabela 6.<sup>14</sup> A saturação de oxigênio durante o procedimento não foi afetada pelo uso de Dexdomitor como pré-medicação anteriormente à anestesia geral.

Dexdomitor (µg/m <sup>2</sup> )	Propofol	Tiopental
0	97%	99%
125	97%	98%
375	96%	97%

Tabela 6: Saturação média de oxigênio para grandes procedimentos por grupo de dose de Dexdomitor (µg/m<sup>2</sup>) e droga de indução (tiopental ou propofol) com manutenção com isoflurano.<sup>14</sup>

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Devido à vasoconstrição periférica e à dessaturação venosa na presença de oxigenação normal, as membranas mucosas podem parecer pálidas e/ou com uma coloração azulada. Este efeito não é sinal de oxigenação inadequada de órgãos vitais, sendo um efeito normal de Dexdomitor. Todos os tecidos estão bem supridos de oxigênio.

### e) Drogas anticolinérgicas e Dexdomitor

O uso de anticolinérgicos não é recomendado para prevenir bradicardia induzida por Dexdomitor.

- Bradicardia é uma reação fisiológica ao aumento inicial da pressão sanguínea, uma consequência da vasoconstrição induzida por Dexdomitor; portanto, não há necessidade de tentar preveni-la ou tratá-la.
- Anticolinérgicos podem prevenir até certo ponto a bradicardia, mas eles podem levar ao mesmo tempo à hipertensão prolongada, taquicardia e arritmias. Além disso, ao induzir cronotropia, eles podem causar um efeito prejudicial na oxigenação do miocárdio.<sup>10</sup>

O uso rotineiro de anticolinérgicos não é recomendado para prevenir bradicardia induzida por Dexdomitor.

## 6/ Outros efeitos previstos<sup>15</sup>

### a) Efeitos respiratórios

Em alguns cães e gatos, pode ocorrer uma diminuição da frequência respiratória acompanhada por um aumento de profundidade.

Devido à vasoconstrição periférica e à dessaturação venosa na presença de oxigenação normal, as membranas mucosas podem parecer pálidas e/ou com uma coloração azulada (conforme discutido na seção 5c).

Ao realizar qualquer anestesia, o monitoramento frequente e regular da função respiratória deve ser efetuado. Assim como em todos os protocolos de anestesia, é sempre aconselhável ter oxigênio prontamente disponível, caso se detecte ou suspeite de hipóxia.

### b) Vômito

Vômito pode ocorrer de 5 a 10 minutos após a injeção de Dexdomitor. Alguns cães e gatos podem também vomitar na fase de recuperação.

Assim como em qualquer protocolo de anestesia e sedação, recomenda-se que os animais estejam em jejum de 12 horas antes da administração. Pode-se oferecer água à vontade. Antisedan reverte todos os efeitos de Dexdomitor e pode prevenir vômitos na fase de recuperação.

### c) Relaxamento do músculo liso do intestino

*Dexmedetomidina* causa uma depressão das funções motoras e secretórias do trato gastrointestinal. Portanto, a *dexmedetomidina* desacelerará a taxa de trânsito intestinal. Há relatos de que agonistas  $\alpha_2$  inibem a secreção de ácido gástrico e a liberação de gastrina em animais.

### d) Aumento da produção de urina

A administração de *dexmedetomidina* resulta em diurese profunda. O aumento na produção de urina é um efeito mediado por adrenorreceptores  $\alpha_2$ , sendo resultante da inibição da liberação de renina pelos rins. Este é um efeito passageiro, que se resolve rapidamente com a reversão ou eliminação da *dexmedetomidina*.

### e) Hiperglicemia

Dexdomitor causa hiperglicemia devido à redução da liberação de insulina pelo pâncreas. Será necessário levar este efeito em consideração ao interpretar exames de glicose sanguínea.

### f) Redução da temperatura corporal

Ao usar Dexdomitor, assim como outros sedativos e anestésicos, a temperatura do corpo cai; contudo, devido à vasoconstrição periférica, a taxa de perda de calor provavelmente será mais lenta com Dexdomitor do que com outros agentes que causam vasodilatação, p.ex., acepromazina.

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 7/ Outros efeitos

#### a) Efeito antiarrítmico

Em cães anestesiados com halotano, a *dexmedetomidina* demonstrou uma atividade antiarrítmica mediada centralmente para proteger contra arritmias induzidas por adrenalina.<sup>7</sup>

Neste estudo, o limiar antiarrítmogênico da adrenalina foi determinado na presença de *dexmedetomidina* durante a anestesia com halotano em cães. A *dexmedetomidina* aumentou o limiar antiarrítmogênico da adrenalina de uma maneira dose-dependente durante a anestesia com halotano. Na dose mais alta de *dexmedetomidina*, 0,5 µg/kg/min IV administrada por infusão, a dose antiarrítmogênica de adrenalina necessária para produzir arritmias foi triplicada.<sup>7</sup>

A administração de *dexmedetomidina* como pré-medicação antes de anestésicos voláteis reduz o risco de arritmia induzida por adrenalina.

#### b) Efeito no sistema nervoso

##### Efeito neuroprotetor<sup>15</sup>

A *dexmedetomidina* possui um possível efeito neuroprotetor, que foi demonstrado em testes de laboratório. Os mecanismos precisos e as cascatas fisiológicas envolvidas em sua ação neuroprotetora ainda permanecem elusivos a despeito do grande conjunto de evidências experimentais.

Há relatos de que a *dexmedetomidina* ( $\geq 3\mu\text{g/kg}$ , IV) causou um efeito neuroprotetor em uma variedade de modelos de lesões isquêmicas e de redução dos danos neuronais induzidos por intoxicação por etanol.

##### Efeito na pressão intracraniana

Em modelos experimentais, a pressão intracraniana em coelhos diminuiu ligeiramente (20 µg/kg, IV) ou não foi afetada (com doses de até 320 µg/kg IV) após a administração de *dexmedetomidina*.<sup>16</sup>

O perfil de segurança da *dexmedetomidina* e a experiência clínica preliminar respaldam o uso seguro de *dexmedetomidina* em casos neurológicos, bem como seu possível interesse na prática anestésica como neuroprotetor.

### 8/ Farmacocinética<sup>15</sup>

Sendo um composto lipofílico, Dexdomitor é bem absorvido após injeção IM. Tem intensa ligação com as proteínas plasmáticas (>90%). Penetra rapidamente na barreira hematoencefalica. Estudos demonstraram que a concentração máxima no cérebro é muitas vezes maior do que no plasma.

A *dexmedetomidina* é metabolizada pelo fígado, através de hidroxilação, conjugação do ácido glucurônico e N-metilação em cães, e através de hidroxilação em gatos.

Existe uma variedade de metabólitos, todos eles inativos. Metabólitos são primordialmente excretados na urina (82% cães; 51% gatos) e, em menor intensidade, nas fezes.

Os principais parâmetros farmacocinéticos são apresentados na *Tabela 7*.

Dexdomitor	Cães	Gatos
Dose (µg/kg) IM	50	40
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12	17
T <sub>max</sub> (horas)	0,6	0,24
t <sub>1/2</sub> (min)	40 - 50	60

**Tabela 7:** Parâmetros farmacocinéticos da *dexmedetomidina* em cães e gatos.

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 9/ Segurança<sup>17,18</sup>

A segurança clínica de Dexdomitor é bem documentada por estudos de campo envolvendo animais que representam a população alvo.

Esta parte descreve dois estudos fundamentais que avaliaram a tolerância de Dexdomitor em cães e gatos que receberam até 5 X a dose recomendada de Dexdomitor por 3 dias consecutivos. Grupos de cães (3 X Dexdomitor IV ou IM) também receberam Antisedan; e grupos de gatos (3 X Dexdomitor), cetamina com ou sem Antisedan.

#### Grupos de tratamento

##### Cães

Dexdomitor 1X, 3X ou 5X a dose recomendada - 3 dias consecutivos  
IV: 375, 1125 ou 1875 µg/m<sup>2</sup>  
IM: 500, 1500 ou 2500 µg/m<sup>2</sup>

Dexdomitor 3X a dose recomendada (IV ou IM) seguida por 3 injeções sequenciais de Antisedan IM na dose recomendada (3750 µg/m<sup>2</sup> após Dexdomitor IV e 5000 µg/m<sup>2</sup> após Dexdomitor IM) 30 minutos após Dexdomitor e em intervalos de 30 minutos subsequentemente - um dia.

##### Gatos

Dexdomitor IM 1X, 3X ou 5X a dose recomendada (respectivamente: 40, 120 ou 200 µg/kg) - 3 dias consecutivos

Dexdomitor IM, 120 µg/kg +  
Cetamina IM 15 mg/kg - um dia

Dexdomitor IM, 120 µg/kg + Cetamina IM 15 mg/kg seguido por 3 injeções de Antisedan IM (200 µg/kg) a cada 30 minutos, começando 30 min após a injeção de Dexdomitor + Cetamina - um dia

### Monitoramento

Os animais foram observados antes da administração do produto e em intervalos pré-selecionados após a administração. A temperatura corporal, as frequências cardíacas e os eletrocardiogramas foram registrados nestes pontos de tempo. O peso corporal e o consumo de água e alimento foram registrados diariamente. Colheu-se sangue antes da administração, 24 horas após a primeira dose e 24 horas após a última dose para análise hematológica e química.

### Resultados

O medicamento foi bem tolerado em cães e gatos. Até 5X a dose recomendada foram administrados por três dias consecutivos sem mortalidade ou reação adversa grave.

Todos os eventos adversos foram relacionados aos efeitos farmacológicos do produto. Vômito ocorreu em um número limitado de animais. Opacidade de córnea foi observada em gatos, sendo considerada resultante de bloqueio do reflexo de piscar (suportado pela ausência de alterações histológicas na córnea). Nenhuma lesão macroscópica ou histológica relacionada ao tratamento foi verificada. Em cães, o efeito farmacológico de 3X a dose recomendada de dexmedetomidina foi rapidamente revertido com uma dose única de atipamezol. Em gatos, a administração de atipamezol abreviou o tempo de recuperação após o tratamento combinado com *dexmedetomidina* e *cetamina*.

### 10/ Contraindicações e precauções

#### Contraindicações

- Não utilizar em cães e gatos com menos de 2 kg de peso;
- Não administrar em animais com doenças cardiovasculares ou com hipóxia, bradicardia ou hipotensão preexistentes;
- Não administrar em animais com distúrbios respiratórios, hepáticos ou renais, com doenças sistêmicas severas, debilitados ou em choque;
- Não utilizar em fêmeas prenhes ou lactantes, em animais destinados a reprodução ou em idosos, já que a segurança do uso do produto nestes animais não foi avaliada;
- Não utilizar em casos de hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer outra substância da fórmula.

#### Precauções

Não misturar o produto com outros na mesma seringa.

Anticolinérgicos devem ser utilizados com precaução junto com a dexmedetomidina.

O produto é indicado exclusivamente para administração em dose única. A segurança de utilização de doses repetidas não foi avaliada.

Uma vez que em dose clínica há redução da temperatura em ambas as espécies alvo, os animais devem ser mantidos em ambiente quente e com temperatura equilibrada durante o procedimento, até a total recuperação.

A função cardiovascular e respiratória deve ser adequadamente monitorada após a administração do produto, até a recuperação total dos animais. Da mesma forma, deve ser feito o controle da temperatura corpórea até a recuperação completa, em virtude da ocorrência de hipotermia, ressaltando-se que esta pode persistir além dos efeitos sedativos e analgésicos do produto.

Pode ocorrer redução do reflexo de piscar durante a sedação e, por isso, o uso de lubrificante ocular, particularmente em gatos, evita a ocorrência de opacidade reversível da córnea.

Os animais devem ser mantidos em ambiente calmo, uma vez que o aumento de catecolaminas endógenas pode reduzir a resposta farmacológica de agonistas alfa-2 adrenérgicos. Isso é particularmente importante em animais excitáveis, agressivos ou de temperamento nervoso.

O uso da dexmedetomidina como pré-anestésico em cães reduz os requerimentos de anestésicos necessários para a indução e manutenção. Por isso é necessário monitoramento dos animais durante a indução e manutenção da anestesia, de forma a evitar a ocorrência de superdosagem anestésica.

A analgesia promovida pela dexmedetomidina é dose-dependente e pode não ser suficiente para o controle adequado da dor pós-operatória ou pós-procedimento, marcadamente naqueles moderadamente dolorosos; nesses casos pode ser necessário um manejo adequado da dor, com o uso de analgesia adicional.

No caso de ocorrência de apnéia severa, deve ser administrado oxigênio adicional.

Devido à rara ocorrência de edema pulmonar tardio associado à administração de alfa-2 adrenérgicos em gatos, os proprietários devem ser orientados a observar sinais de dificuldade respiratória. Nestes casos, o paciente deve ser levado ao médico veterinário imediatamente.

## A / DEXDOMITOR: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 11/ Dexmedetomidina na medicina humana

A *dexmedetomidina* é aprovada no Brasil como sedativo para pacientes sob cuidados intensivos.

Para que um produto seja aprovado para uso humano, são necessárias pesquisas e investigações da molécula até além das normalmente exigidas para registros veterinários. Consequentemente, a *dexmedetomidina* foi extensivamente pesquisada tanto em seres humanos quanto em animais, havendo entendimentos consideravelmente profundos a respeito das propriedades da *dexmedetomidina*.

A *dexmedetomidina* foi extensivamente pesquisada tanto em humanos quanto em animais.

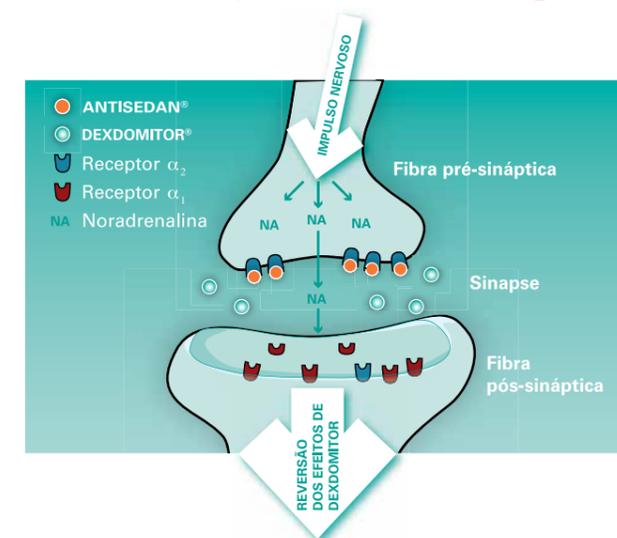
## B / ANTISEDAN: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 1/ Substância ativa

A substância ativa de Antisedan é o *atipamezol*. Ele pertence à família dos antagonistas  $\alpha_2$ .

Antisedan é o agente de reversão específico de Dexdomitor.

### 2/ Modo de ação e seletividade $\alpha_2$



**Figura 11:** Modo e ação de Antisedan. Antisedan rapidamente substitui Dexdomitor, revertendo totalmente os efeitos sedativos, analgésicos e cardiovasculares da dexmedetomidina.

*Atipamezol* é um potente antagonista dos adrenorreceptores centrais e periféricos  $\alpha_2$  (Tabela 8) e possui afinidade pelos receptores  $\alpha_2$  muito mais intensa do que a da *dexmedetomidina*, consequentemente bloqueando sua ação. A liberação de noradrenalina retorna ao normal e a transmissão do impulso nervoso é restaurada – levando ao aumento do nível de consciência e perda de analgesia.

Moléculas	Seletividade $\alpha_2 : \alpha_1$
Dexmedetomidina	1300 : 1
Atipamezol	8526 : 1

**Tabela 8:** Razão de seletividade da dexmedetomidina e do atipamezol.<sup>3,19</sup>

### 3/ Reversão dos efeitos de Dexdomitor

Em um estudo clínico<sup>20</sup>, cento e seis cães foram tratados com dexmedetomidina por via intravenosa (375  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , equivalentes a 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para cães pesando 16 kg) ou intramuscular (500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  equivalentes a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para cães pesando 16 kg).

Após a conclusão do procedimento, aproximadamente metade dos cães receberam atipamezol por via intramuscular, e permitiu-se que os outros cães se recuperassem espontaneamente. Após a administração IV de dexmedetomidina, foram administrados 3750  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de atipamezol e, após a administração IM, 5000  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  foram administrados (estas doses são os volumes equivalentes ao volume de Dexdomitor administrado).

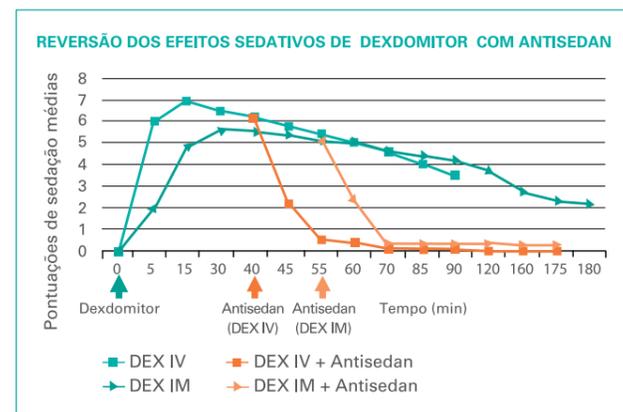
#### a) Reversão da sedação induzida por Dexdomitor

O nível de sedação foi avaliado subjetivamente a partir dos seguintes critérios: postura espontânea (0-4), reação a ruídos (0-2), tônus muscular da mandíbula e da língua (0-3). A pontuação de sedação total corresponde à soma destes 3 parâmetros (0=normal; 9=nível máximo de sedação).

A administração de Antisedan ocorreu assim que o procedimento veterinário foi concluído, em um tempo médio de 40 minutos após as doses intravenosas, e 55 minutos após as doses intramusculares da droga.

Antisedan reverte significativamente os efeitos sedativos de Dexdomitor em um prazo de 5 minutos, sendo que a reversão completa ocorre em 15 minutos.

## B / ANTISEDAN: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

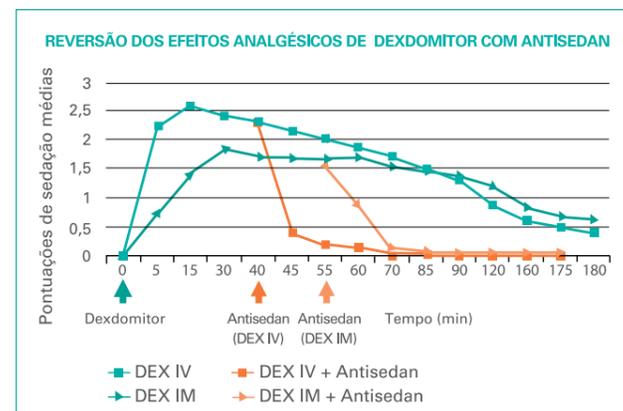


**Figura 12:** Pontuações médias de sedação total de cães tratados com dexmedetomidina IV e IM revertida ou não com atipamezol.<sup>20</sup> Tempo médio de administração de Antisedan no grupo IV = 40 min, no grupo IM = 55 min.

### b) Reversão do efeito analgésico de Dexdomitor

O nível de analgesia foi avaliado através de pontuação do reflexo algico pressionando-se a pata do animal (0=hipersensível ou normal; 3=ausente).

Antisedan reverte significativamente os efeitos analgésicos de Dexdomitor em questão de 5 minutos, sendo que a reversão completa ocorre em 15 minutos.



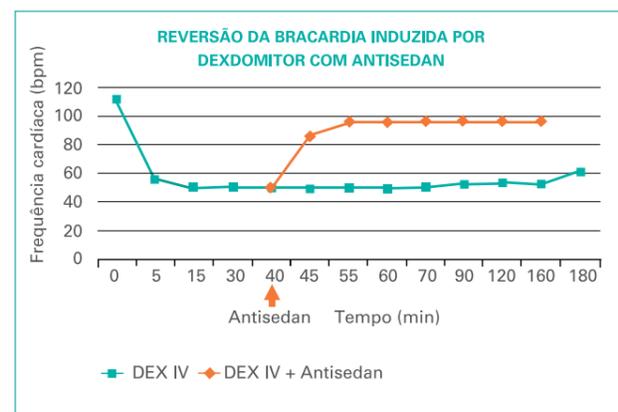
**Figura 13:** Pontuações médias de analgesia em cães tratados com dexmedetomidina IV ou IM revertidos ou não com atipamezol.<sup>20</sup> Tempo médio de administração de Antisedan no grupo IV = 40 min, no grupo IM = 55 min.

Como Antisedan reverte o efeito de analgesia proporcionado por Dexdomitor, será necessário promover a continuação da analgesia após a administração de Antisedan com outros analgésicos, pelo tempo que for necessário, dependendo do procedimento.

### c) Reversão da bradicardia induzida por Dexdomitor

Antisedan também reverte significativamente todos os outros efeitos de Dexdomitor, inclusive a bradicardia.

A administração de Antisedan a cães tratados intravenosamente com dexmedetomidina resultou no retorno à taxa normal de batimentos cardíacos em cinco minutos (Figura 14).



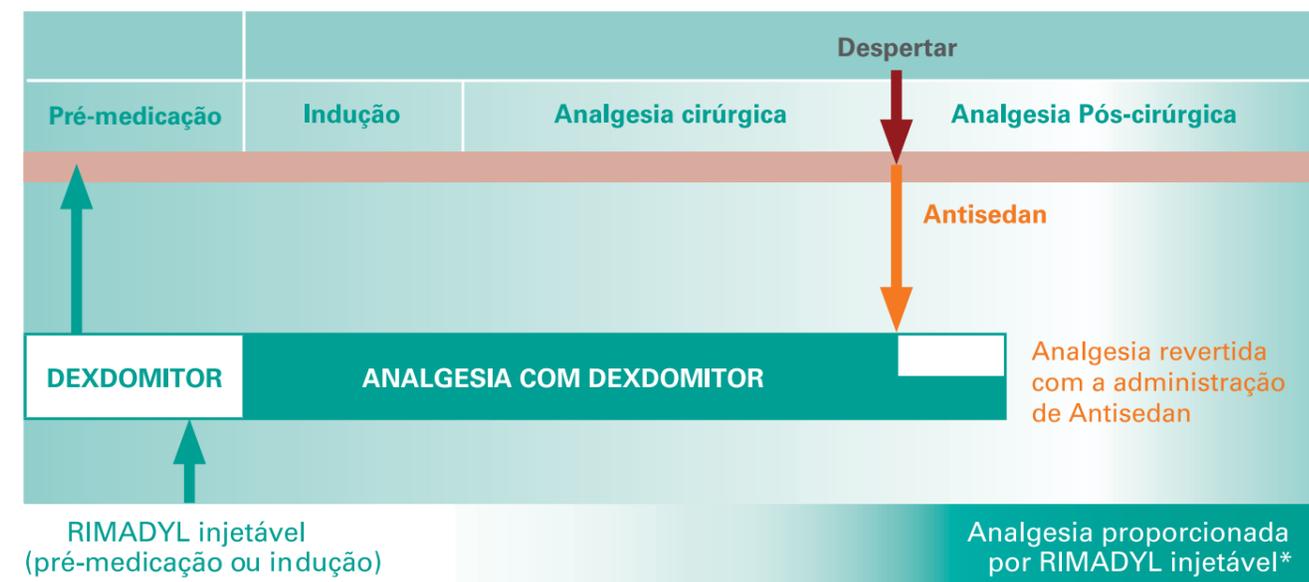
**Figura 14:** Frequências cardíacas médias de cães tratados com dexmedetomidina IV revertidos ou não com atipamezol.<sup>20</sup> Tempo médio de administração de Antisedan = 40 min.

### d) Controle e qualidade da recuperação

Dexdomitor usado isoladamente ou como pré-medicação oferece uma boa qualidade de recuperação. A recuperação é tranquila e nenhum dos efeitos secundários geralmente associados a anestésicos dissociativos é observado.

**Antisedan permite a reversão totalmente efetiva da sedação e da anestesia. Embora o produto não tenha nenhum efeito específico de reversão de drogas anestésicas, ele desencadeia recuperações rápidas e de qualidade da anestesia por 4 motivos:**

- É o agente de reversão específico de Dexdomitor.
- Com a reversão, a grande contribuição proporcionada por Dexdomitor para a anestesia através de sua sedação e analgesia de fundo é rapidamente perdida.
- Os efeitos potencializadores de Dexdomitor sobre os medicamentos anestésicos também se perdem.
- Apenas pequenas quantidades de anestésicos são administradas durante a indução e a manutenção devido aos efeitos poupadores de dose de Dexdomitor.



\* Para manutenção da analgesia em cães, Rimadyl Comprimidos Mastigáveis pode ser prescrito.

**Antisedan reverte todos os efeitos de Dexdomitor. A reversão dos efeitos sedativos e analgésicos de Dexdomitor ocorre em um prazo de 5 minutos, sendo concluída em 15 minutos após a administração de Antisedan.**

## B / ANTISEDAN: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

### 4/ Farmacocinética

A farmacocinética do atipamezol é semelhante à da dexmedetomidina (absorção, distribuição, eliminação).

Antisedan IM	Cão/Gato
T max	10 min
Meia-vida de eliminação	2h 40 min

**Tabela 9:** Principais parâmetros farmacocinéticos de atipamezol em cães e gatos.

### 5/ Segurança

Após injeção subcutânea, a DL50 do atipamezol em roedores é 200 a 400 vezes maior do que a dose recomendada usada na clínica veterinária.

Antisedan é bem tolerado em cães e gatos saudáveis. A administração de Antisedan em animais que não receberam Dexdomitor previamente é bem tolerada. Apenas pequenas alterações comportamentais (hiperatividade, tremores musculares) são observadas, as quais desaparecem em um prazo de 15 minutos.

Cães que receberam 10 vezes a dose recomendada ou doses repetidas de Antisedan na ausência de Dexdomitor demonstram sinais esperados em cães não sedados que ingerem estimulantes. Doses elevadas podem induzir excitação, respiração ofegante, tremores, vômito e vasodilatação escleral.

## C/ DEXDOMITOR e ANTISEDAN NA PRÁTICA

### 1/ Visão geral das indicações de Dexdomitor

Dexdomitor é indicado para diversos procedimentos médicos onde o grau de imobilização necessário se encontra entre a imobilização manual e a anestesia geral.

**As indicações de Dexdomitor podem ser divididas em duas categorias de uso:**

**1.** Quando Dexdomitor é usado por suas propriedades sedativas, analgésicas e de relaxamento muscular para manipulação e imobilização do animal, bem como em procedimentos clínicos de menor porte.

**2.** Quando é usado como pré-medicação antes da anestesia geral, para procedimentos clínicos mais invasivos e cirurgias (*Tabela 10*).

Antisedan tem a capacidade de reverter todos os efeitos de Dexdomitor. Isto torna Dexdomitor uma opção popular para uso de rotina em uma ampla variedade de procedimentos.



	Dexdomitor para sedação, analgesia e relaxamento muscular	Dexdomitor para pré-medicação	
Indicações	Imobilização e procedimentos clínicos mais simples	Procedimentos clínicos mais invasivos e cirurgias de menor porte	Grandes cirurgias
Exemplos	Radiografias, exames oculares/ de orelha/boca, colheita de sangue, tratamento de feridas	Tratamentos dentários, suturas, tatuagens, castração de gatos, radiografia para displasia	Orquiectomia de cães, ovário-histerectomia, cirurgia gastrointestinal, cirurgia ortopédica.
Reversão com Antisedan			

**Tabela 10:** Aplicações clínicas de Dexdomitor/Antisedan.

## C/ DEXDOMITOR e ANTISEDAN NA PRÁTICA

### 2/ Recomendações para uso ideal de Dexdomitor

Para permitir o cálculo correto da dose, os animais devem ser pesados. Em cães, a dose de Dexdomitor é proporcional à área de superfície corporal. As tabelas de doses dão os valores corretos (volume de Dexdomitor) para cães de todos os pesos. Um cão de tamanho médio pode necessitar de uma quantidade muito pequena (por exemplo, 0,5 mL IV para um cão de 20 kg). Em gatos, 0,08 mL/kg devem ser administrados. É importante pesar os animais com precisão para maximizar a eficácia e a segurança. Avaliações visuais são normalmente enganosas.

Dexdomitor pode ser menos efetivo em animais estressados ou irritados. Se não estiverem agitados demais, Dexdomitor deve ser administrado assim que os animais chegam à clínica, caso contrário, é preferível deixá-los se acalmarem antes de aplicar a injeção.

**Os animais devem ser deixados em um ambiente calmo** imediatamente após a injeção até que a sedação comece a fazer efeito. Manipulação ou outros estímulos antes deste período podem reduzir a eficácia de Dexdomitor.

### 3/ Uso único de Dexdomitor para sedação, analgesia e relaxamento muscular

Dosagens e vias de administração.

**Cães:** uso único para sedação, analgesia e relaxamento muscular.

CÃES	DOSE ÚNICA PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA	
	375 µg/m <sup>2</sup> de dexmedetomidina IV	500 µg/m <sup>2</sup> de dexmedetomidina IM
Peso (Kg)	(mL)	(mL)
2 – 3	0,12	0,15
3,1 – 4	0,15	0,2
4,1 – 5	0,20	0,3
5,1 – 10	0,29	0,4
10,1 – 13	0,38	0,5
13,1 – 15	0,44	0,6
15,1 – 20	0,51	0,7
20,1 – 25	0,60	0,8
25,1 – 30	0,69	0,9
30,1 – 33	0,75	1,0
33,1 – 37	0,81	1,1
37,1 – 45	0,90	1,2
45,1 – 50	0,99	1,3
50,1 – 55	1,06	1,4
55,1 – 60	1,13	1,5
60,1 – 65	1,19	1,6
65,1 – 70	1,26	1,7
70,1 – 80	1,35	1,8
> 80	1,42	1,9

## C/ DEXDOMITOR e ANTISEDAN NA PRÁTICA

**Gatos:** uso único para sedação, analgesia, relaxamento muscular e medicação pré-anestésica.

Quando houver necessidade de sedação ou analgesia mais profundas, por exemplo, em exames clínicos mais invasivos ou em pequenas cirurgias, Dexdomitor pode ser combinado com butorfanol ou anestésicos. Por favor, consulte as devidas posologias.

GATOS		DOSE ÚNICA PARA SEDAÇÃO, ANALGESIA E MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA	
Peso (kg)	40 µg/kg de dexmedetomidina, IM		
(kg)	(µg/kg)		(mL)
2 – 3	40		0,2
3,1 – 4	40		0,3
4,1 – 6	40		0,4
6,1 – 7	40		0,5
7,1 – 8	40		0,6
8,1 - 10	40		0,7

### Tempo (após a injeção)

	Tempo para início de efeitos clínicos relevantes 5-15 min	Duração dos efeitos clinicamente úteis 45 min	Recuperação 5-15 min
<p><b>DEXDOMITOR</b> Cães IV ou IM (tabela de posologias) Gatos IM 0,08 mL/kg</p>			
		<p><b>ANTISEDAN</b> Cães IM mesmo volume que Dexdomitor Gatos IM metade do volume de Dexdomitor</p>	

Os picos de efeito ocorrem em 15 a 30 minutos após a injeção IV ou 30 minutos após a injeção IM.

Recuperação espontânea (sem reversão) completa em 180 minutos após a administração.

### Benefícios

- Sedação, analgesia e relaxamento muscular potentes, confiáveis e previsíveis.
- Efeitos dose-dependentes.
- Somente a molécula ativa, levando à redução dos efeitos no metabolismo hepático.

- Reversível com Antisedan, permitindo recuperações controladas e tranquilas.
- Retorno do pet ao proprietário logo após a conclusão do procedimento.
- Permite o uso eficiente do espaço das instalações.



## C/ DEXDOMITOR® e ANTISEDAN® NA PRÁTICA

### 4/ Boas práticas em anestesia

Cateterização intravenosa e intubação traqueal são recomendadas para qualquer animal submetido a anestesia geral, independentemente do protocolo anestésico. Isto protege as vias aéreas (permitindo ventilação manual, se necessário) e permite a administração de vários medicamentos (ou fluidos) necessários de forma rápida e efetiva, usando a rota intravenosa.

#### Intubação traqueal

Nas doses tradicionalmente recomendadas usadas nas clínicas veterinárias, Dexdomitor não induz confiavelmente a supressão do reflexo laringofaríngeo. Deve-se esperar que, após a pré-medicação com Dexdomitor, a intubação necessitará de indução da anestesia geral (usando tiopental ou propofol, por exemplo).

Antes da inserção do tubo endotraqueal, deve-se aplicar localmente um spray anestésico adequado na laringe. Isto é aconselhável em todos os casos e essencial quando se usa cetamina como agente de indução.

#### Cateterização venosa

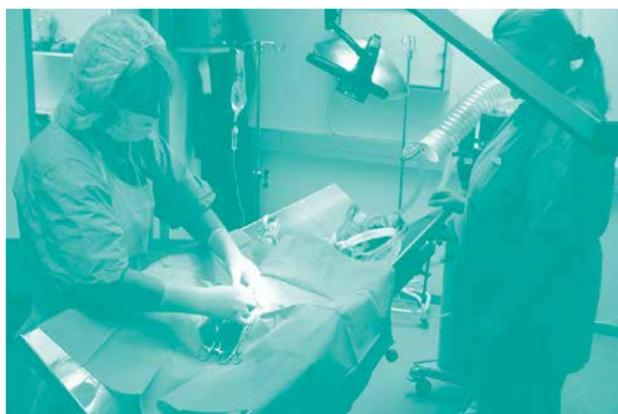
Cateterização venosa imediatamente após a administração de Dexdomitor pode ser um desafio; devido à vasoconstrição induzida por Dexdomitor, pode ser difícil "encontrar a veia". Pode ser mais fácil colocar o cateter antes da injeção de Dexdomitor ou depois que a vasoconstrição intensa tenha abrandado (aproximadamente 10 a 15 minutos após a administração).

#### Terapia com fluidos

Pelo fato de que Dexdomitor causa vasoconstrição periférica, a administração de fluidos deve ser cuidadosamente monitorada a fim de evitar qualquer risco de hipervolemia.

#### Fornecimento de oxigênio

Para todos os pacientes submetidos a anestesia geral, é essencial ter um equipamento disponível de fornecimento de oxigênio, não apenas para casos de emergência, mas também para suplementação de oxigênio durante a anestesia, principalmente quando não se usam anestésicos voláteis. As margens de segurança durante a anestesia são, desta forma, aumentadas.



### 5/ Monitoramento da anestesia quando do uso de Dexdomitor como pré-medicação

#### Cor das membranas mucosas

Devido à vasoconstrição periférica que ocorre após a injeção de Dexdomitor, a cor das membranas mucosas fica mais pálida. Isto é normal e esperado, não devendo constituir motivo de preocupação.

Ocasionalmente, alguns animais podem apresentar uma coloração azulada das membranas mucosas. A cor azulada aparece porque o sangue venoso se torna mais dessaturado de oxigênio do que com outros protocolos. Isto acontece porque o sangue circula mais lentamente pelos tecidos periféricos, devido à bradicardia. Portanto, há mais tempo para que o oxigênio seja transferido do sangue para os tecidos. A saturação de oxigênio arterial é boa. Contudo, assim como em todos os protocolos de anestesia geral, a administração de oxigênio é aconselhável.

#### Auscultação

O veterinário deve estar ciente de que uma queda da frequência cardíaca com o uso de Dexdomitor isoladamente ou associado a anestésicos como barbitúricos, propofol ou anestésicos voláteis é um fenômeno "normal". Esta frequência cardíaca baixa deve, obviamente, ser monitorada (assim como em qualquer protocolo). Contudo, não há nada com que se preocupar quando outros parâmetros do monitoramento anestésico permanecem normais.

Por outro lado, protocolos usando Dexdomitor/cetamina representam uma exceção, já que a frequência cardíaca cai menos quando se administra cetamina concomitantemente com Dexdomitor.<sup>21</sup>

#### Eletrocardiograma

Após a administração de Dexdomitor, geralmente se observam bradicardia e arritmia sinovial acentuada com pausas.

Arritmias normalmente resultam da redução da frequência cardíaca e não têm significância clínica. Arritmias semelhantes são observadas em cães normais enquanto dormem e têm frequências cardíacas similarmente baixas.<sup>12</sup>

#### Pressão sanguínea

É importante lembrar que a vasoconstrição periférica induzida por Dexdomitor é uma possível fonte de erro na medição indireta da pressão sanguínea (oscilometria ou Doppler). Portanto, medições indiretas geralmente não são consideradas confiáveis quando se usam agonistas  $\alpha_2$ .<sup>1</sup>

Diversos estudos de Dexdomitor confirmam que após o aumento inicial passageiro da pressão sanguínea após a administração, a pressão permanece bastante estável em níveis normais ou muito próximos dos normais.

#### Oximetria de pulso

A oximetria de pulso pode produzir resultados não confiáveis ou até mesmo deixar de funcionar quando a potência do sinal é insuficiente. Para produzir uma leitura correta, o oxímetro de pulso deve ser capaz de detectar o pulso. Às vezes, este não é o caso com Dexdomitor, devido à vasoconstrição periférica que causa uma redução do pulso periférico. Alguns oxímetros de pulso modernos são bastante sensíveis e são capazes de funcionar com confiança mesmo quando o pulso não é forte. É válido colocar o oxímetro de pulso em locais diferentes, menos periféricos, p.ex.,

## C/ DEXDOMITOR® e ANTISEDAN® NA PRÁTICA

na língua. Um oxímetro de pulso jamais dará uma leitura falsamente alta. A preocupação é que se ele não pode detectar o pulso, a leitura será falsamente baixa, podendo causar preocupação desnecessária. Se um oxímetro de pulso não funcionar na presença de vasoconstrição periférica, ele não será um auxílio útil no monitoramento da anestesia envolvendo Dexdomitor.

### Capnometria. Capnografia

O capnógrafo é uma boa opção para monitoramento da anestesia. Especialmente, ele permite a avaliação efetiva da função cardiorrespiratória durante a anestesia. Ele funciona bem independentemente do protocolo que esteja sendo usado. É muito útil quando Dexdomitor é usado como pré-medicação.

- Níveis normais constantes de CO<sub>2</sub> durante a expiração significam que a função cardiorrespiratória está mantida, apesar da bradicardia.

- No entanto, deve-se suspeitar de anormalidade da função cardiorrespiratória quando os níveis de CO<sub>2</sub> caem durante a expiração. Neste caso, a bradicardia pode ser corrigida com a administração de Antisedan (quando a reversão é possível) ou pela administração de droga cronotrópica positiva (p.ex., doses baixas de cetamina, ou glicopirrolato ou atropina).

## 6/ Dexdomitor para pré-medicação antes de anestesia geral em cães

### Dosagens e vias de administração

CÃES	ANTES DE ANESTESIA GERAL*			
	125 µg/m <sup>2</sup> de dexmedetomidina, IM		375 µg/m <sup>2</sup> de dexmedetomidina, IM	
Peso (kg)	(µg/kg)	(mL)	(µg/kg)	(mL)
2 – 3	9,4	0,04	28,1	0,12
3,1 – 4	8,3	0,05	25	0,15
4,1 – 5	7,7	0,07	23	0,2
5,1 – 10	6,5	0,1	19,6	0,29
10,1 – 13	5,6	0,13	16,8	0,38
13,1 – 15	5,2	0,15	15,7	0,44
15,1 – 20	4,9	0,17	14,6	0,51
20,1 – 25	4,5	0,2	13,4	0,6
25,1 – 30	4,2	0,23	12,6	0,69
30,1 – 33	4	0,25	12	0,75
33,1 – 37	3,9	0,27	11,6	0,81
37,1 – 45	3,7	0,3	11	0,9
45,1 – 50	3,5	0,33	10,5	0,99
50,1 – 55	3,4	0,35	10,1	1,06
55,1 – 60	3,3	0,38	9,8	1,13
60,1 – 65	3,2	0,4	9,5	1,19
65,1 – 70	3,1	0,42	9,3	1,26
70,1 – 80	3	0,45	9	1,35
> 80	2,9	0,47	8,7	1,42

\* Doses baseadas na administração do produto 20 min antes da indução com propofol ou tiopental, com ou sem manutenção da anestesia com isoflurano.

Dexdomitor pode ser usado como pré-medicação em cães dentro da faixa de dosagem de 125 a 375 µg/m<sup>2</sup> administradas por via IM. A dose deve ser ajustada de acordo com o tipo de cirurgia, duração do procedimento e temperamento do paciente, além de outras drogas que serão usadas no protocolo de anestesia geral.

Quando usado em associação a um analgésico opioide, como butorfanol ou buprenorfina, administrado no momento da pré-medicação, a dose adequada de Dexdomitor é de 125 µg/m<sup>2</sup> IM.

- Por exemplo, butorfanol 0,1 mg/kg (0,01 mL de butorfanol 10 mg/mL).

- Por exemplo, buprenorfina 5 a 15 µg/kg (0,15

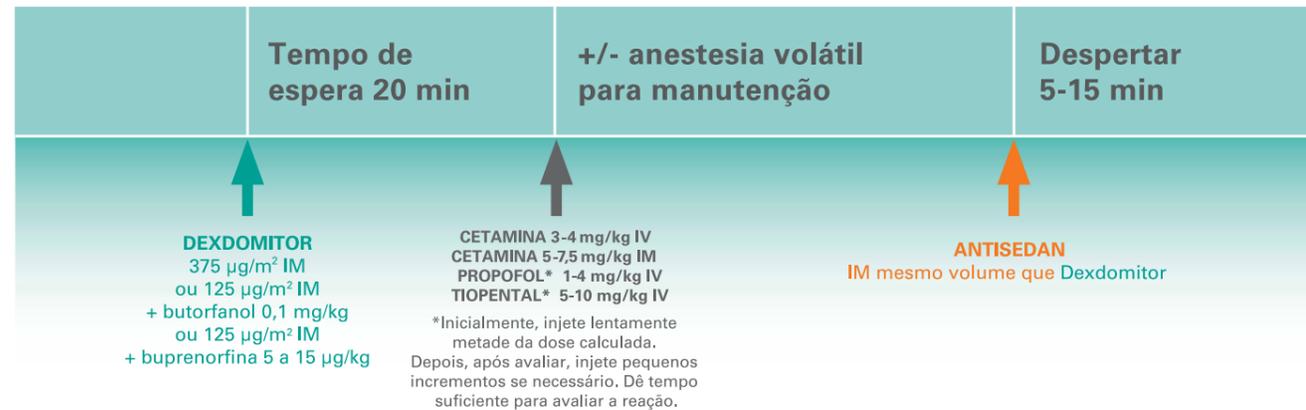
a 0,45 mL/10 kg de buprenorfina 0,3 mg/mL).

Quando usado isoladamente como pré-medicação, uma dose de 375 µg/m<sup>2</sup> IM de Dexdomitor é adequada.

A pré-medicação com dexmedetomidina reduz significativamente (de 30% a 60%) a dosagem de todas as outras drogas anestésicas usadas, incluindo o agente de indução e o anestésico volátil usado para manutenção da anestesia. A extensão deste efeito de economia de medicamento é proporcional à dose de Dexdomitor administrada. Variações individuais também podem ser observadas. É essencial que todos os medicamentos anestésicos sejam administrados para obter efeito.

## C/ DEXDOMITOR® e ANTISEDAN® NA PRÁTICA

### Tempo



A administração de medicamentos anestésicos em animais que são sedados com Dexdomitor requer controle preciso da dose necessária para alcançar a profundidade exigida de anestesia. Antisedan é um antagonista específico, que é capaz de reverter todos os efeitos de Dexdomitor. Contudo, ele não exerce nenhum efeito antagonista sobre as quantidades residuais de drogas anestésicas. Quando Antisedan é administrado após Dexdomitor em combinação com cetamina, deve haver um espaçamento entre o momento da administração de cetamina e da administração

de Antisedan para permitir que a cetamina seja metabolizada e que as recuperações sejam tranquilas. A duração do intervalo de espera necessário dependerá da via de administração e da dose de cetamina, podendo variar de aproximadamente 1 hora após a aplicação de cetamina IV a até 2 horas após a administração de cetamina IM.

Os efeitos analgésicos de Dexdomitor também são revertidos com Antisedan. A analgesia deve ser mantida com, por exemplo, Rimadyl Injetável.

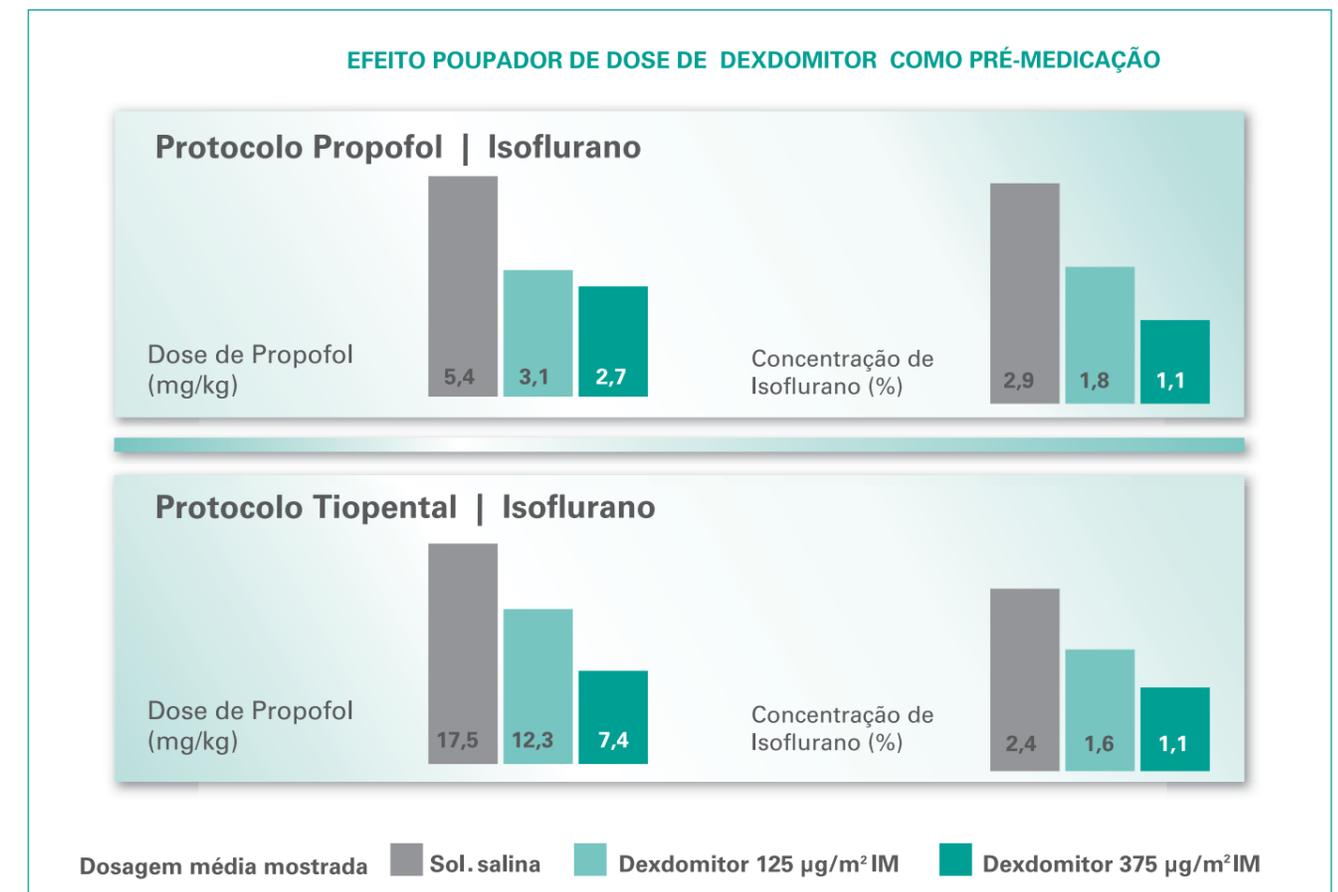


### Resultados do Estudo Clínico

#### Efeito poupador de dose

McKusick et al.<sup>14</sup> investigaram os efeitos da pré-medicação com *dexmedetomidina* em doses de 125 ou 375 µg/m<sup>2</sup> administradas via IM 20 minutos antes da indução da anestesia com propofol ou tiopental e seguidas pela manutenção da anestesia com isoflurano. A pré-medicação com Dexdomitor reduziu a quantidade de medicamento de indução e de anestésico volátil necessária em 30% e 60% durante procedimentos de grande porte (Tabela 11).

Os veterinários devem estar cientes de que Dexdomitor permite uma redução substancial da dosagem de agentes de indução. Portanto, é importante administrar agentes de indução lentamente e até a obtenção do efeito. Deve-se permitir tempo suficiente para que os efeitos ocorram antes da avaliação (2 a 3 minutos), devido à circulação mais lenta associada à redução da frequência cardíaca. Esta conduta bem controlada e despressada de indução funciona muito bem e é possível devido à potente sedação proporcionada pela pré-medicação com Dexdomitor.



**Tabela 11:** Necessidades anestésicas para indução (tiopental ou propofol) e manutenção da anestesia (isoflurano) após pré-medicação com Dexdomitor em doses de 0, 125 e 375 µg/m<sup>2</sup> em cães.<sup>14</sup>

## C/ DEXDOMITOR® e ANTISEDAN® NA PRÁTICA

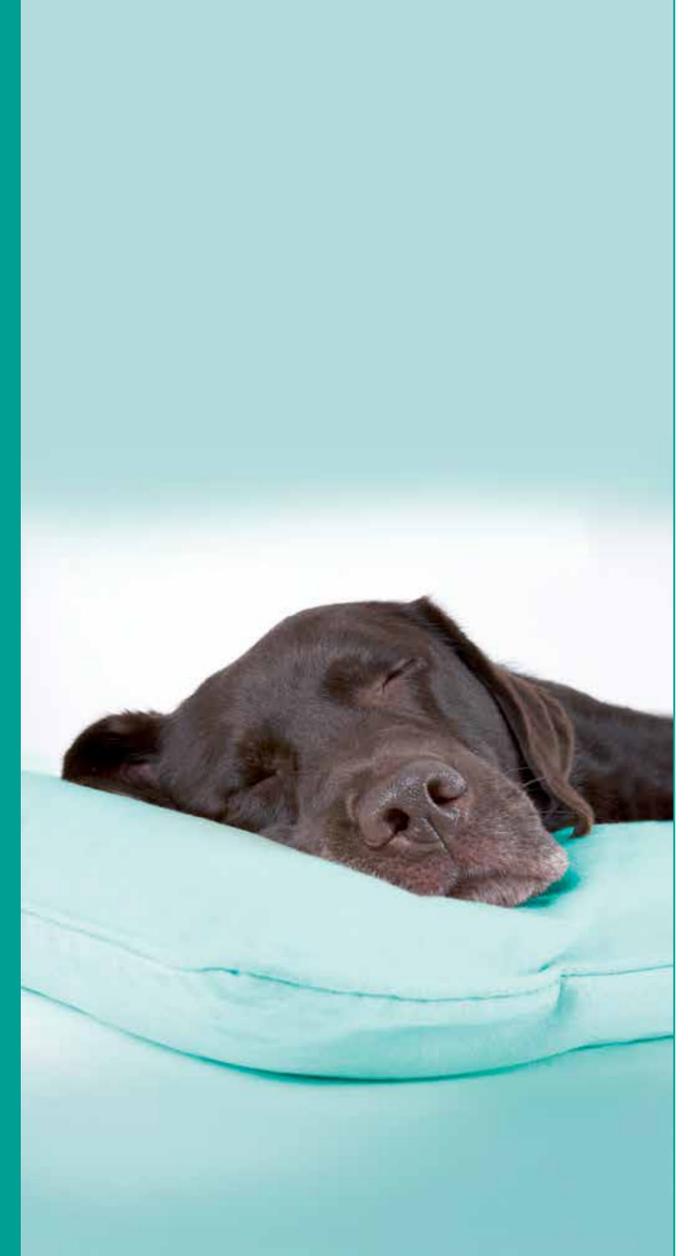
### Benefícios

- Qualidade da anestesia (anestesia balanceada e analgesia multimodal).
- Níveis potentes e confiáveis de relaxamento muscular, sedação e analgesia.
- Potente sedação, permitindo uma indução controlada.
- Grandes efeitos poupadores de dose para todas as drogas anestésicas administradas (agentes de indução e manutenção, anestésicos voláteis e injetáveis).
- Maior duração da ação dos medicamentos anestésicos.
- Plano estável de anestesia.
- Redução da perda de calor pela vasoconstrição periférica.
- Maior segurança com Antisedan.
- Reversibilidade com Antisedan, permitindo a minimização da duração do arriscado período pós-operatório.
- Recuperação previsível, tranquila e de ótima qualidade com Antisedan.

## D/ RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS/ BENEFÍCIOS

### Benefícios do uso de DEXDOMITOR®:

- ✓ O agonista dos adrenorreceptores  $\alpha_2$  mais seletivo, resultando na mais alta seletividade para adrenorreceptores  $\alpha_2$  e a menor afinidade pelos receptores  $\alpha_1$ .
- ✓ Eficácia mais previsível de sedação e pré-medicação.
- ✓ Excelente qualidade de sedação, analgesia e relaxamento muscular.
- ✓ Segurança confiável.
- ✓ Primeira escolha para uso em combinação com medicamentos sedativos, analgésicos ou anestésicos.
- ✓ Efeitos poupadores de dose para diversas drogas anestésicas, oferecendo possíveis benefícios de segurança e melhores recuperações.
- ✓ Alta flexibilidade em relação a determinados protocolos em cães e gatos em atendimento a necessidades específicas.
- ✓ Reversibilidade com Antisedan.



## E/ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1/ Kuusela E et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, 23, 15-20, 2000.
- 2/ Ansah OB et al. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration, *J Vet Pharmacol Therap*, 21, 380-387, 1998.
- 3/ Aantaa R et al. Dexmedetomidine, a novel alpha2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future*, 18(1), 49-56, 1993.
- 4/ Guo T-Z. et al. Central alpha1-adrenoreceptor stimulation functionally antagonizes the hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha2-adrenoreceptor agonist. *Anesthesiology*, 75, 252-256, 1991.
- 5/ Tranquilli W, Thurman J, Benson G. Alterations in epinephrine-induced arrhythmogenesis after xylazine and subsequent yohimbine administration in isoflurane anaesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 49, 1072-1075, 1988.
- 6/ Muir W, Werner L, Hamlin R Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anaesthetized with thiamylal and halothane. *Am J Vet Res*, 36, 1299-1303, 1975.
- 7/ Hayashi et al. Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of alpha2 adrenoceptors in halothane-anaesthetized dogs. *Anesthesiology*, 75, 113-117, 1991.
- 8/ Ruskaoho H. Subtypes and functions of alpha-adrenoreceptors. *Acta Vet Scand*, 1986, 17-28.
- 9/ Scheinin M. and Macdonald E. An introduction to the pharmacology of alpha2-adrenoreceptors in the central nervous system. *Acta Vet Scand*, 1989, 11-19.
- 10/ Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2005, 32, 117-127.
- 11/ Kuusela E. et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res*, 62, 1073-1080, 2001.
- 12/ Kuusela E. et al. 24-hour holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine. *Vet Journal*, 164, 235-230, 2002.
- 13/ Lawrence C. J. et al. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesth Analg* 83, 1160-5, 1996.
- 14/ McKusick BC et al. Dexmedetomidine as a preanaesthetic prior to propofol- or thiopental-isoflurane anesthesia in dogs. *WSAVA*, 2007.
- 15/ Dexdomitor EMEA EPAR Scientific Discussion.
- 16/ Zornow MH et al. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesthesia & Analgesia*, 75(2), 232-237, 1992.
- 17/ Study MPV 00-01.
- 18/ Study MPV 00-02.
- 19/ Virtanen R. Pharmacological profile of medetomidine and its antagonist atipamezole. *Acta Vet Scand* 85, 29-37, 1989.
- 20/ Granholm M. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record*, 160, 891-897, 2007.
- 21/ McKusick BC et al. Clinical evaluation of dexmedetomidine premedication prior to ketamine anaesthesia in cats. *AVA*, 2005.



**DEXDOMITOR**<sup>®</sup>  
(dexmedetomidina)



**ANTISEDAN**<sup>®</sup>  
(atipamezol)

**zoetis**

SAC: 0800 011 19 19 | [adm-sac@zoetis.com](mailto:adm-sac@zoetis.com)  
Para mais informações consulte o site [www.zoetis.com.br](http://www.zoetis.com.br)