

## Alterações hemodinâmicas e respiratórias da infusão contínua de dexmedetomidina na anestesia geral em cães: revisão sistemática e meta-análise

Hemodynamic and respiratory changes from a continuous infusion of dexmedetomidine in general anesthesia in dogs: a systematic review and meta-analysis

Cambios hemodinámicos y respiratorios de la infusión continua de dexmedetomidina en anestesia general en perros: una revisión sistemática y metaanálisis

Recebido: 05/05/2022 | Revisado: 17/05/2022 | Aceito: 24/05/2022 | Publicado: 29/05/2022

**Gustavo Antônio Boff**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5837-5302>  
Universidade Federal de Pelotas, Brasil  
E-mail: [gustavo\\_boff@hotmail.com](mailto:gustavo_boff@hotmail.com)

**Camila Moura de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-705X>  
Universidade Federal de Pelotas, Brasil  
E-mail: [camila.moura.lima@hotmail.com](mailto:camila.moura.lima@hotmail.com)

**Márcia Oliveira Nobre**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3284-9167>  
Universidade Federal de Pelotas, Brasil  
E-mail: [marciaonobre@gmail.com](mailto:marciaonobre@gmail.com)

**Martielo Ivan Gehrcke**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5395-8082>  
Universidade Federal de Pelotas, Brasil  
E-mail: [martielogehrcke@hotmail.com](mailto:martielogehrcke@hotmail.com)

### Resumo

A dexmedetomidina é um fármaco amplamente utilizado na veterinária pelos seus efeitos analgésicos, sedativos e relaxante muscular, podendo ser administrada por via intravenosa em infusão contínua com ou sem *bolus* inicial, porém existem alterações cardiovasculares e respiratórias que devem ser consideradas. O objetivo desta revisão foi analisar os efeitos cardiovasculares e respiratórios de cães sob infusão contínua de dexmedetomidina. Para seleção dos estudos foram escolhidos os termos cães, dexmedetomidina e infusão contínua, inseridos nas plataformas Pubmed e Embase. Após a pesquisa foram incluídos 11 artigos por meio de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos e a partir destes foi realizada a meta-análise. Os artigos selecionados utilizaram dexmedetomidina em doses variando de 0,1-4,5 µg/kg e diferentes associações. A redução de anestésicos gerais com a administração de dexmedetomidina isolada foi de 11% a 69% e quando associada com outros fármacos, reduziu o anestésico geral em 86%. Sobre o sistema cardiovascular, a dexmedetomidina aumentou a pressão arterial média e diminuiu a frequência cardíaca de maneira dose dependente ( $P < 0,00$ ). Houve também diminuição do débito e índice cardíaco ( $P < 0,00$ ). Sobre os parâmetros respiratórios, não houveram diferenças significativas na frequência respiratória, gás carbônico e oxigênio do sangue arterial. Conclui-se que a dexmedetomidina diminui o consumo de anestésicos gerais, aumenta a pressão arterial média e diminui a frequência cardíaca de maneira dose dependente, além de também diminuir o débito e índice cardíaco, sem alterar significativamente a função respiratória.

**Palavras-chave:** Agonistas alfa-2; Anestesia intravenosa; Cães; Adjuvantes; Bradicardia; Ensino em saúde.

### Abstract

Dexmedetomidine uses widely in veterinary medicine. This drug achieves analgesic, sedative, and muscular relaxation, and can be administered intravenously in continuous infusion with or without an initial *bolus*. But cardiovascular and respiratory alterations had been considered. This review aimed to analyze the effect of cardiovascular and respiratory in dogs under continuous infusion of dexmedetomidine. For the selection of studies, words like dogs, dexmedetomidine, and continuous infusion, were inserted into the Pubmed and Embase platforms. And 11 studies were admitted, with pre-established inclusion and exclusion criteria, to perform the meta-analysis. The articles used dexmedetomidine at doses ranging from 0.1-4.5 µg/kg and different associations. The reduction of general anesthetics with dexmedetomidine alone was 11% to 69%. And when associated with another drug can reduce the general anesthetic by 86%. In the cardiovascular system, dexmedetomidine increased mean arterial pressure and decreased heart rate in a dose-dependent ( $P < 0.00$ ). There was also a decrease in cardiac output and index ( $P < 0.00$ ). In respect of respiratory parameters, there were no significant differences in respiratory rate, carbon dioxide, and oxygen in arterial blood. In conclusion, dexmedetomidine decreases the consumption of general anesthetics. Increases

mean arterial pressure while reducing heart rate, output, and cardiac index in a dose-dependent manner without significantly altering respiratory function.

**Keywords:** Alpha-2 agonist; Intravenous anesthesia; Dogs; Adjuvants; Bradycardia; Health teaching.

### Resumen

La dexmedetomidina es un fármaco ampliamente utilizado en medicina veterinaria por sus efectos analgésico, sedante y relajante muscular, y puede administrarse por vía intravenosa en infusión continua con o sin bolo inicial, pero existen alteraciones cardiovasculares y respiratorias que deben tenerse en cuenta. El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos cardiovasculares y respiratorios de perros bajo infusión continua de dexmedetomidina. Para la selección de los estudios fueron elegidos los términos perros, dexmedetomidina e infusión continua, insertados en las plataformas Pubmed y Embase. Luego de la búsqueda, se incluyeron 11 artículos a través de criterios de inclusión y exclusión preestablecidos ya partir de estos se realizó el metanálisis. Los artículos seleccionados utilizaron dexmedetomidina en dosis que oscilaron entre 0,1-4,5 µg/kg y diferentes asociaciones. La reducción de anestésicos generales con la administración de dexmedetomidina sola fue del 11% al 69% y cuando se asoció con otros fármacos redujo la anestésica general en un 86%. En el sistema cardiovascular, la dexmedetomidina aumentó la presión arterial media y disminuyó la frecuencia cardíaca de forma dependiente de la dosis ( $P < 0,00$ ). También hubo una disminución en el índice y el gasto cardíaco ( $P < 0,00$ ). En cuanto a los parámetros respiratorios, no hubo diferencias significativas en la frecuencia respiratoria, dióxido de carbono y oxígeno en sangre arterial. Se concluye que la dexmedetomidina disminuye el consumo de anestésicos generales, aumenta la presión arterial media y disminuye la frecuencia cardíaca de forma dosis-dependiente, además de disminuir el gasto y el índice cardíaco, sin alterar significativamente la función respiratoria.

**Palabras clave:** Agonistas alfa-2; Anestesia intravenosa; Perros; Adyuvantes; Bradicardia; Enseñanza en salud.

## 1. Introdução

A dexmedetomidina é um fármaco amplamente utilizado com razão de ligação 1620/1 em relação a especificidade aos receptores alfa-2 e alfa-1 adrenérgicos (Lagerweija et al., 1993; Khan et al., 1999; Valverde et al., 2019). Os efeitos clínicos e características farmacológicas desse fármaco, possibilitam infusão por longos períodos sem efeitos cumulativos, sendo utilizada na anestesia e unidades de terapia intensiva na medicina humana e veterinária (Lin et al., 2008; Farag et al., 2012). Quatro subtipos de receptores alfa-2 foram identificados até o momento: alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C e alfa-2D, por meio de estudos experimentais in vitro que explicam os efeitos clínicos observados in vivo (Calzada, 2001; Gyires et al., 2009). Ainda, a dexmedetomidina, possui anel imidazólico que ativa os receptores imidazólicos I1, I2 e I3, também responsáveis pelos efeitos farmacológicos observados (Farsanga et al., 1999; Murrel et al., 2005; Bousquet et al., 2020).

Estudos in vitro, mostraram que quando os receptores alfa-2 adrenérgicos transmembranas, que pertencem à família das proteínas G, são ativados pela dexmedetomidina, a enzima adenilato ciclase é inibida, essa enzima catalisa a formação do cAMP e ao reduzir a quantidade de cAMP na célula, suprime-se as vias catabólicas favorecendo as anabólicas (Taylor, 1990; Eason et al., 1992; Khan et al., 1999; Afonso et al., 2012). Além de que, a partir da ativação dos receptores alfa 2, também verificado por estudos experimentais, há um efluxo de potássio para o citoplasma e inibição da entrada de cálcio nos terminais nervosos, essas mudanças na condutância iônica da membrana levam a hiperpolarização, supressão do disparo neuronal e impedem a liberação de noradrenalina na fenda sináptica (Kamibayashi et al., 2000; Giovannitti et al., 2015). Já os receptores imidazólicos I1 e I2, quando ativados, inibem a MAO aumentando os níveis de serotonina e dopamina no SNC, enquanto os receptores I3 diminuem o influxo de potássio e aumentam a excitabilidade das células beta-pancreáticas (Bousquet et al. 2020).

A sedação e analgesia proporcionadas pela dexmedetomidina, são mediadas pela ativação de receptores alfa-2 pré-sinápticos, localizados no locus coeruleus e medula espinhal, com ação na supressão adrenérgica e modulação da dor (Murrel et al., 2005; Li et al. 2016). Nesse sentido, quando a dexmedetomidina foi administrada por infusão contínua e associada com a anestesia geral em cães, diminuiu o requerimento de propofol, isoflurano e alfaxalone, também suprimiu a resposta nociceptiva frente a estímulos nocivos viscerais e somáticos (Pascoe et al. 2006; Herbert et al., 2012; Lervik et al., 2012; Smith et al., 2017). Ainda, houve sinergismo analgésico e anestésico quando a dexmedetomidina foi associada com opioides, lidocaína e cetamina (Hendrickx et al., 2008; Ebner et al., 2013; Ahmad et al., 2013; Gutierrez et al., 2013). Estudos em cães mostram que

a analgesia e sedação proporcionadas pela dexmedetomidina iniciam com baixas concentrações plasmáticas e aumentam de acordo com a dose até um efeito teto (Kuusela et al., 2000; Akashi et al., 2020).

Sobre o sistema cardiovascular, as alterações provocadas pela dexmedetomidina foram descritas experimentalmente em coelhos, cães e gatos, sendo caracterizadas clinicamente por aumento da pressão arterial e bradicardia, esses efeitos estão relacionados com a vasoconstrição periférica, aumento reflexo no tônus vagal e ação simpaticolítica (Bloor et al., 1992; Xu et al., 1998; Pypendop et al., 2011). Especificamente em cães, quando a dexmedetomidina foi administrada, provocou alterações cardiovasculares marcadas por aumento da resistência vascular sistêmica, resistência vascular pulmonar, pressão venosa central, pré-carga, pós-carga, pressão arterial e diminuição da frequência cardíaca, débito cardíaco, índice cardíaco, entrega e consumo de oxigênio tecidual (Flacke et al., 1993; Lin et al., 2008; Ebner et al., 2013; Drees et al., 2015; Kellihan et al., 2015; Wang et al., 2015; Moran et al., 2017).

Já sobre o sistema respiratório a infusão contínua de dexmedetomidina em baixas doses não interferiu significativamente na fisiologia respiratória de cães não anestesiados, mas, potencializou ação depressora causada pelos anestésicos gerais e fármacos opioides (Salmenperä et al., 1994; Kuusela et al., 2003; Lin et al., 2008). Quando os agonistas alfa-2 adrenérgicos foram administrados em doses sedativas, a sedação levou a diminuição da frequência respiratória, sem alterar significativamente as pressões sanguíneas de gás carbônico e oxigênio (Valverde et al., 2019). Por outro lado, cães sob infusão contínua de dexmedetomidina, ventilados mecanicamente durante a anestesia, alcançaram maiores valores de pressão de oxigênio no sangue arterial, daqueles sem dexmedetomidina nas mesmas condições (Di Bella et al., 2020).

A partir da disponibilidade da dexmedetomidina no mercado veterinário, esse medicamento começou ser largamente utilizado na rotina anestésica de pequenos animais, assim como houve um aumento no número de estudos que avaliaram os efeitos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório de cães. Nessa espécie, uma das vias mais utilizadas é a intravenosa, especialmente em regime de infusão contínua, contudo existe uma larga variação na dose utilizada, o que pode ser responsável pela variação nos resultados de diferentes estudos. Nessa perspectiva, o objetivo dessa revisão foi realizar uma pesquisa sistemática e meta-análise das pesquisas encontradas sobre infusão contínua de dexmedetomidina em cães, a fim de elucidar e discutir os efeitos sobre o sistema cardiovascular e respiratório.

## 2. Metodologia

A presente pesquisa é uma revisão integrativa e para realização desta, foram consideradas as orientações do protocolo PRISMA e estudos complementares, que discutem os pontos-chave para realização de uma revisão integrativa e sistemática com meta-análise (Souza et al., 2010; Rodrigues et al., 2010; Santos et al., 2013; Pereira et al., 2014; Moher et al., 2015). Como ferramentas de pesquisa utilizaram-se as plataformas da PubMed e Embase. Nessas plataformas, foram utilizados os termos de pesquisa na língua inglesa, separadas pelos operadores Booleanos OR entre as sinônimas e AND entre as palavras-chave. Os termos para realizar a pesquisa foram selecionados de acordo com a sigla PICOT (*population, intervention, control, outcome e time*) e para aumentar a sensibilidade da pesquisa, foram selecionadas apenas as letras P e I. Então, a partir dos termos População e Intervenção, foram selecionadas as palavras: Cães, Dexmedetomidina e Infusão Contínua. Para compor a relação de palavras em cada plataforma, foram incluídas todas as sinônimas das palavras escolhidas, indexadas de acordo com a terminologia MeSH e Emtree, para as plataformas PubMed e Embase, respectivamente. Além disso, foram encontrados artigos pela plataforma Google Scholar, por meio das palavras-chaves já descritas e também nas referências dos estudos selecionados.

A pesquisa que foi realizada na plataforma da PubMed, ficou com a seguinte configuração: ((Dogs) OR (Dog) OR (Canis familiaris)) AND ((Dexmedetomidine) OR (MPV-1440) OR (MPV 1440) OR (MPV1440) OR (Precedex) OR (Dexmedetomidine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Dexmedetomidine)) AND ((Infusions, Intravenous) OR (Intravenous

Infusions) OR (Infusion, Intravenous) OR (Intravenous Infusion) OR (Intravenous Drip) OR (Drip, Intravenous) OR (Drip Infusions) OR (Drip Infusion) OR (Infusion, Drip) OR (Infusions, Drip)). Já para selecionar os artigos na Embase foi utilizada a configuração: (('canis canis' OR 'canis domesticus' OR 'canis familiaris' OR 'canis lupus familiaris' OR 'dog' OR 'dogs') AND ('cepedex' OR 'dexmedetomidine' OR 'dexdomitor' OR 'dexdor' OR 'dexmedetomidine' OR 'dexmedetomidine hydrochloride' OR 'mpv 1440' OR 'mpv1440' OR 'precedex' OR 'primadex' OR 'sedadex' OR 'sileo') AND ('continuous drug infusion' OR 'continuous infusion')). Na plataforma da Google Scholar foram utilizadas as palavras: Dogs, Dexmedetomidine Continuous Infusion. Nesta plataforma os artigos foram encontrados e selecionados manualmente.

Para inclusão na meta-análise foram selecionadas pesquisas que realizaram infusão contínua de dexmedetomidina, associada ou não com outros fármacos, com parâmetros comparados a um grupo controle, ou valores que antecedem a infusão de dexmedetomidina. A exclusão dos estudos foi realizada, quando os materiais e métodos não seguiram critérios de inclusão supracitados, ou quando não foram encontrados os valores dos parâmetros avaliados. Também, foram excluídos estudos e parâmetros de estudos selecionados, em que as intervenções alteravam significativamente a fisiologia, como por exemplo: procedimentos cirúrgicos invasivos, ou parâmetros respiratórios sob ventilação mecânica.

A partir da avaliação completa dos estudos selecionados para compor a meta-análise, foram extraídos os valores da frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), pressão arterial média (PAM), resistência vascular sistêmica (RVS), frequência respiratória (FR) e pressão arterial de gás carbônico (PaCO<sub>2</sub>) e oxigênio (PaO<sub>2</sub>). Também foi transcrita, a redução na concentração alveolar mínima ou taxa de infusão dos anestésicos gerais, a redução foi mensurada de acordo com a primeira avaliação após o *bolus* ou início da infusão, sempre em relação aos valores do grupo controle nesse mesmo momento, ou em relação aos valores de antes da administração de dexmedetomidina.

Os estudos foram distribuídos em grupos de acordo com a taxa de infusão de dexmedetomidina em A)  $\leq 1 \mu\text{g/kg/h}$ , B)  $>1 \mu\text{g/kg/h} < 3 \mu\text{g/kg/h}$  e C)  $\geq 3 \mu\text{g/kg/h}$ . Cada faixa de taxas (A, B e C), seguiram valores crescentes da taxa de infusão, na sequência de anestesia geral inalatória associada a dexmedetomidina isolada e associada, seguida de anestesia geral intravenosa com dexmedetomidina isolada e associada. O risco de viés foi dos estudos foram avaliados com auxílio do Review Manager da Cochrane. Os resultados de cada estudo selecionado foram extraídos em média e desvio padrão, para as variáveis contínuas e em porcentagem, na redução do requerimento de anestésico geral. Os dados contínuos foram analisados pelo software Stata 16 e seguidas as orientações descritas por Stata Corporation (2019). A meta-análise foi realizada pela diferença média com o modelo de efeitos aleatórios e probabilidade máxima restrita ( $p < 0,05$ ). Para avaliar a diferença entre os estudos foram realizados os testes de heterogeneidade  $\tau^2$ , estatística I<sup>2</sup>, H<sup>2</sup> e testes Q de Cochran. As diferenças entre o grupo dexmedetomidina e controle ou valores basais pré-tratamento de cada parâmetro, foram expostos em gráfico de floresta com média, desvio padrão, intervalo de confiança, peso do estudo na meta-análise e teste z.

### 3. Resultados e Discussão

Foram encontrados 40 artigos na plataforma da Pubmed e 27 artigos na plataforma da Embase. Já no google acadêmico e referências dos estudos selecionados, não foram encontrados estudos que se adequassem aos critérios de inclusão da meta-análise. Foram selecionados artigos publicados até o ano de 2020, dentre os estudos encontrados na Pubmed e Embase, 11 se encaixaram aos critérios de inclusão para a meta-análise (Tabela 1). Nenhum estudo fez uso de medicação pré-anestésica e todos os cães foram submetidos a anestesia geral. Todos os estudos que mensuraram a redução de anestésico geral, observaram algum grau de redução, mesmo com baixas taxas de dexmedetomidina. As maiores reduções, foram observadas nos anestésicos inalatórios sevoflurano e isoflurano, com a maior taxa de infusão de dexmedetomidina isolada descrita neste estudo (4,5  $\mu\text{g/kg/h}$ ) e quando a dexmedetomidina (0,5  $\mu\text{g/kg/h}$ ) foi associada com a infusão de morfina, cetamina e lidocaína, sendo 69% e 86%, respectivamente (Ebner et al., 2013; Hector et al., 2017). Esses resultados demonstram a capacidade da

dexmedetomidina em reduzir o requerimento de anestésicos gerais e potencializar os efeitos dos fármacos associados. O risco de viés dos estudos levou em consideração a randomização, alocação aleatória, se os avaliadores e participantes eram cegos aos tratamentos, quando houve dados incompletos, seleção de dados e outros vieses, como exposto na Figura 1.

**Tabela 1** – Estudos que utilizaram infusão contínua de dexmedetomidina associadas a anestesia geral, distribuídos em uma escala progressiva de acordo com o *bolus* ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a taxa de infusão da dexmedetomidina (A:  $\leq 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ; B:  $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  e  $< 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ; C:  $\leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ), associações 1, 2 e 3 e redução do anestésico geral (%) em cães anestesiados com isoflurano, sevoflurano, propofol e alfaxalone.

Escala	Estudo	Indução	Manutenção	<i>Bolus</i> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Infusão ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ )	Redução (%)
A $\leq 1$	Pascoe 2006	Isoflurano	Isoflurano	0,1	0,1	7
	Ebner 2013	Propofol	Isoflurano	-	0,5	25
	Pascoe 2006	Isoflurano	Isoflurano	0,5	0,5	18
	Lin 2008	Isoflurano	Isoflurano	1	1	8
	Ebner 2013 <sup>1</sup>	Propofol	Isoflurano	-	0,5	86
	Quirós 2014	Alfaxalone	Alfaxalone	1	0,5	-
	Navarrete 2016	Alfaxalone	Alfaxalone	1	0,5	-
	Lin 2008	Propofol	Propofol	1	1	-
	Smith 2017	Propofol	Propofol	1	1	19
	Quirós 2014	Alfaxalone	Alfaxalone	2	1	-
Navarrete 2016	Alfaxalone	Alfaxalone	2	1	-	
B $>1$ e $<3$	Hector 2017	Sevoflurano	Sevoflurano	1,5	1,5	44
	Acevedo 2014	Propofol	Isoflurano	2	2	43
	Moran 2014	Propofol	Sevoflurano	2	2	40
	Moran 2017	Sevoflurano	Sevoflurano	2	2	40
	Acevedo 2014 <sup>2</sup>	Propofol	Isoflurano	2	2	61
	Moran 2014 <sup>2</sup>	Propofol	Sevoflurano	2	2	54
	Moran 2017 <sup>2</sup>	Sevoflurano	Sevoflurano	2	2	57
	Smith 2017	Propofol	Propofol	2	2	59

	Gutierrez 2013	Propofol	Isoflurano	1	3	33
<b>C</b>	Pascoe 2006	Isoflurano	Isoflurano	3	3	59
<b>≥3</b>	Hector 2017	Sevoflurano	Sevoflurano	4,5	4,5	69
	Gutierrez 2013 <sup>3</sup>	Propofol	Isoflurano	1	3	42

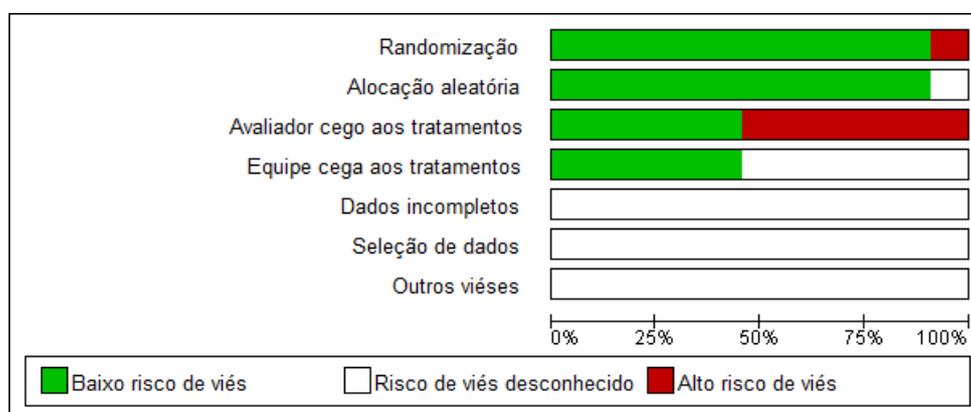
1 0,2mgkg morfina + 0,6mgkg cetamina + 3mgkg lidocaína.

2 2mgkg + 6mgkg lidocaína.

3 2mgkg + 6mgkg lidocaína + 1mgkg + 2,4mgkg cetamina.

Fonte: Autores.

**Figura 1** – Risco de viés dos 11 estudos selecionados para comporem a meta-análise.



Fonte: Autores.

As diferenças encontradas se explicam pela variação nas taxas de infusão, que foram de 0,1 a 4,5 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) entre os estudos, além de haverem diferenças de métodos entre cada pesquisa, fármacos associados e procedimentos realizados. Apesar disso, todos os estudos tratados com dexmedetomidina foram comparados com um grupo controle ou ao momento antes da administração, portanto, os valores foram extraídos nas mesmas condições. Quando além do anestésico geral, a dexmedetomidina foi associada com outros fármacos, os parâmetros foram comparados aos efeitos de um grupo controle submetido ao mesmo protocolo sem dexmedetomidina (Ebner et al., 2013; Acevedo et al., 2014; Moran et al., 2014; Moran et al., 2017). Com apenas uma exceção, em um estudo a associação foi comparada a um grupo controle que recebeu apenas butorfanol. No entanto, os resultados desse estudo encontram-se próximos a média geral (Gutierrez et al., 2013). Esses achados reforçam que a infusão contínua de dexmedetomidina tem um efeito dose dependente e potencializa efeitos dos fármacos associados.

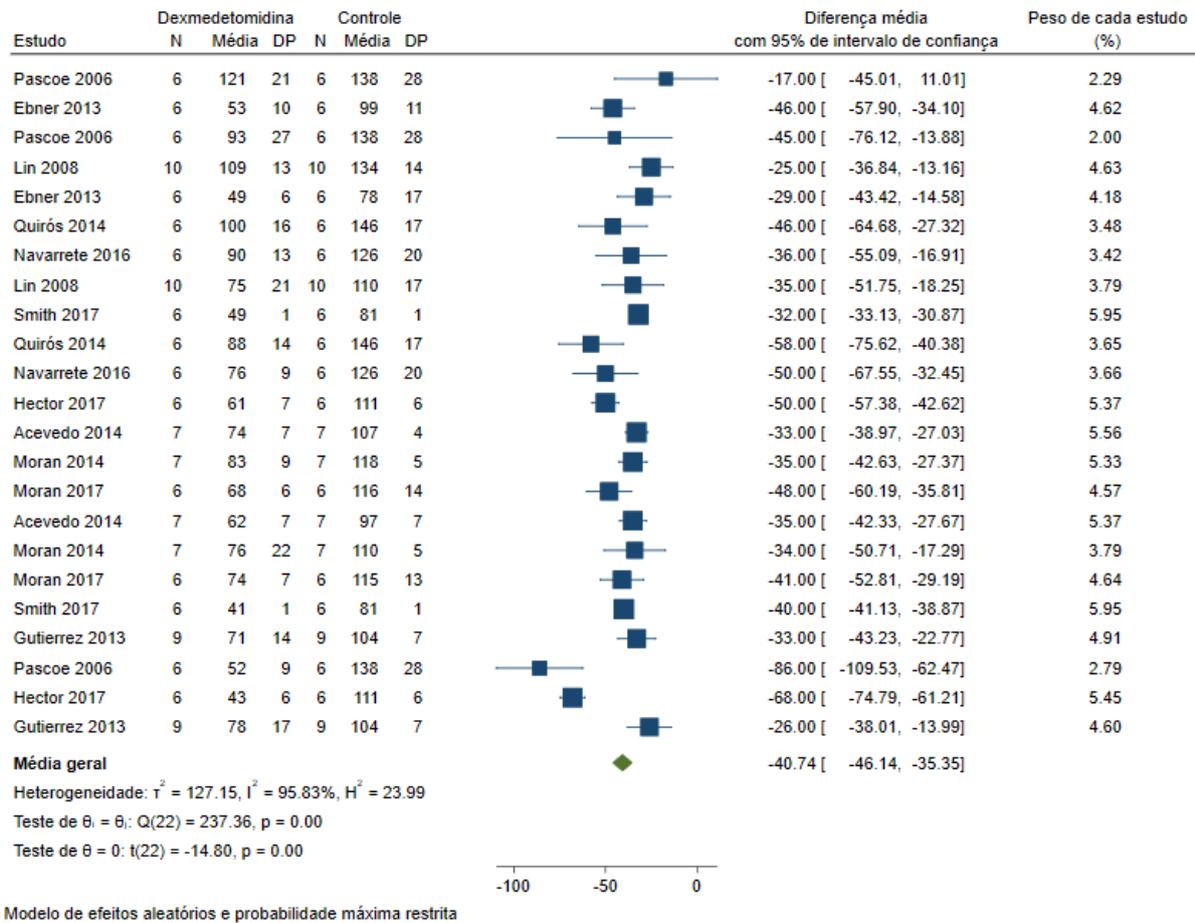
Os efeitos sedativos, adjuvante anestésico e analgésico dos alfa-2 agonistas, proporcionam suporte para inserir a dexmedetomidina em diferentes protocolos e técnicas anestésicas. Sob regime de infusão contínua, a menor taxa de dexmedetomidina (0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ), foi capaz de diminuir 7% na CAM do isoflurano, avaliada pela imobilidade ao estímulo elétrico e a maior (4,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) 69% na CAM do sevoflurano, mensurada pela imobilidade ao ato de pinçar a cauda (Pascoe et al. 2006; Hector et al. 2017). Altas doses de dexmedetomidina (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV) são capazes de diminuir em 90% o requerimento de isoflurano, mas causam alterações cardiovasculares bastante acentuadas (Bloor et al. 1992). Quando 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de dexmedetomidina foi associada a 0,2 mg/kg/h de morfina, 0,6 mg/kg/h de cetamina e 3 mg/kg/h lidocaína, a concentração alveolar de isoflurano, avaliada por estímulo elétrico, diminuiu 86%, com poucas alterações cardiovasculares e respiratórias (Ebner et al. 2013). No transoperatório, a diminuição do consumo dos anestésicos gerais acontece tanto pelo efeito sedativo

quanto analgésico, porque há supressão do estímulo nociceptivo e isso faz com que o requerimento de anestésico geral seja menor (Gutierrez et al., 2013; Valverde et al., 2019).

Estudos demonstram que os efeitos analgésicos viscerais e somáticos da dexmedetomidina administrada por infusão contínua, são equivalentes daqueles proporcionados pelo remifentanil em humanos como verificado por uma meta análise, maiores que os do fentanil em suínos avaliados por estímulos mecânico e elétrico, mas menor que do remifentanil em cães frente ao estímulo elétrico (Voigt et al., 2013; Lervik et al., 2018; Jin et al., 2019; Grape et al., 2019). Além dos efeitos analgésicos e adjuvante anestésico, a utilização da dexmedetomidina se sustentada por proporcionar um despertar tranquilo, sem interferir no tempo de extubação, com a possibilidade de reverter todos efeitos farmacológicos, como apresentado em um estudo com a espécie felina (Granholm et al., 2006). Porém, para poder administrar doses mais altas, que proporcionam efeitos sedativos, analgésicos e adjuvante anestésico significativos, os cães não devem apresentar alterações cardiovasculares (Murrell et al., 2005; Pascoe et al., 2006; Uilenreef et al., 2008; Pascoe, 2015). Paralelamente, quando a dexmedetomidina é associada com outros anestésicos ou analgésicos, os efeitos se somam e a farmacocinética dos medicamentos administrados é influenciada pelos efeitos da dexmedetomidina no sistema cardiovasculares e metabolismo (Lagerweij & Hall 1993; Hall et al., 1997; Baratta et al., 2010; Bae, 2017). Para tanto, mesmo associando fármacos e reduzindo doses, para diminuir os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina, os efeitos adversos das associações também devem ser levados em consideração e relacionados ao custo benefício de acordo com a condição clínica do paciente.

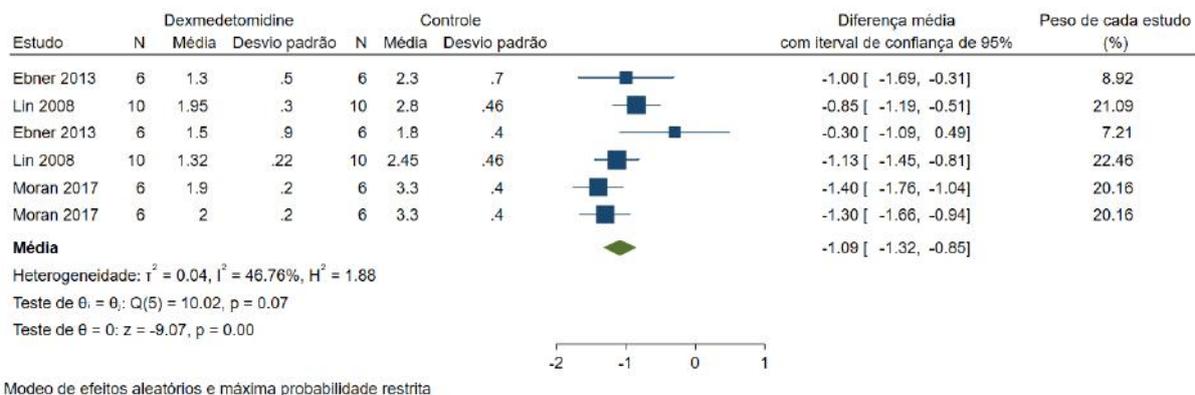
Os estudos selecionados nessa meta-análise, avaliaram a FC em batimentos por minuto pelo eletrocardiograma (Figura 2). Como verificado no gráfico, a variabilidade do desvio padrão da FC entre os estudos é alta, os estudos são heterogêneos (96,06%) e as médias entre os estudos são diferentes ( $p < 0,00$ ). Ainda, em todos estudos a FC diminuiu de 12% a 62%, no geral em 41 (35-46) BPM (batimentos por minuto), entre cães tratados com dexmedetomidina ou não ( $p < 0,00$ ). O efeito dos alfa-2 agonistas sobre o coração reflete diretamente no débito cardíaco (Valverde et al. 2019). O DC foi avaliado por diferentes métodos entre os estudos, no entanto, na mesma grandeza (Figura 3). Apesar da diferença, o desvio padrão entre estudos apresentou baixa variabilidade e houve heterogeneidade próxima a moderada 46,76% entre as médias ( $p = 0,07$ ). Os estudos apresentaram DC menor no grupo tratado com dexmedetomidina em média 1,01 (0,85-1,32) L/min. ( $p < 0,00$ ). Também foi avaliado o IC, porque o DC sofre alteração pelo tamanho do paciente e a comparação entre estudos fica comprometida. Na meta-análise do IC, a variação do desvio padrão e heterogeneidade entre os estudos foram baixas ( $p = 0,24$ ) (Figura 4). Contudo, entre os grupos, o IC diminuiu de 22,6% a 48,9% em média 1,53 (1-2,05) L/min./m<sup>2</sup> no grupo com dexmedetomidina ( $p < 0,00$ ).

**Figura 2** - Meta-análise das diferenças entre as médias da frequência cardíaca em batimentos por minuto (BPM) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



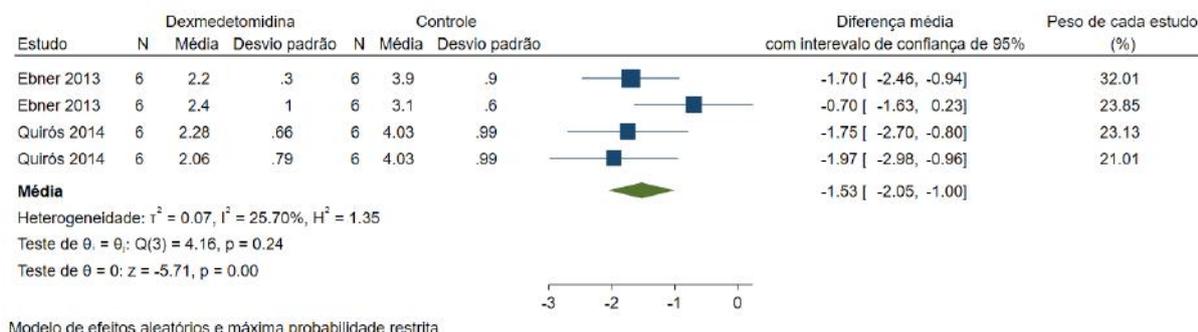
Fonte: Autores.

**Figura 3** – Meta-análise das diferenças entre as médias do débito cardíaco em litros por minuto (L/min.) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



Fonte: Autores.

**Figura 4** – Meta-análise das diferenças entre as médias do índice cardíaco em litros por minuto por metro quadrado (L/min./m<sup>2</sup>) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.

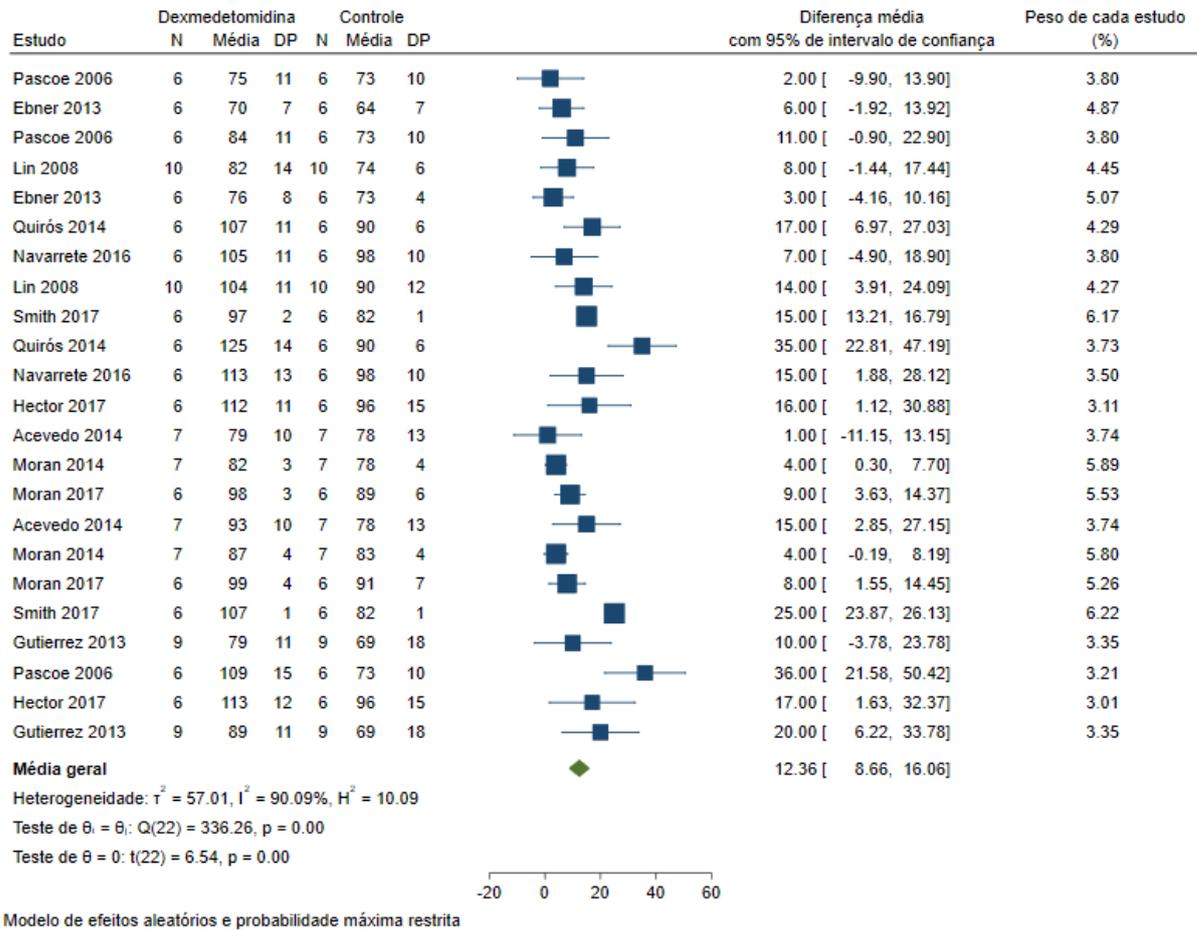


Fonte: Autores.

Apesar da heterogeneidade entre as médias da FC de cada estudo, todos os cães tratados com dexmedetomidina diminuíram a FC, mesmo na taxa de 0,1  $\mu\text{g/kg/h}$ , isso é explicado por dois motivos. A dexmedetomidina atua em receptores no sistema nervoso central e autônomo simpático, que diminui a liberação de noradrenalina e diminui a FC, por um efeito simpatolítico (Sabbe et al., 1994; Xu et al., 1998). Segundo, pela atividade reflexa a ação vasoconstritora mediada pela dexmedetomidina, que se liga em receptores nos músculos vasculares e os contrai, o que aumenta a pressão arterial e diminui a FC (Murrel et al. 2005). Esse efeito da dexmedetomidina foi descrito experimentalmente, onde apesar do aumento na RVS, não foi observado decréscimo da FC em cães submetidos a vagotomia (Kamibayashi et al., 1995). Como observado, o ônus deste efeito na FC é a diminuição do débito cardíaco, que em cães sob infusão contínua (0,5-2  $\mu\text{g/kg/h}$ ) diminuiu em média 1,01 (0,85-1,32) L/min., o que consequentemente diminui o índice cardíaco e a entrega de oxigênio nos tecidos (Lin et al., 2008; Pascoe, 2015). A diminuição da oferta de oxigênio nos tecidos causada pela dexmedetomidina é compensada em cães saudáveis, contudo, não se sabe o impacto que esse déficit do débito cardíaco causa em pacientes enfermos. Ademais, o aumento da resistência vascular, pressão arterial que cursa com bradicardia, é suprimido em cães com administração conjunta de antagonista alfa-2 periférico ou fármacos vasodilatadores, o que reforça a etiologia reflexa da bradicardia (Bloor et al., 1992; Honkavaara et al., 2011).

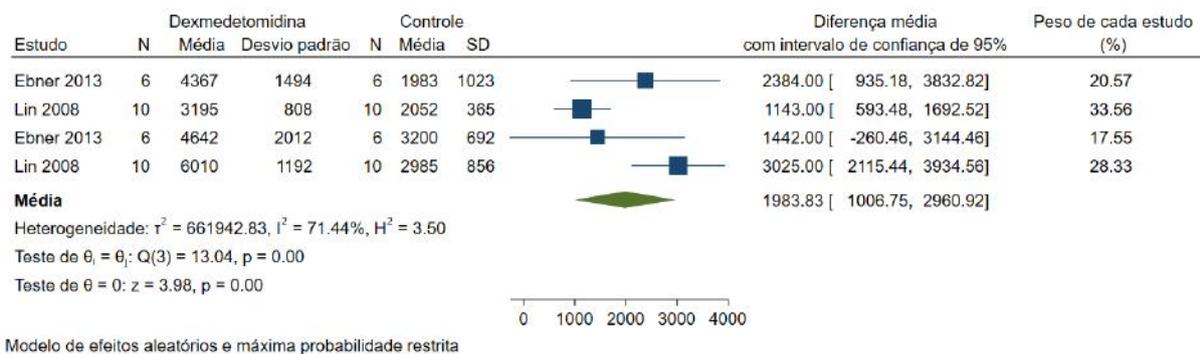
A PAM foi mensurada de maneira invasiva em todos os estudos (figura – 5). Entre os estudos, a PAM apresentou variação no desvio padrão com alta heterogeneidade (90.09%) ( $p < 0,00$ ). Houve também aumento significativo, em média 12 (9-16) mmHg, nos cães tratados com dexmedetomidina ( $p < 0,00$ ). O aumento na pressão arterial observado após a administração de fármacos alfa-2 agonistas, está diretamente relacionado com o aumento da RVS (Valverde et al. 2019). A RVS foi avaliada por diferentes métodos entre os estudos, contudo, na mesma grandeza (dinas/seg./cm<sup>-5</sup>) (Figura 6). Na meta-análise da RVS, os valores do desvio padrão dos estudos variaram com uma diferença moderada (71.44%) entre as médias de cada estudo ( $p < 0,00$ ). A RVS foi maior, em média 1984 (1007-2961) dinas/seg./cm<sup>-5</sup>, no grupo tratamento ( $p < 0,00$ ).

**Figura 5** – Meta-análise das diferenças entre as médias da pressão arterial média em milímetros de mercúrio (mmHg) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



Fonte: Autores.

**Figura 6** – Meta-análise das diferenças entre as médias da resistência vascular sistêmica em dinas por segundo por nanômetros (dinas/seg./cm<sup>-5</sup>) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



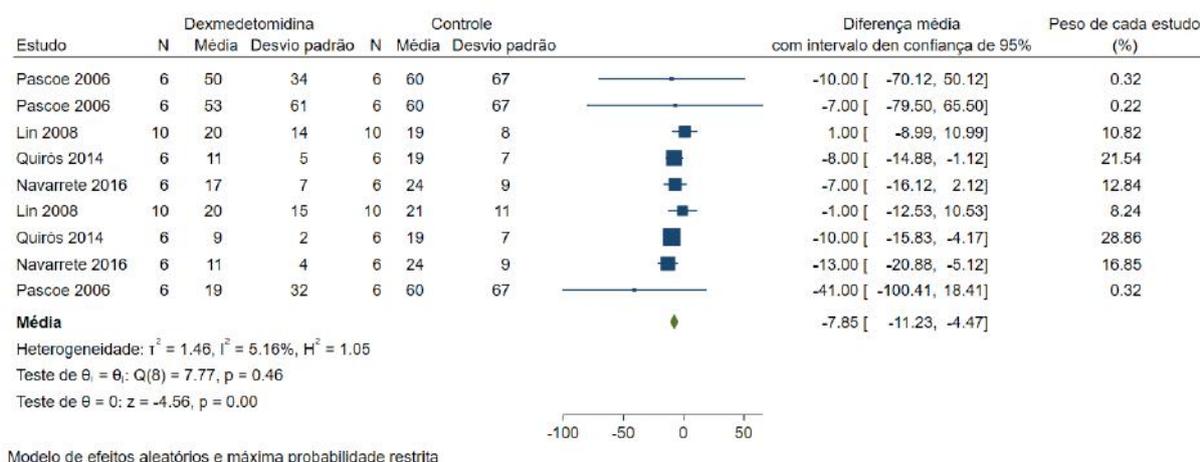
Fonte: Autores.

Apesar da variação significativa entre os estudos, todos os grupos tratados com dexmedetomidina apresentaram

aumento na PAM, esse aumento é desencadeado pela vasoconstrição periférica que consequentemente aumenta a volemia central. O aumento da resistência vascular sistêmica, da pressão venosa central e alteração no fluxo sanguíneo em diferentes órgãos, sustenta essa hipótese (Lawrence et al., 1996; Pascoe, 2014). Ademais, de acordo com a distribuição crescente dos estudos, pode-se observar um incremento adicional da pressão arterial média de acordo com o aumento da dose de *bolus* inicial e taxa de infusão. Em tese, os alfa-2 agonistas têm um efeito bifásico sobre a pressão arterial, com hipertensão inicial transitória, seguida de hipotensão (Murrel et al., 2005). Na anestesiologia humana a dexmedetomidina é utilizada para controlar a pressão arterial e o sangramento do campo operatório, por ter a capacidade de diminuir a pressão (Richa et al., 2007; Snidvongs et al., 2015). Contudo, como exposto em cães submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina, houve aumento da pressão arterial, sem ser relatado evento de hipotensão, mesmo com baixas ou altas doses em *bolus* intravenoso (Bloor et al. 1992; Akashi et al. 2020). Entretanto, como já discutido anteriormente, a manutenção da pressão arterial dentro ou acima de valores fisiológicos, não garante a oferta de sangue e oxigênio aos tecidos, já que o aumento da pressão arterial, diminui de maneira reflexa a frequência cardíaca e compromete índice cardíaco. Portanto, como a dexmedetomidina em altas doses apresenta efeitos cardiovasculares significativos, para reduzir esses efeitos e manter os efeitos sedativos e analgésicos, deve-se reduzir as doses e associar outros fármacos anestésicos e analgésicos.

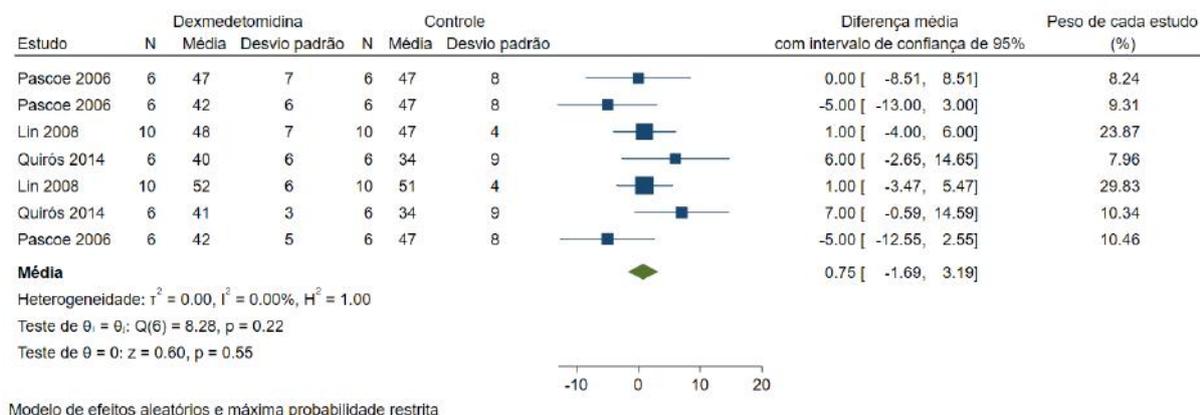
A FR apresentou baixa heterogeneidade entre os estudos (5,16%), sem diferença significativa ( $p = 0,46$ ) (Figura 7). Porém houve diferença entre os estudos, onde a FR nos cães tratados com dexmedetomidina diminuiu 8 (4-11) RPM em relação ao controle ( $p < 0,00$ ). Apesar disso, a PaCO<sub>2</sub> avaliada pela coleta de sangue arterial, não apresentou diferença entre os estudos ( $p = 0,22$ ), houve homogeneidade ( $H^2 = 1$ ) entre médias e desvio padrão, sem diferença entre os cães tratados com dexmedetomidina ou não ( $p = 0,55$ ) (figura – 8). Na mesma maneira, a PaO<sub>2</sub> no sangue arterial foi mensurada e apresentou homogeneidade entre os estudos, não havendo diferença entre eles, ou entre o grupo tratado com dexmedetomidina e controle ( $p = 0,78$  e  $p = 0,07$ ) (Figura 9).

**Figura 7** – Meta-análise das diferenças entre as médias da frequência respiratória em respirações por minuto (RPM) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



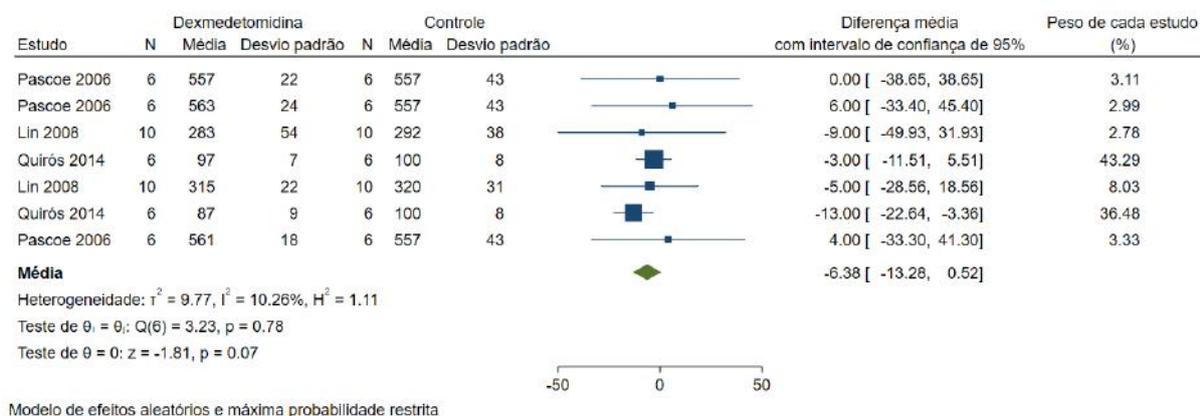
Fonte: Autores.

**Figura 8** – Meta-análise das diferenças entre as médias da pressão arterial de gás carbônico em milímetros de mercúrio (mmHg) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



Fonte: Autores.

**Figura 9** – Meta-análise das diferenças entre as médias da pressão arterial de oxigênio em milímetros de mercúrio (mmHg) de cães anestesiados submetidos a infusão contínua de dexmedetomidina comparados a um grupo controle ou momento antes da infusão sob intervalo de confiança de 95%.



Fonte: Autores.

A dexmedetomidina tem pouca ação sobre a função respiratória, como verificado pelas PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>, que não diferiram entre cães sob as mesmas condições, tratados com dexmedetomidina ou não. Estes achados vão ao encontro dos estudos que avaliaram a interferência da função respiratória em cães medicados com dexmedetomidina (Proctor et al., 1991; Congdon et al., 2013). Todavia, os fármacos alfa-2 agonistas potencializam a ação de outros medicamentos, por sinergismo farmacodinâmico, pela competição de ligação nas proteínas séricas e por alterações farmacocinéticas relacionada com as alterações cardiovasculares (Hall et al., 1994; Hall et al., 1997; Baratta et al., 2010; Tafur, 2017). Na meta-análise realizada, a FR diminuiu em média 8 (4-11) RPM em cães sob infusão contínua de dexmedetomidina e submetidos a anestesia geral. Esses achados corroboram estudos que evidenciaram a capacidade da dexmedetomidina em potencializar os efeitos de outros fármacos sobre a respiração sem alterar a hematose (Salmenperä et al., 1994; Kuusela et al., 2003; Lin et al., 2008; Herbert et al. 2012). Ademais, em um recente estudo os autores demonstraram a capacidade da dexmedetomidina em melhorar a troca

pulmonar de oxigênio de cães anestesiados e ventilados mecanicamente, esse efeito teve relação com a diminuição do shunt intrapulmonar e resistência das vias aéreas (Di Bella et al. 2020).

#### 4. Considerações Finais

A infusão contínua de dexmedetomidina em cães apresenta efeito adjuvante anestésico que diminui o requerimento de anestésicos gerais inalatórios e intravenosos, proporcionalmente as taxas de infusão e associações. A administração de dexmedetomidina por infusão contínua aumenta a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial média em todos os estudos avaliados, porém diminuiu a frequência cardíaca, débito e índice cardíaco de maneira reflexa. Sobre a respiração, apesar de potencializar os efeitos de outros fármacos, a dexmedetomidina por infusão contínua não altera significativamente os valores de oxigênio e gás carbônico no sangue arterial de cães sob anestesia geral e respiração espontânea.

Por fim, como observado na presente revisão, a dexmedetomidina por infusão contínua tem um efeito sobre os sistemas cardiovascular dose dependente. Pesquisas futuras poderão esclarecer a partir de que dose a dexmedetomidina passa a alterar significativamente os valores dos parâmetros cardiovasculares e se abaixo dessas doses já são observados efeitos sedativos, analgésicos e relaxante muscular. Uma vez que a dexmedetomidina em altas doses altera significativamente os parâmetros hemodinâmicos, esse medicamento é contraindicado em animais com cardiomiopatia, apesar disso, se baixas doses já alcançarem efeitos clínicos sem efeitos adversos significativos, a dexmedetomidina poderia ser utilizada nesses pacientes também. Outra questão que pode ser estudada futuramente é se a vasoconstrição e diminuição do índice cardíaco oferecem algum grau de lesão celular nos diferentes órgãos.

#### Referências

- Acevedo-Arcique, C. M., Ibancovich, J. A., Chavez, J. R. et al. (2014). Lidocaine, dexmedetomidine and their combination reduce isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. *PLoS One*, 9(9), e106620.
- Afonso, J. & Reis, F. (2012). Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 62(1), 118-133.
- Ahmad, R. A., Amarpal, A., Kinjavdekar, P. et al. (2013) Potential use of dexmedetomidine for different levels of sedation, analgesia and anaesthesia in dogs. *Veterinarni Medicina*, 58(2), 87-95.
- Akashi, N., Murahata, Y., Kishida, H. et al. (2020). Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanyl and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 47(4), 490-498.
- Bae, H. B. (2017) Dexmedetomidine: an attractive adjunct to anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 70(4), 375-376.
- Baratta, M. T., Zaya, M. T., White, J. A. et al. (2010). Canine CYP2B11 metabolizes and is inhibited by anesthetic agents often co-administered in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(1), 50-55.
- Bloor, B. C., Frankland, M., Alper, G. et al. (1992). Haemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 263(2), 690-697.
- Bousquet, P., Hudson, A., García-Sevilla, J. A. et al. (2020). Imidazoline receptor system: the past, the present, and the future. *Pharmacological Reviews*, 72(1), 50-79.
- Calzada, C. B. & Artinano, A. A. (2001). Alpha-Adrenoceptor subtypes. *Pharmacological Research*, 44(4), 195-208.
- Congdon, J. M., Marquez, M., Niyom, S. et al. (2013). Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(5), 464-471.
- Di Bella, C., Skouropoulou D., Stabile, M. et al. (2020). Respiratory and hemodynamic effects of 2 protocols of low-dose infusion of dexmedetomidine in dogs under isoflurane anesthesia. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 84(2), 96-107.
- Drees, R., Johnson, R. A., Stepien, R. L. et al. (2015). Quantitative planar and volumetric cardiac measurements using 64 MDCT and 3T MRI vs. standard 2D and M-mode echocardiography: does anesthetic protocol matter? *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 5(6), 638-657.
- Eason, M. G., Kurose, H., Holt, B. D. et al. (1992). Simultaneous coupling of alpha 2-adrenergic receptors to two G-proteins with opposing effects. Subtype-selective coupling of alpha 2C10, alpha 2C4, and alpha 2C2 adrenergic receptors to Gi and Gs. *Journal of Biological Chemistry*, 267(22), 15795-15801.
- Ebner, L. S., Lerche, P., Bednarski, R. M. et al. (2013). Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 74(7), 963-970.

- Farag, E., Argalious, M., Abd-Elseyed, A. et al. (2012). The use of dexmedetomidine in anesthesia and intensive care: a review. *Current Pharmaceutical Design*, 18(38), 6257-6265.
- Farsanga, C. & Kapocsia, J. (1999). Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Research Bulletin*, 49(5), 317-331.
- Flacke, W. E., Flacke, J. W., Bloor, B. C. et al. (1993). Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary haemodynamics in the anesthetized dog. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 7(1), 41-49.
- Giovannitti, J. A. Jr., Thoms, S. M., Crawford, J. J. (2015). Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia Progress*, 62(1), 31-39.
- Granhölm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C. et al. (2006). Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(4), 214-223.
- Grape, S., Kirkham, K. R., Frauenknecht, J. et al. (2019) Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 74(6), 793-800.
- Gutierrez-Blanco E., Victoria-Mora, J. M., Ibanovichi-Camarillo, J. Á. et al. (2013). Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anesthesia Analgesia*, 40(6), 599-609.
- Gyires, K., Zádori, Z. S., Török, T. et al. (2009). Alpha2-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions. *Neurochemistry International*, 55(7), 447-453.
- Hall, L. W., Lagerweij, E., Nolan, A. M. et al. (1994). The effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 55(1), 116-120.
- Hall, L. W., Lagerweij, E., Nolan, A. M. et al. (1997). Disposition of propofol after medetomidine premedication in beagle dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 24(1), p.23-29.
- Hector, R. C., Rezende, M. L., Khursheed, R. M. et al. (2017). Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine or MK467 on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(4), 755-765.
- Hendrickx, J. F. A., Eger, E. I., Sonner, J. M. et al. (2008). Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesthesia & Analgesia*, 107(2), 494-506.
- Herbert, G. L., Bowl, K. L., Ford-Fennah, V. et al. (2012). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(2), 124-133.
- Honkavaara, J. M., Restitutti, F., Raekallio, M. R. et al. (2011). The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha2-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(4), 332-337.
- Jin, C., Cheng, Y., Sun, Y. et al. (2019). The effects of continuous intravenous infusion of dexmedetomidine and remifentanyl on postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 12(1), 1165-1178.
- Kamibayashi, T. & Maze, M. (2000). Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 93(5), 1345-1349, 2000.
- Kamibayashi, T., Hayashi, Y., Mammoto, T. et al. (1995). Role of the vagus nerve in the antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halothane/epinephrine dysrhythmias in dogs. *Anesthesiology*, 83(5), 992-999.
- Kamibayashi, T., Mammoto, T., Hayashi Y. et al. (1995). Further characterization of the receptor mechanism involved in the antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halothane/epinephrine dysrhythmias in dogs. *Anesthesiology*, 83(5), 1082-1089.
- Kellihan, H. B., Stepien, R L., Hassen, K. M. et al. (2015). Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 282-292.
- Khan, Z. P., Ferguson, C. N., Jones, R. M. (1999). Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 54(2), 146-165.
- Kuusela, E., Raekallio, M., Anttila M. et al. (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(1), 15-20.
- Kuusela, E., Vainio, O., Short, C. E. et al. (2003). A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(3), 199-204.
- Lagerweija, E., Hall, L. W., Nolan, A. M. (1993). Effects of medetomidine premedication on propofol infusion anaesthesia in dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 20(1), 78-81.
- Lawrence, C. J., Prinzen, F. W., Lange, S. (1996). The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesthesia & Analgesia*, 82(3), 544-550.
- Lervik, A., Haga, H. A., Ranheim, B. et al. (2012). The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(4), 414-425.

- Lervik, A., Raszplewicz, J., Ranheim B. et al. (2018). Dexmedetomidine or fentanyl? Cardiovascular stability and analgesia during propofol–ketamine total intravenous anaesthesia in experimental pigs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(3), 295-308.
- Li, A., Yuen, V. M. Y., Goulay-Dufay, S. et al. (2016). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(12), 1917-1927.
- Lin, G., Robben, J. H., Murrell, J. C. et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol and isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(2), 141-153.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M. et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMAP) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4(1), 1-9.
- Moran-Muñoz, R., Ibancovich, J. A., Gutierrez-Blanco, E. et al. (2014). Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(6), 847-853.
- Moran-Muñoz, R., Valverde, A., Ibancovich, J. A. et al. (2017). Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. *Canadian Veterinary Journal*, 58(7), 729-734.
- Murrell, J. & Hellerbrekers, J. L. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(3), 117-127.
- Navarrete, R., Quirós-Carmona, S., Granados, M. D. M. et al. (2016). Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(4), 397-404.
- Pascoe, P. J. (2015). The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(4), 360-368.
- Pascoe, P. J., Raekallio, M., Kuusela, E. et al. (2006). Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(2), 97-103.
- Pereira, M. G. & Galvão T. F. (2014) Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 23(4), 775-778.
- Proctor, L. T., Schmeling, W. T., Roerig, D. et al. (1991). Oral dexmedetomidine attenuates hemodynamic responses during emergence from general anesthesia in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 74(1), 108-14.
- Pypendop, B. H., Bartera, L. S., Stanley, S. D. et al. (2011). Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(6), 555-567.
- Quirós-Carmona, S., Navarrete-Calvo, R., Granados, M. M. et al. (2014). Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Research in Veterinary Science*, 97(1), 132-139.
- Richa, F. & Yazigi, A. (2007). Effect of dexmedetomidine on blood pressure and bleeding in maxillo-facial surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 24(11), 985-856.
- Rodrigues, C. & Ziegelmann, P. (2010). Metanálise: um guia prático. *Clinical & Biomedical Research*, 30(4), 435-446.
- Sabbe, M. B., Penning, J. P., Ozaki, G. T. et al. (1994). Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs: antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology*, 80(5), 1057-1072.
- Salmenperä, M. T., Szlam, F., Hug, C. C. J. R. (1994). Anesthetic and hemodynamic interactions of dexmedetomidine and fentanyl in dogs. *Anesthesiology*, 80(4), 837-846.
- Santos, E. & Cunha, M. (2013). Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma metaanálise: Estratégias metodológicas. *Millenium*, 44(18), 85-98.
- Smith, C. K., Seddighi, R., Cox, S. K. et al. (2017). Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 44(6), 1287-1295.
- Snidvongs, K., Tingthanathikul, W., Aejumjaturapat, S. et al. (2015). Dexmedetomidine improves the quality of the operative field for functional endoscopic sinus surgery: systematic review. *Journal of Laryngology and Otology*, 129(3), 8-13.
- Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-6.
- Tafur, B. L. A. (2017). The hidden world of drug interactions in anesthesia. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 45(3), 216-223.
- Taylor, C. W. (1990). The role of G proteins in transmembrane signalling. *Biochemical Journal*, 272(1), 1-13.
- Uilenreef, J. J., Murrell, J. C., McKusick, B. C. et al. (2008). Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(1), 1-12.
- Valverde, A. & Skelding, A. M. (2019). Alternatives to Opioid Analgesia in Small Animal Anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(6), 1013-1027.
- Voigt, A. M., Bergfeld, C., Beyerbach, M. et al. (2013). Effects of isoflurane with and without dexmedetomidine or remifentanyl on heart rate variability before and after nociceptive stimulation at different multiples of minimum alveolar concentration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 74(5), 665-671.

Wang, H., Hung, C., Lee, W. et al. (2016). Effects of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(1), 8-15.

Xu, H., Aibiki, M., Seki, K. et al. (1998). Effects of Dexmedetomidine, an alpha 2-adreno-receptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 71(1), 48-54.