

EFEITOS ADVERSOS DOS AGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS EM OVINOS: REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 18/10/2024

Aceito em: 12/11/2024

DOI: 10.25110/arqvet.v27i2.2024-11651



Rafael Rostirolla Debiage¹

Daniele Cristina Alves²

Fabiola Bono Fukushima³

Erica Cristina Bueno do Prado Guirro⁴

RESUMO: Apesar dos α -2 agonistas serem utilizados para sedação e analgesia de ruminantes, particularmente em ovinos, alguns efeitos adversos graves podem limitar o uso destes fármacos na espécie. Considerando as particularidades da espécie e a necessidade de analgesia e sedação tanto para procedimentos veterinários como para experimentos em biomedicina, faz-se necessário compreender os diferentes efeitos adversos que esta classe pode gerar em ovinos. Desta forma, o presente estudo objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos adversos dos α -2 agonistas em ovinos, bem como estratégias que podem ser adotadas para uma sedação mais segura. Os principais α -2 agonistas utilizados em ovinos nos estudos científicos foram xilazina, romifidina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina. Foram abordadas alterações cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, geniturinárias e hematológicas, e seus mecanismos adjacentes foram discutidos. Os principais efeitos adversos desta classe de fármacos em ovinos incluem: 1) Bradicardia com hipertensão transitória (um a cinco minutos), seguida de hipotensão; 2) Redução das trocas gasosas pulmonares; 3) Hipomotilidade de pré-estômagos e acúmulo excessivo de gás no rúmen; 4) Redução do fluxo uterino e contração uterina nos períodos estrogênicos, além de diurese de baixa densidade; 5) Redução da contagem de plaquetas e redução transitória do hematócrito. Conclui-se que os efeitos hemodinâmicos e respiratórios específicos dos agonistas alfa-2 adrenérgicos em ovinos devem ser cuidadosamente considerados para garantir uma sedação segura. O uso de antagonistas alfa-2 adrenérgicos periféricos atenua os efeitos adversos associados, enquanto a coadministração de opioides pode reduzir a dose sedativa necessária, minimizando assim os potenciais efeitos adversos.

PALAVRA-CHAVE: Analgesia; Detomidina; Ruminantes; Sedação; Xilazina.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Federal do Paraná, Palotina, Paraná, Brasil.

E-mail: rrdebiage@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8892-9348>

² Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Federal do Paraná, Palotina, Paraná, Brasil.

E-mail: daniele.alves@ufpr.br ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0251-393X>

³ Departamento de Clínicas Veterinárias – Universidade Federal do Paraná, Palotina, Paraná, Brasil.

E-mail: fa.bono@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9843-8374>

⁴ Departamento de Clínicas Veterinárias – Universidade Federal do Paraná, Palotina, Paraná, Brasil.

E-mail: prof.ERICA.GUIRRO@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3030-0042>

SIDE EFFECTS OF α -2 ADRENERGIC AGONISTS IN SHEEP: A REVIEW

ABSTRACT: Although the frequent use of α -2 agonists for sedation and analgesia in ruminants, particularly in sheep some serious side effects may limit the use of these drugs in this species. Considering the particularities of the species and the need for analgesia and sedation for both veterinary procedures and biomedical experiments, it is necessary to understand the different side effects of α -2 agonists in sheep. Thus, this study aimed to review the side effects of α -2 agonists in sheep, as well as strategies that can be adopted for safer sedation. The main α -2 agonists used in sheep in scientific studies were xylazine, romifidine, detomidine, medetomidine and dexmedetomidine. Cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, genitourinary and hematologic alterations were addressed, and their underlying mechanisms were discussed. The main adverse effects of this class of drugs in sheep include: 1) Bradycardia with transient hypertension (one to five minutes), followed by hypotension; 2) Impaired pulmonary gas exchange; 3) Hypomotility of forestomachs and excessive gas accumulation in the rumen; 4) Reduction of uterine flow and uterine contraction in estrogenic periods, in addition to low-density diuresis; 5) Reduction of platelet count and transient reduction of packed cell volume. In conclusion, the specific hemodynamic and respiratory effects of alpha-2 agonists in sheep must be carefully considered to ensure safe sedation. The use of peripheral alpha-2 adrenergic antagonists effectively mitigates associated side effects, while co-administration of opioids can reduce the required sedative dose, thereby further minimizing potential adverse effects.

KEYWORDS: Analgesia; Detomidine; Ruminant; Sedation; Xylazine.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS α -2 EN OVEJAS: UNA REVISIÓN

RESUMEN: A pesar del uso de agonistas α -2 para sedación y analgesia en rumiantes, particularmente en ovejas, algunos efectos adversos graves pueden limitar el uso de estos fármacos en la especie. Considerando las particularidades de la especie y la necesidad de analgesia y sedación tanto para procedimientos veterinarios como para experimentos en biomedicina, es necesario comprender los diferentes efectos adversos que esta clase puede generar en los ovinos. Así, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión de la literatura sobre los efectos adversos de los agonistas α -2 en ovejas, así como las estrategias que pueden adoptarse para una sedación más segura. Los principales agonistas α -2 utilizados en ovejas en estudios científicos fueron xilazina, romifidina, detomidina, medetomidina y dexmedetomidina. Se abordaron los efectos adversos cardiovasculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios y hematológicos y se discutieron sus mecanismos subyacentes. Los principales efectos adversos de esta clase de fármacos en ovejas incluyen: 1) bradicardia con hipertensión transitoria (de uno a cinco minutos), seguida de hipotensión; 2) Reducción del intercambio gaseoso pulmonar; 3) Hipomotilidad de los preestómagos y acumulación excesiva de gases en el rumen; 4) Reducción del flujo uterino y de la contracción uterina durante los períodos estrogénicos, además de la diuresis de baja densidad; 5) Reducción del recuento de plaquetas y reducción transitoria del hematocrito. En conclusión, se deben considerar cuidadosamente los efectos hemodinámicos y respiratorios específicos de los agonistas alfa-2 en ovejas para garantizar una sedación segura. El uso de antagonistas adrenérgicos

alfa-2 periféricos mitiga eficazmente los efectos secundarios asociados, mientras que la administración conjunta de opioides puede reducir la dosis sedante necesaria, minimizando así los posibles efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Analgesia; Detomidina; Rumiantes; Sedación; Xilazina.

1. INTRODUÇÃO

Os α -2 agonistas, desde sua síntese, se tornaram a principal classe farmacológica utilizada para contenção química de ruminantes, incluindo ovinos. Seu potente efeito sedativo (Borges *et al.*, 2016), o efeito analgésico satisfatório (Moolchand *et al.*, 2014; Murdoch *et al.*, 2015) e a disponibilidade de um antagonista farmacológico (Kästner *et al.*, 2006) são algumas características que tornaram essa classe farmacológica tão atrativa.

A xilazina foi o primeiro fármaco desta classe a ser produzido e vendido comercialmente com finalidade de sedação e analgesia na medicina veterinária, em meados da década de 60 (Clarke e Hall, 1969). Em vista de sua relativa baixa seletividade pelos receptores α -2, outras moléculas de maior especificidade e potência foram desenvolvidas, como a romifidina, a detomidina, a medetomidina (Scheinin *et al.*, 1989) e a dexmedetomidina, essa última sendo o fármaco comercialmente disponível com a maior potência e seletividade para receptores α -2 (Virtanen *et al.*, 1988).

A contenção farmacológica de ovinos pode ser necessária para realização de uma variedade de procedimentos diagnósticos e cirúrgicos, facilitando a realização do procedimento e aumentando a segurança para o animal e para a equipe de trabalho (Galatos, 2011). Na escolha do protocolo anestésico, é fundamental considerar que, além de doses específicas para a espécie, animais de rebanho, quando manipulados ou isolados, podem não exibir sinais claros de dor ou doença. Além disso, em casos de enfermidades concomitantes, a necessidade de sedativos pode ser menor, e o uso de doses habituais pode resultar em sedação excessiva (Clarke *et al.*, 2011).

Os ovinos são conhecidamente sensíveis aos efeitos dos α -2 agonistas, e alguns efeitos adversos graves podem limitar o seu uso nessa espécie (Kästner *et al.*, 2006; Read, 2003), já que a utilização de antagonistas farmacológicos não é eficiente na completa reversão dos seus efeitos adversos (Bacon *et al.*, 1998; Talke *et al.*, 2000).

Assim, as particularidades da espécie, bem como a importância da sedação segura e eficaz de ovinos na rotina médica veterinária e em experimentos biomédicos (Uemura *et al.*, 2012; Olutoye *et al.*, 2015), justificam a realização de estudos com α -2 agonistas na espécie. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica

sobre os efeitos adversos dos α -2 agonistas em ovinos, bem como a de explorar estratégias que poderão ser adotadas para promover uma sedação mais segura.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Agonistas α -2 adrenérgicos e seu mecanismo de ação

Os α -2 agonistas consistem em uma classe de fármacos capaz de causar sedação de intensidade variável, relaxamento muscular e analgesia de curta duração (Moolchand *et al.*, 2014; Rankin, 2017). Seus principais representantes de uso veterinário incluem: xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina (Scheinin *et al.*, 1989).

O mecanismo de ação dos α -2 agonistas se dá pela ligação a receptores α -2 pré-sinápticos do córtex cerebral e tronco encefálico (subunidades α -2A e α -2C), inibindo a liberação de adrenalina e noradrenalina na fenda sináptica, causando sedação e analgesia supra-espinhal (Link *et al.*, 1996). Também se ligam a receptores α -2 (subunidade α -2B) na medula espinhal, causando analgesia espinhal (Rankin *et al.*, 2017) e inibem a liberação de glutamato, prevenindo a sensibilização central em processos dolorosos (Chiu *et al.*, 2011).

Entretanto, a ligação do fármaco a receptores α -2 periféricos (subunidade α -2B) resulta em vasoconstrição e aumento da resistência vascular, efeito similar ao observado em receptores α -1 (Link *et al.*, 1996). Devido à similaridade estrutural entre receptores α -2 e α -1 (Hein, 2001), os fármacos podem se ligar a receptores α -1 adrenérgicos em diferentes graus, gerando efeitos indesejáveis, a depender de sua seletividade (relação α -2: α -1): xilazina (160:1), detomidina (260:1), romifidina (340:1), medetomidina e dexmedetomidina (1620:1) (Scheinin *et al.*, 1989). A medetomidina é a mistura racêmica de levomedetomidina e dexmedetomidina, a última sendo a responsável pelo efeito sedativo (Kuusela *et al.*, 2001). Assim, embora tenham seletividades idênticas, a dexmedetomidina possui o dobro da potência da medetomidina (Kästner *et al.*, 2001).

Em ovinos, as doses destes fármacos utilizadas pelos autores variam de 0,05 a 0,3 mg/kg para a xilazina (Brikas *et al.*, 1996; Debiage *et al.*, 2023; Grant; Upton, 2001), 0,02 a 0,04 mg/kg para a detomidina (Moolchand *et al.*, 2014; Moura *et al.*, 2018), 0,005 a 0,010 mg/kg para medetomidina (Celly *et al.*, 1997; Kästner *et al.*, 2001) e 0,002 a 0,005 mg/kg para a dexmedetomidina (Adam *et al.*, 2018; Borges *et al.*, 2016; Kästner *et al.*, 2005).

2.2 Efeitos adversos decorrentes do uso de α -2 agonistas em ovinos

2.2.1 Alterações cardiovasculares

Os principais efeitos cardiovasculares dos α -2 agonistas nas diferentes espécies incluem bradicardia, hipertensão e redução do débito cardíaco (Santangelo *et al.*, 2019; Tapio *et al.*, 2019; Zatroch *et al.*, 2019). A ligação dos fármacos à subunidade B do receptor α -2 e ao receptor α -1 causa vasoconstrição e conseqüente aumento da pressão arterial (PA), com redução compensatória da frequência cardíaca (FC), o que pode levar à redução significativa do débito cardíaco (DC) (Kutter *et al.*, 2006), além de redução do fluxo sanguíneo cerebral, renal, cardíaco, intestinal, músculo-esquelético e na pele (Talke *et al.*, 2000). Em ovinos sedados com xilazina, medetomidina e dexmedetomidina, nota-se que este efeito é transitório e fugaz, com hipertensão e bradicardia perdurando por 1 a 5 minutos (Celly *et al.*, 1997; Kästner *et al.*, 2005; Kutter *et al.*, 2006).

Embora alguns autores relatem redução do DC durante o período de hipertensão transitória e bradicardia da dexmedetomidina (Kästner *et al.*, 2005; Kutter *et al.*, 2006), outros não observaram redução significativa com a mesma (Adam *et al.*, 2018a) ou com a detomidina (Moura *et al.*, 2017), demonstrando um efeito variável deste parâmetro em ovelhas.

Após a hipertensão inicial, segue-se um período de redução da PA mediada por receptores α -2 centrais (subunidades α -2A e α -2C), que causam redução no tônus simpático (Link *et al.*, 1996) com conseqüente redução da resistência vascular sistêmica (Kutter *et al.*, 2006; Adam *et al.*, 2018a). Estudos demonstram redução significativa da pressão arterial por diferentes α -2 agonistas em ovinos. Enquanto a xilazina apresenta este efeito mais precocemente, em 5 a 15 minutos após sua administração intravenosa, a romifidina, a detomidina, a medetomidina e a dexmedetomidina exibem-no mais tardiamente, a partir de 25 a 90 minutos após sua administração (Adam *et al.*, 2018^a; Celly *et al.*, 1997; Kutter *et al.*, 2006).

Apesar dos efeitos hemodinâmicos, estudos eletrocardiográficos não evidenciaram alterações significativas na condução elétrica do coração com 0,1 e 0,2 mg/kg de xilazina intramuscular (Freire *et al.*, 1981) ou 20 μ g/kg de detomidina intravenosa (Moura *et al.*, 2017), contrastando com o observado em pequenos animais, nos quais a ocorrência de bradiarritmias é comum (Carvalho *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2018).

2.2.2 Alterações respiratórias

Estudos mostram hipoxemia sistêmica ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) após o uso de diferentes α -2 agonistas (Bacon *et al.*, 1998; Celly *et al.*, 1997; Waterman *et al.*, 1987). Mesmo fármacos mais seletivos, como a dexmedetomidina, podem causar redução da pressão arterial de oxigênio (PaO_2), embora as alterações pulmonares possam ser mais sutis (Adam *et al.*, 2018a; Kästner *et al.*, 2001).

A fisiopatologia das alterações respiratórias decorrentes do uso de α -2 agonistas em ovinos é de caráter multifatorial. Inicialmente, a redução do tônus simpático no pulmão leva à constrição brônquica, com redução da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas (Adam *et al.*, 2018a). Assim, clinicamente, os animais apresentam dispneia transitória após a administração de diferentes α -2 agonistas (Celly *et al.*, 1997). Outro fator é o aumento da resistência vascular pulmonar que, combinada à intensa congestão vascular do órgão, gera extravasamento de líquido, caracterizando edema pulmonar (Bacon *et al.*, 1998). Extravasamento de macromoléculas, eritrócitos e ruptura de pequenos capilares também são achados histopatológicos comuns em ovinos sedados com α -2 agonistas (Kästner *et al.*, 2007).

Nesse sentido, considerando o prejuízo na oxigenação, principalmente após administração de bolus intravenoso, a avaliação de gases sanguíneos e a disponibilidade de fonte de suplementação de oxigênio devem ser consideradas durante a sedação de ovinos (Kästner *et al.*, 2001; Waterman *et al.*, 1987). Importante ressaltar que a redução significativa da PaO_2 foi evidenciada mesmo com a utilização de dose baixa de xilazina (0,05 mg/kg IM) e na ausência de redução significativa de DC ou sinais de sedação (Grant e Upton *et al.*, 2001). Este fato demonstra que o efeito adverso respiratório ocorre mesmo na ausência de observação do efeito terapêutico, no caso, sedativo.

Em pacientes sob anestesia geral que receberam α -2 agonistas, o risco de disfunção respiratória pode ser ainda maior, pois sob anestesia geral há prejuízo na formação de *shunts* pulmonares vasoconstritores, os quais desviam o sangue de alvéolos afuncionais para alvéolos funcionais. Assim, há maior risco de impacto na função respiratória em ovinos submetidos à anestesia geral, mesmo com o uso de moléculas mais seletivas, como a dexmedetomidina (Adam *et al.*, 2018a; Kutter *et al.*, 2006).

Entretanto, é evidente que os fármacos com menor seletividade causam maior prejuízo à função respiratória do que os fármacos mais seletivos (Debiage *et al.*, 2023; Rasis *et al.*, 2021).

2.2.3 Alterações gastrointestinais

A motilidade dos pré-estômagos dos ruminantes é controlada na medula oblonga, via atividade vagal (Osman e Al-Busadah, 2000; Toutain *et al.*, 1982). Em ovinos, os α -2 agonistas causam atonia de rúmen e retículo (Brikas *et al.*, 1986; Mohamed *et al.*, 1983) de forma semelhante aos bovinos (Ribeiro *et al.*, 2012) e camélídeos (Samimi *et al.*, 2020). Os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente elucidados, mas sabe-se que a administração de agonistas dos receptores α -1 adrenérgicos também é capaz de causar redução da atividade contrátil dos pré-estômagos (Osman; Al-Busadah, 2000). Essa atonia ou hipomotilidade dos pré-estômagos pode causar timpanismo, que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gás nos pré-estômagos e que pode ser exacerbado pelo decúbito (Brikas *et al.*, 1986; Debiage *et al.*, 2023).

Ao contrário do reportado em rúmen e retículo, um estudo demonstrou que há incremento da atividade contrátil do omaso em ovinos sedados com xilazina, o que sugere outro mecanismo de regulação deste órgão, diferente dos demais pré-estômagos (Brikas, 1989). Contudo, mais estudos são necessários para compreensão dos mecanismos de regulação da atividade contrátil dos pré-estômagos, bem como a implicação prática das alterações secundárias à administração de α -2 agonistas.

De modo semelhante ao efeito observado no omaso, a xilazina parece aumentar a motilidade intestinal de ovinos, com conseqüente aumento da frequência de defecação. Contudo, o mesmo não foi observado com o uso da detomidina e da medetomidina (Moolchand *et al.*, 2014).

Salivação é outro efeito adverso frequentemente observado em ovinos sedados com α -2 agonistas (Borges *et al.*, 2016; Mohammad *et al.*, 1993; Moolchand *et al.*, 2014), e está relacionado ao aumento da atividade secretória da glândula parótida via aumento de tônus vagal (Coats *et al.*, 1956).

2.2.4 Alterações geniturinárias

Os α -2 agonistas aumentam a frequência de micção em ovinos (Borges *et al.*, 2016; Carvalho *et al.*, 2016; Moolchand *et al.*, 2014), promovendo uma diurese de baixa densidade (Debiage *et al.*, 2023). Provavelmente este efeito é secundário à redução do tônus do nervo simpático renal (Milanez *et al.*, 2019) e redução da liberação de hormônio antidiurético (Villela *et al.*, 2005).

No sistema reprodutivo, a xilazina já foi relacionada com aumento da atividade contrátil uterina (Jansen *et al.*, 1984). O agonismo em receptores α -1 aumenta a atividade contrátil da musculatura lisa uterina, especialmente em períodos estrogênicos, como ocorre na proximidade do parto ou durante o estro (Prud'homme, 1986). Além disso, os α -2 agonistas também promovem redução do fluxo da artéria uterina (Eisenach *et al.*, 1989), sendo este efeito igualmente mediado pela ligação em receptores α -1 (Dreiling *et al.*, 2016). Portanto, o uso de fármacos mais seletivos para o receptor α -2 parece ser mais seguro para fêmeas gestantes. Dois estudos investigaram o uso de dexmedetomidina em infusão contínua em ovelhas gestantes e observaram redução máxima de 36% no fluxo da artéria uterina, mas sem alterações significativas na oxigenação cerebral fetal (Lépiz *et al.*, 2017; Uemura *et al.*, 2012). Vale ressaltar que nestes dois estudos, a pressão arterial média e a frequência cardíaca fetal permaneceram inalteradas.

2.2.5 Alterações hematológicas

Os α -2 agonistas causam redução significativa da contagem de células vermelhas em ovinos (Habib *et al.*, 2002). Sugere-se que esta redução seja decorrente do sequestro esplênico de hemácias, fenômeno já reportado em felinos (Auger *et al.*, 2019), equinos (Kullmann *et al.*, 2014) e cães (Sutil *et al.*, 2016).

A contagem de plaquetas também pode reduzir significativamente devido à agregação plaquetária (Debiage *et al.*, 2023; Papazoglou *et al.*, 1993; Raptopoulos *et al.*, 1995). As plaquetas possuem receptores α -2 adrenérgicos que, quando ativados, liberam micropartículas derivadas de plaquetas, as quais acredita-se que sejam moléculas envolvidas com a agregação plaquetária (Kawamoto; Fukuda, 2018). Contudo, a liberação dessas micropartículas pode ser inibida pela administração de ácido-acetilsalicílico que, devido ao seu efeito anticoagulante, é capaz de prevenir a redução da contagem de plaquetas em ovinos sedados com xilazina (Papazoglou *et al.*, 1993).

A hiperglicemia é outro achado frequentemente observado em ovinos (Lépiz *et al.*, 2017; Malhi *et al.*, 2015; Uemura *et al.*, 2012). O mecanismo envolve a ligação a receptores α -2 adrenérgicos nas ilhotas pancreáticas, inibindo a secreção de insulina pelo órgão (Skoglund *et al.*, 1986).

Como já discutido anteriormente, os α -2 agonistas promovem redução do fluxo sanguíneo em diferentes tecidos. Entretanto, ao contrário do esperado frente à hipoperfusão tecidual, há redução dos níveis séricos de lactato (Hérrandez *et al.*, 2016) e

consequente aumento do pH sanguíneo em ovinos sedados com α -2 agonistas (Borges *et al.*, 2016; Carvalho *et al.*, 2016). Isto ocorre pois, os α -2 agonistas reduzem o metabolismo celular e consumo de oxigênio pelos tecidos (Hérendez *et al.*, 2016), além de poder promover maior perfusão hepática, com aumento do *clearance* hepático de lactato (Talke *et al.*, 2000).

2.3 Estratégias para atenuar os efeitos adversos dos α -2 agonistas em ovinos

Considerando os efeitos adversos relacionados à administração de α -2 agonistas em ovinos, têm-se buscado alternativas para minimizar tais efeitos, com a finalidade de obter sedação satisfatória de forma mais segura.

Considerando que os picos de concentração plasmática parecem ser os principais responsáveis pelas alterações cardiorrespiratórias em ovinos, as infusões contínuas podem ser alternativas seguras. O uso de medetomidina em infusão contínua alvo controlada a concentrações plasmáticas de 0,8 a 3,2 ng/mL, durante 25 minutos e sem bolus inicial, não alterou significativamente os parâmetros de pressão arterial, resistência vascular sistêmica e oxigenação sanguínea (Talke *et al.*, 2000). Entretanto, a partir da concentração plasmática de 6,4 ng/mL, observou-se aumento significativo de pressão arterial e alterações de função respiratória.

De modo semelhante, a infusão contínua de dexmedetomidina (1 ou 2 μ g/kg/h), precedido ou não por um bolus inicial, causou sedação profunda em ovelhas prenhes, sem causar alteração significativa dos parâmetros respiratórios (PaO_2 e PaCO_2) (Lépiz *et al.*, 2017; Uema *et al.*, 2012). Tais resultados reforçam que a dexmedetomidina, devido a sua maior seletividade para o receptor α -2, é um fármaco que menos altera a função respiratória de ovinos (Adam *et al.*, 2018a).

Outra estratégia já muito utilizada em outras espécies domésticas é a associação de um opioide ao agonista α -2 adrenérgico, a fim de potencializar os efeitos sedativos e analgésicos com menores doses e, consequentemente, reduzidos efeitos adversos. A associação de opioides a α -2 agonistas foi avaliada em dois estudos, sem prejuízo cardiorrespiratório significativo.

Porém, enquanto a xilazina (0,1 mg/kg) teve seu efeito sedativo potencializado com a associação de tramadol, metadona ou morfina (Carvalho *et al.*, 2016), a dexmedetomidina (0,005 mg/kg) não apresentou diferenças significativas no grau de sedação obtido na associação com tramadol, metadona, morfina ou butorfanol (Borges *et*

al., 2016). A sedação mais leve com a xilazina no estudo de Carvalho *et al.* (2016) permitiu observar o impacto dos opioides no grau de sedação, enquanto a sedação profunda da dexmedetomidina do estudo de Borges *et al.* (2016), que levou os animais a decúbito, tornou o efeito sedativo dos opioides menos visível.

De forma ainda experimental, a associação do agonista α -2 com um antagonista α -2 adrenérgico periférico tem sido estudada na medicina veterinária. Por não atravessarem a barreira hematoencefálica, o vatinoxan (ou MK-467) e o L-659.066 reduzem os efeitos cardiorrespiratórios dos agonistas α -2, sem causar reversão da sedação. Ovinos sedados com medetomidina e vatinoxan demonstraram sedação mais intensa, com início precoce e frequência cardíaca semelhante a ovinos sedados com medetomidina isoladamente (Adam *et al.*, 2018b). Quanto aos efeitos sobre a função respiratória, ovinos que receberam dexmedetomidina e vatinoxan não apresentaram alterações na função respiratória (PaO_2 e PaCO_2), enquanto o débito cardíaco aumentou significativamente, diferentemente do grupo que recebeu apenas dexmedetomidina (Adam *et al.*, 2018a). O vatinoxan parece prevenir os efeitos adversos respiratórios graves até de agonistas alfa-2 menos seletivos como a xilazina (Adam *et al.*, 2022).

Já a combinação do L-659.066 com a dexmedetomidina reduziu significativamente a pressão arterial média, pressão venosa central e frequência cardíaca, porém sem alterar o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica (Raekallio *et al.*, 2000). Assim, embora a quantidade de estudos ainda seja limitada e exclusivamente experimental, os antagonistas α -2 adrenérgicos periféricos parecem ser uma estratégia promissora para aumentar a segurança na sedação por agonista α -2-adrenérgicos em ovinos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ovinos apresentam particularidades, especialmente hemodinâmicas e respiratórias, após o uso de alfa-2 agonistas. Tais particularidades devem ser levadas em consideração para garantir uma sedação segura. O uso de antagonistas alfa-2 adrenérgicos periféricos e a combinação de opioides para potencializar o efeito sedativo são estratégias que podem ser adotadas para reduzir a dose destes agentes e minimizar seus efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

ADAM, M.; HUUSKONEN, V.; RAEKALLIO, M.R.; CASONI, D.; MYKKÄNEN, A. K.; LAPPALAINEN, A. K.; KAJULA, M.; KALLIO-KUJALA, I. J.; VAINIO, O. M. Cardiopulmonary effects of vatinoxan in sevoflurane-anaesthetised sheep receiving dexmedetomidine. **The Veterinary Journal**, v. 238, p. 63-69, 2018a.

ADAM, M.; LINDÉN, J.; RAEKALLIO, M.; MELLER, A.; MANNERSTRÖM, B.; ABU-SHAHBA, A.; SEPPÄNEN-KAIJANSINKKO, R.; SALLA, K. Effects of vatinoxan on xylazine-induced pulmonary alterations in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. 1, p. 117-125, 2022.

ADAM, M.; RAEKALLIO, M. R.; KESKITALO, T.; HONKAVAARA, J. M.; SCHEININ, M.; KAJULA, M.; MÖLSA, S.; VAINIO, O. M. The impact of MK-467 on plasma drug concentrations, sedation and cardiopulmonary changes in sheep treated with intramuscular medetomidine and atipamezole for reversal. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 3, p. 447-456, 2018b.

AUGER, M.; FAZIO, C.; SWARTE, M.; BUSSIÈRES, G.; SCHAEFER, D.; SPRINGER, C.M. Administration of certain sedative drugs is associated with variation in sonographic and radiographic splenic size in healthy cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 60, n. 6, p. 717-728, 2019.

BACON, P.J.; JONES, J.G.; TAYLOR, P.; STEWART, S.; WILSON-NUNN, D.; KEER, M. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. **Research in Veterinary Science**, v. 65, n. 1, p. 71-75, 1998.

BORGES, L. P. B.; NISHIMURA, L. T.; CARVALHO, L. L.; CEREJO, S. A.; AUCKBURALLY, A.; MATTOS-JUNIOR, E. Behavioral and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine alone and in combination with butorphanol, methadone, morphine or tramadol in conscious sheep. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 5, p. 549-560, 2016.

BRIKAS, P.; TSLAMITAS, C.; WYBURN, R.S. On the effect of xylazine on forestomach motility in sheep. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 33, n. 3, p. 174-179, 1986

BRIKAS, P. Involvement of alpha-adrenoreceptors in the regulation of omasal cyclic myoelectrical activity in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 3, p. 261-266, 1989.

CARVALHO, E. R.; CHAMPION, T.; VILANI, R. G. D.; FREITAS, G. C.; AMBROSINI, F.; SILVA, G. A.; GONÇALVES, K. S.; FISCHBORN, J. C. J. Sedative and electrocardiographic effects of low dose dexmedetomidine in healthy cats. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, n. 2, p. 142-147, 2019.

CARVALHO, L. L.; NISHIMURA, L. T.; BORGES, L. P. B.; CEREJO, S. A.; VILLELA, I. O. J.; AUCKBURALLY, A.; MATTOS-JUNIOR, E. Sedative and cardiopulmonary effects of xylazine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in sheep. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 2, p.179-188, 2016.

CELLY, C. S.; McDONELL, W. N.; YOUNG, S. S.; BLACK, W. D. The comparative hypoxaemic effect of four α_2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 6, p. 464-471, 1997.

CHIU, K.-M.; LIN, T. Y.; LU, C.-W.; WANG, S.-J. Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by α_2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 1, p. 137-147, 2011.

CLARKE, K. W.; HALL, L. W. Xylazine – a new sedative for horses and cattle. **Veterinary Record**, v. 85, n. 19, p. 512-517, 1969.

CLARKE, K. W.; TRIM, C. M.; HALL, L.W. **Veterinary Anaesthesia**. 11. ed. Londres: Saunders, 2011, p. 346.

COATS, D. A.; DENTON, D. A.; GODING, J. R.; WRIGHT, R. D. Secretion by the parotid gland of the sheep. **Journal of Physiology**, v. 131, n. 3, p. 13-31, 1956.

DEBIAGE, R. R.; DAL MÁZ, F. E.; THOMAS, L. D.; WOLFRAN, L.; SILVA, M. M.; FUKUSHIMA, F. B. Dexmedetomidine and xylazine in sheep: A study of cardiopulmonary, hematological, and gastrointestinal effects. **Small Ruminant Research**, v. 218, n. 23, 106863, 2023.

DREILING, M.; BISCHOFF, S.; SHIFFNER, R.; RUPPRECHT, S.; KIEHNTOPF, M.; SCHUBERT, H.; WITTE, O. W.; NATHANIELSZ, P. W.; SCHWAB, M.; RAKERS, F. Stress-induced decrease of uterine blood flow in sheep is mediated by alpha 1-adrenergic receptors. **Stress**, v. 19, n. 5, p. 547-551, 2016.

EISENACH, J. C.; CASTRO, M. I.; DEWAN, D. M.; ROSE, J. C.; GRICE, S. C. Intravenous clonidine hydrochloride toxicity and pregnant ewes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 160, n. 2, p. 471-476, 1989.

FREIRE, A. C. T.; GONTIJO, R. M.; PESSOA, J. M.; SOUZA, R. Effect of xylazine on the electrocardiogram of the sheep. **British Veterinary Journal**, v. 137, n. 6, p. 590-595, 1981.

GALATOS, A. D. Anesthesia and analgesia in sheep and goats. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 47-59, 2011.

GRANT, C.; UPTON, R. N.; KUCHEL, T. R. Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 73, n. 4, p. 129-132, 1996.

GRANT, C.; UPTON, R.N. Cardiovascular and haemodynamic effects of intra-muscular doses of xylazine in conscious sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 1, n. 1, p. 58-69, 2001.

HEIN, L. α 2-adrenerge receptoren: molekulare struktur und in-vivo-funktion. **Zeitschrift für Kardiologie**, v. 90, p. 607-612, 2001.

JANSEN, C. A. M.; LOWE, K. C.; NATHANIELSZ, P. W. The effects of xylazine on uterine activity, fetal and maternal oxygenation, cardiovascular function, and fetal breathing. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 4, n. 148, p. 386-390, 1984.

KÄSTNER, S. B. R.; VON-RECHENBERG, B.; KELLER, K.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Comparison of Medetomidine and Dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 4, p. 231-241, 2001.

KÄSTNER, S. B. R.; KULL, S.; KUTTER, A. P. N.; BOLLER, J.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; HUHTINEN, M. K. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 9, p. 1496-1502, 2005.

KÄSTNER, S.B.R. A_2 -agonists in sheep: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 79-96, 2006.

KÄSTNER, S.B.R.; OHLERTH, S.; POSPISCHIL, A.; BOLLER, J.; HUHTINEN, M.K. Dexmedetomidine-induced pulmonar alterations in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 83, n. 2, p. 217-226, 2007.

KAWAMOTO, S.; FUKUDA, K. Dexmedetomidine increases human platelet-derived microparticles via the α 2-adrenoceptor. **Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine**, v. 25, n. 6, p. 456-459, 2018.

KULLMANN, A.; SANZ, M.; FOSGATE, G.T.; SAULEZ, M.N.; PAGE, P. C.; RIOJA, E. Effects of xylazine, romifidine, or detomidine on hematology, biochemistry, and splenic thickness in healthy horses. **Canadian Veterinary Journal**, v. 55, n. 4, p. 334-340, 2014.

KUTTER, A.P.N.; KÄSTNER, S. B. R.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; HUHTINEN, M. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane. **Veterinary Record**, v. 159, n. 19, p. 624-629, 2006.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; KAISTINEN, A.; KOBYLIN, S.; RAEKALLIO, M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 4, p. 616-621, 2001.

LIU, C.; LIN, T.; ZHOU, Z. Dexmedetomidine combined with etomidate or emulsified isoflurane for induction reduced cardiopulmonary response in dogs. **Plos One**, v. 13, n. 12, e0208625, 2018.

MALHI, M; KACHIWAL, A. B.; SOOMRO, S. A.; GANDAH, J. A.; ABRO, S. H. Comparison of effects of xylazine, detomidine and medetomidine on heart rate, respiratory rate and blood glucose level in sheep. **Pakistan Journal of Agriculture, Agricultural Engineering and Veterinary Sciences**, v. 31, n. 1, p. 93-101, 2015.

MOHAMMAD, F. K.; ZANGANA, I. K.; ABDUL-LATIF, A. R. Medetomidine sedation in sheep. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 40, n. 5, p. 328-331, 1993.

MOOLCHAND, M.; KACHIWAL, A. B.; SOOMRO, S. A.; BHUTTO, Z. A. Comparison of sedative and analgesic effects of xylazine, detomidine, and medetomidine in sheep. **Egyptian Journal of Sheep & Goat Sciences**, v. 9, n. 2, p. 43-48, 2014.

LINK, R. E.; DESAI, K.; HEIN, L.; STEVENS, M. E.; CHRUSCINESKI, A.; BERNSTEIN, D.; BARSH, G. S.; KOBILKA, B. K. Cardiovascular regulation in mice lacking α 2-adrenergic receptor subtypes b and c. **Science**, v. 223, n. 5276, p. 803-805, 1996.

LÉPIZ, M. L.; SAYRE, R.; SAWANT, O.; BARR, J.; PASHMAKOVA, M.; WASHBURN, K.; WASHBURN, S. Maternal and fetal effects of dexmedetomidine infusion in pregnant ewes anesthetized with sevoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 11, p. 1255-1263, 2017.

MILANEZ, M.I.O.; CABRAL, A.M.; PIRES, J.G.P.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R.; FUTURO-NETO, H.A.; SILVA, N.F. Impairment of natriuresis and diuresis induced by intra-renal adrenoceptor mechanisms in an experimental model of cirrhosis in rats. **Heliyon**, v. 5, n. 12, e03066, 2019.

MOURA, R.S.; BITTAR, I.P.; SILVA, L.H.; VILLELA, A.C.V.; SANTOS-JÚNIOR, M.B.; BORGES, N.C.; FRANCO, L.G. Sedative and cardiorespiratory effects of detomidine constant rate infusion in sheep. **Laboratory Animals**, v. 52, n. 1, p. 51-58, 2018.

MURDOCH, F. R.; MAKER, G. L.; NITSOS, I.; POLGLASE, G. R.; MUSK, G. C. Intraperitoneal medetomidine: a novel analgesic strategy for postoperative pain management in pregnant sheep. **Laboratory Animals**, v. 47, n. 1, p. 66-70, 2015.

OSMAN, T.E.A.; AL-BUSADAH, A. Role of α -Adrenoceptors in the regulation of fore-stomach motility in the goat. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 3, n. 1, p. 65-68, 2000.

OLUTOYE, O.A.; LAZAR, D.A.; AKINKUOTU, A.C.; ADESINA, A.; OLUTOYE, O.O. Potential of the ovine brain as a model for anesthesia-induced neuroapoptosis. **Pediatric Surgery International**, v. 31, n. 9, p. 865-868, 2015.

PAPAZOGLU, L.; RAPTOPOULOS, D.; KRITSEPI, M.; GALATOS. Effects of α_2 -adrenergic drugs on blood platelets in sheep. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 20, n. 1, p. 30-31, 1993.

PRUD'HOMME, M.-J. Uterine motor responses to an α -adrenergic agonist (phenylephrine) in the ewe during oestrus and at the end of gestation. **Reproduction Nutrition Development**, v. 26, n. 3, p. 827-839, 1986.

RAISIS, A. L.; HOSGOOD, G. L.; CRAWFORD, N.; KÄSTNER, S.; MUSCK, G. C.; HERRMANN, P.; MOSING, M. Comparison of pulmonary function in isoflurane anaesthetized ventilated sheep (*Ovis aries*) following administration of intravenous xylazine versus medetomidine. **Laboratory Animals**, v. 55, n. 5, p. 443-452, 2021.

Rankin, D.C. **Sedatives and Tranquilizers**, In: Grimm, K.A.; Lamont, L.A.; Tranquilli, W.J.; Greene, S.A.; Robertson, S.A. (Eds). *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th ed. Roca, Rio de Janeiro, pp. 196-206, 2017.

RAEKALLIO, M. R.; HONKAVAARA, J. M.; VAINIO, O. M. The effects of L-659,066, a peripheral α_2 -adrenoceptor antagonist, and verapamil on the cardiovascular influences of dexmedetomidine in conscious sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 5, p. 434-438, 2010.

RAPTOPOULOS, D.; WEAVER, B. M. Q.; PAPANASTASSOPOULOS, M.; STADDON, G. E.; PARKINSON, T. J. The effect of xylazine on plasma thromboxane B2 concentration in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 6, p. 438-441, 1995.

READ, M. A review of alpha2 adrenoceptor agonists and the development of hypoxemia in domestic and wild ruminants. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 34, n. 2, p. 134-138, 2003.

RIBEIRO, G.; DÓRIA, R.G.S.; NUNES, T.C.; GOMES, A.L.; PEREIRA, W.A.B.; QUEIROZ, F.F.; VASCONCELOS, A.B. Efeitos de detomidina e xilazina intravenosa sobre as variáveis basais e respostas comportamentais em bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 6, p. 1411-1417, 2012.

SANTANGELO, B.; HAREL, M.; FOUREL, I.; MICIELI, F.; CATALDI, M.; SEGARD-WEISSE, E.; PORTIER, K. Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles:

An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. **The Veterinary Journal**, v. 251, p.1-7, 2019.

SCHEININ, H.; VIRTANEN, A.; MaCDONALD, E.; LAMMINTAUSTA, R.; SCHEININ, M. Medetomidine – a novel alpha-2 adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effect. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 635-651, 1989.

SKOGLUND, G.; LUNDQUIST, I.; AHRÉN, B. Effects of α_1 and α_2 -adrenoceptor stimulation and blockade on plasma insulin levels in the mouse. **Pancreas**, v. 1, n. 5, p. 415-420, 1986.

SUTIL, D.V.; MATTOSE, C.R.S.; VOLPATO, J.; WEINERT, N.C.; COSTA, Á.; ANTUNES, R.R.; MULLER, T.R.; BEIER, S.L.; TOCHETTO, R.; COMASSETTO, F.; SAITO, M.E. Hematological and splenic doppler ultrasonographic changes in dogs sedated with acepromazine or xylazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 746-754, 2017.

SAMIMI, S. A.; MOLAEI, M. M.; AZARI, O.; EBRAHIMPOUR, F. Comparative evaluation of sedative and clinical effects of dexmedetomidine and xylazine in dromedary calves (*Camelus dromedarius*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 2, p. 224-228, 2020.

TAPIO, H. A.; RAEKALLIO, M. R.; MYKKÄNEN, A. K.; AL-RAMAHI, D.; SCHEININ, M.; HAUTAJÄRVI, MÄNNIKKÖ, S.; VAINIO, O. Effects of vatinoxan on cardiorespiratory function, fecal output and plasma drug concentrations in horses anesthetized with isoflurane and infusion of medetomidine. **The Veterinary Journal**, v. 251, e105345, 2019.

TALKE, P. O.; TRABER, D. L.; RICHARDSON, C. A.; HARPER, D. D.; TRABER, L. D. The effect of α_2 agonist-induced sedation and its reversal with an α_2 antagonist on organ blood flow in sheep. **Anesthesia & Analgesia**, v. 90, n. 5, p. 1060-1066, 2000.

TOUTAIN, P.L.; ZINGONI, M.R.; RUCKEBUSCH, Y. Assessment of alpha-2 adrenergic antagonists on the central nervous system using reticular contraction in sheep as a model. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 233, n. 1, p. 215-218, 1982.

UEMURA, K.; SHIMAZUTSU, K.; McCLAIN, R.J.; McCLAIN, D.J.; MANSON, R.J.; WHITE, W.D.; BENNI, P.B.; REYNOLDS, J.D. Maternal and preterm fetal sheep responses to dexmedetomidine. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 21, n. 4, p. 339-347, 2012.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, J. M.; SAANO, V.; NYMAN, L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. **European Journal of Pharmacology**, v. 150, n. 1-2, p. 9-14, 1988.

WATERMAN, A. E.; NOLAN, A.; LIVINGSTON, A. Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by alpha 2- adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep, **Veterinary Records**, v. 121, n. 5, p. 105-107, 1987.

ZATROCH, K. K.; SAKAI, D. M.; PARRY, S.; CAMPOY, L.; MARTIN-FLORES, M. Evaluation of atipamezole as a treatment for dexmedetomidine-induced cardiovascular depression in anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 5, p. 455-460, 2019.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Rafael Rostirolla Debiage: Conceptualização do problema, escrita do rascunho original.

Daniele Cristina Alves: Escrita do rascunho original.

Fabiola Bono Fukushima: Escrita – Revisão e edição.

Erica Cristina Bueno do Prado Guirro: Escrita – Revisão e edição.