

Uso e efeitos da dexmedetomidina na anestesia de ratos e camundongos

Nathalia Franco
Emanuelle Bortolotto Degregori
Matheus Pippi da Rosa
Luciana Gonçalves Teixeira
Emerson Antonio Contesini

RESUMO

O uso de agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos possui ampla difusão no campo da medicina veterinária, tendo a xilazina como principal representante deste grupo anestésico. A dexmedetomidina, um isômero da medetomidina, demonstra altíssima especificidade aos adrenorreceptores α -2, e com isso vem ganhando espaço devido a seus potentes efeitos analgésicos e anestésicos e sua utilização em ratos e camundongos. Seu uso é justificado tanto como agente isolado, bem como associado a outros fármacos, visando reduzir as doses e os efeitos indesejados. A praticidade da existência de um reversor específico, o atipamezole, juntamente com a disponibilidade de administração por diversas vias, faz da dexmedetomidina uma droga adequada para utilização em roedores. Sua resposta é dose-dependente, e, por isso, deve-se avaliar cautelosamente o tipo de anestesia desejada previamente à sua administração. A dexmedetomidina demonstra uma série de efeitos anti-inflamatórios e protetores sistêmicos, visto que inibe citocinas pró-inflamatórias. No entanto, tais mecanismos de ação ainda não foram completamente elucidados. A especificidade da dexmedetomidina, aliada a seu potente potencial analgésico e anestésico, além de seus efeitos secundários como anti-inflamatório e protetor, sugere sua utilização na anestesia de ratos e camundongos de forma segura.

Palavras-chave: Dexmedetomidina. Ratos. Camundongos. Anestesia.

Use and effects of dexmedetomidine in rats and mice anesthesia

ABSTRACT

The use of α -2 agonist adrenoreceptors is widespread in veterinary, and xilazine represents the major role of the group. Dexmedetomidine, a medetomidine isomer, is highly specific to the α -2 adrenoreceptors and due to analgesic and anesthetic effects, its use in rats and mice can be seen as single agent or associated with other drugs, to reduce dose and minimize the side effects. The convenience of having a specific revert drug, atipamezole, makes dexmedetomidine a safe drug to be administered to rodents, besides the possibility of being administered by multiple

Nathalia Franco é Médica Veterinária mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Emanuelle Bortolotto Degregori é Médica Veterinária mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Matheus Pippi da Rosa é Médico Veterinário doutorando em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Luciana Gonçalves Teixeira é Médica Veterinária doutoranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Emerson Antonio Contesini é Doutor, Médico Veterinário, professor do curso de Medicina Veterinária na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Veterinária em Foco	Canoas	v.15	n.1	p.3-12	jul./dez. 2017
---------------------	--------	------	-----	--------	----------------

ways. The response of dexmedetomidine is dose-dependent and, because of that, the anesthesia protocol should be carefully evaluated before its administration. Besides, the drug shows several anti-inflammatory and protective effects decurrent of its use, inhibiting pro-inflammatory cytokines, but the mechanisms haven't been completely elucidated. The high specificity of dexmedetomidine associated to the analgesic and anesthetic effects, plus its secondary effects as anti-inflammatory and protector suggests a safe use in rats and mice anesthesia.

Keywords: Dexmedetomidine. Rats. Mice. Anesthesia. Analgesia.

INTRODUÇÃO

A utilização de fármacos agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos é amplamente consolidada na medicina veterinária, com principal representação pela xilazina (PARK et al., 2013). A dexmedetomidina, um S-enantiômero da medetomidina (GONULLU et al., 2014), age no sistema nervoso central (SCOTT-WARREN; SEBASTIAN, 2016) e possui alta especificidade pelos receptores α -2A e α -2C, promovendo hipotensão, vasoconstrição, analgesia e sedação (PARANJPE, 2013).

Uma das principais vantagens na utilização da dexmedetomidina é a possibilidade de fácil reversão anestésica através do fármaco atipamezole (IZER et al., 2014), um antagonista específico de adrenoceptores α -2 (KOBAYASHI et al., 2015). No entanto, sua utilização resulta na perda de atividade antinociceptiva da dexmedetomidina (FLECKNELL, 2016) e, com isso, preconiza-se associação a derivados opioides para promoção de analgesia adequada, mesmo após reversão (IZER et al., 2014; COSTEA et al., 2015).

São observados efeitos secundários à administração de dexmedetomidina como agente anestésico ou promotor de analgesia. Estudos elucidam sua ação anti-inflamatória e protetora através da inibição de citocinas e fatores pró-inflamatórios (KIM et al., 2017; KONG et al., 2017), e tais ações são observadas no sistema nervoso central (XU et al., 2018), células do miocárdio (LEE et al., 2017; YANG et al., 2017), rins (GONULLU et al., 2014; ASSAD et al., 2018), pulmões (LIU et al., 2013; TÜFEK et al., 2013) e em ratos e camundongos apresentando sepse (XU et al., 2013; CHEN et al., 2015).

Diante dos amplos complexos de ação da dexmedetomidina, sua utilização em ratos e camundongos demonstra-se eficaz e segura, e, com isso, tem-se como objetivo nesta revisão de literatura a análise dos usos e efeitos do fármaco em tais espécies, através de busca nas bases de dados Ovid, PubMed, SciELO e Science Direct contendo as palavras-chave “dexmedetomidine”, “rats”, “mice”, “anesthesia”, “analgesia”, “neuroprotector”, “cardioprotector” e “inflammatory cytokines”.

DESENVOLVIMENTO

A dexmedetomidina, um isômero S-enantiômero da medetomidina, pertence ao grupo dos agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos (GONULLU et al., 2014). A maioria dos neuroreceptores possui estrutura similar, como α -1, α -2, β e muscarínico

(BAGATINI et al., 2002). Os adrenorreceptores α -2 encontram-se dispersos no sistema nervoso central e periférico, tecido vascular, plaquetas (RANKIN, 2016), fígado, pâncreas, rins e olhos (KAUR et al., 2001) e medeiam os efeitos biológicos do sistema nervoso simpático (PHILLIP et al., 2002). Dessa forma, suas respostas variam de acordo com o tecido estimulado.

Em sua ação pré-sináptica, os receptores α -2 regulam o mecanismo de liberação da noradrenalina e adenosina trifosfato (ATP) através de *feedback* negativo (GERTLER et al., 2001). Seu mecanismo de ação se dá no sistema nervoso central através de dois locais principais. Sua ação no *locus coeruleus*, localizado no tronco encefálico, promove sedação através do estímulo de adrenorreceptores α -2 pré-sinápticos, inibindo a liberação de noradrenalina e norepinefrina (CHRYSOSTOMOU; SCHMITT, 2008; GU et al., 2011; SHI et al., 2012; SCOTT-WARREN; SEBASTIAN, 2016), através da modulação do nervo vago eferente e de receptores de acetilcolina e nicotina alfa (α)-7 (XIANG, 2014), vetando a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (LIU et al., 2016). Já na *substantia gelatinosa*, localizada no corno dorsal da medula espinhal, promove antinocicepção pela interrupção na liberação de agentes nociceptivos como a substância P (CHRYSOSTOMOU; SCHMITT, 2008; SCOTT-WARREN; SEBASTIAN, 2016), definindo assim um potencial analgésico e de potencialização dos efeitos de opioides (CHRYSOSTOMOU; SCHMITT, 2008). A ativação de tais receptores leva a uma diminuição dose-dependente na produção de catecolaminas, induzindo o animal a bradicardia e hipotensão (PARANJPE, 2013).

Observam-se três tipos principais de receptores α -2 adrenérgicos, sendo eles α -2A, promotores de hipotensão e vasoconstrição; α -2B, responsáveis por hipertensão e α -2C, responsáveis pela regulação dos neurotransmissores presentes na inervação adrenérgica, promovendo analgesia e sedação (KAUR et al., 2011; PARANJPE, 2013). Diante da administração dos fármacos atuantes em tais receptores, observa-se resposta bifásica com hipertensão inicial, proveniente da ativação de receptores α -2B, seguido da hipotensão usual, proveniente dos receptores α -2A (PARANJPE, 2013).

A dexmedetomidina (DEX) demonstra uma resposta altamente seletiva e específica aos receptores α -2 adrenérgicos, o que não é observado nos demais fármacos pertencentes à classe dos derivados imidazólicos, como xilazina, detomidina e clonidina (BAGATINI et al., 2002), com oito a 10 vezes mais especificidade e seletividade aos receptores α -2A e α -2C, quando comparada à clonidina (CHRYSOSTOMOU; SCHMITT, 2008; KAUR et al., 2011; SCOTT-WARREN; SEBASTIAN, 2016). A ativação dos receptores no cérebro e na medula espinhal responde pela hipotensão, bradicardia, sedação e analgesia provenientes de sua utilização (KAUR et al., 2011). Observam-se efeitos periféricos como diminuição da salivação; diminuição da motilidade intestinal; vasoconstrição e contração muscular; inibição da liberação de renina, levando a aumento na taxa de filtração glomerular e subsequente diurese; diminuição da pressão intraocular e da liberação de insulina pelo pâncreas (GERTLER et al., 2001; PARANJPE, 2013), aliado a mínimos efeitos na respiração (EE et al., 2017; KAUR et al., 2011).

Alguns dos efeitos deletérios da utilização de DEX e outros α -2 adrenérgicos são bradicardia, hipotensão e hipotermia, efeitos que podem ser revertidos com uso do fármaco antagonista de adrenorreceptores α -2 atipamezole (IZER et al., 2014; KOBUYASHI et al., 2015). Ressalta-se, no entanto, que sua utilização resulta em perda de ação antinociceptiva promovida pela DEX (FLECKNELL, 2016). O atipamezole possui ampla versatilidade em sua administração, e em ratos e camundongos pode ser administrado pelas vias intravenosa, subcutânea, intramuscular e intraperitoneal (FLECKNELL, 2016), sendo percebidos sinais de deambulação e reflexo de retirada normal, mas indícios de sedação (IZER et al., 2014) após cerca de 10 minutos de sua administração. A dose administrada varia entre 10 a 100 μ g/kg por via intraperitoneal ou subcutânea (FLECKNELL, 2016), com média de 25 μ g/kg quando por via intraperitoneal (QIU et al., 2018).

A utilização da DEX como anestésico em ratos e camundongos possui pico de ação imediato, com meia-vida de distribuição em torno de seis minutos e meia-vida plasmática em torno de duas horas (KAUR et al., 2011). A perda do reflexo de retirada e a consequente indução anestésica ocorre em torno de dois minutos após sua aplicação por via intravenosa (IZER et al., 2014). Sua excreção se dá através de metabólitos inativos secretados em 96% pela urina e 4% pelas fezes (CHRYSOSTOMOU; SCHMITT, 2008).

A DEX pode ser utilizada em camundongos e ratos apenas com função analgésica, como medicação pré-anestésica ou para promoção de anestesia geral e para tais finalidades sua aplicação pode ser realizada por via intraperitoneal (COSTEA et al., 2015), retal (HANCI et al., 2015), intravenosa (ÇANAKÇI et al., 2016), intratecal (ERDIVANLI et al., 2013; KABALAK et al., 2013), intramuscular e subcutânea (FLECKNELL, 2016). Visando à promoção de sedação leve a moderada, juntamente com analgesia moderada utiliza-se a dose de 15 a 50 μ g/kg por via subcutânea ou intraperitoneal, enquanto que para sedação profunda são indicadas doses entre 100 a 150 μ g/kg. Quando associado a agentes anestésicos inalatórios, a concentração de DEX como agente indutor é reduzida em 60% (FLECKNELL, 2016). Seu emprego pode se dar em conjunto com outros agentes anestésicos, visando obter anestesia cirúrgica apropriada e relaxamento muscular, como a quetamina (IZER et al., 2014; FLECKNELL, 2016). Quando associada ao propofol como indutor, demonstra excelente efeito anestésico associado à analgesia (CAVALCANTI et al., 2014).

A administração de DEX em conjunção a anestésicos locais expressa efetividade no prolongamento do período de ação e de analgesia (YAMAKITA et al., 2017). A associação com levobupivacaína evidencia aumento no período de ação do bloqueio local, assim como sua associação com ropivacaína (BRUMMETT et al., 2008). Sua utilização em conjunto com a bupivacaína na dose de 10 μ g/kg e 3 μ g/kg de DEX durante a raquianestesia demonstra prolongamento no período analgésico e melhora na qualidade antinociceptiva (ERDIVANLI et al., 2013). A associação a derivados opioides, principalmente com butorfanol e buprenorfina (COSTEA et al., 2015), justifica-se principalmente devido à perda da função antinociceptiva da DEX diante da reversão com atipamezole (IZER et al., 2014).

Além de sua eficácia como agente anestésico e analgésico, praticabilidade na interação com outras drogas e possibilidade de reversão dos efeitos com aplicação de

antagonista específico, muitos estudos vêm sendo conduzidos para avaliação de efeitos secundários benéficos observados a partir da utilização da DEX em ratos e camundongos (KIM et al., 2017; KONG et al., 2017). Entre os efeitos secundários, avalia-se sua eficácia como neuroprotetor, diante de ação anti-inflamatória (XU et al., 2018), mesmo em animais que tenham sofrido isquemia cerebral (ESER et al., 2008) devido a sua capacidade de ativação do receptor de acetilcolina $\alpha 7$ -nicotínico, responsável pela inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias (ZHU et al., 2016; HU et al., 2018). Acredita-se que o efeito neuroprotetor após lesão isquêmica se dê pela prevenção da isquemia no hipocampo cerebral, diminuindo a liberação de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucinas (IL)-1 β e IL-6 (KIM et al., 2017; KONG et al., 2017), além de reduzir o número de neurônios apoptóticos, a concentração de óxido nítrico e malondialdeído (ESER et al., 2008) e inibir receptores toll-like (TLR)-4, responsáveis pela isquemia cerebral (KIM et al., 2017), renal (ASSAD et al., 2018), pulmonar (LIU et al., 2016) cardíaca (LEE et al., 2017) hepática (SAHIN et al., 2017) e doenças agudas críticas, como sepse (XU et al., 2013).

Em ratos e camundongos apresentando *status epilepticus*, condição responsável por lesões significativas no hipocampo e perda de função cognitiva, a utilização de DEX demonstra resultados favoráveis por inibição da liberação de glutamato no hipocampo (XU et al., 2018). Com isso, valida sua eficácia na melhora do aprendizado espacial e memória, além de reduzir a severidade das crises convulsivas (XU et al., 2018). Observa-se uma menor taxa de apoptose neuronal em animais apresentando disfunção cognitiva pós-operatória, principalmente devido à toxicidade cerebral proveniente do procedimento anestésico e fatores pós-operatórios como medicação, aliados ao trauma promovido pelo próprio procedimento. Tal alteração é observada em animais adultos e idosos, e a utilização de dexmedetomidina no pós-operatório imediato influencia na capacidade de neurogênese (WANG et al., 2018), melhorando a função cognitiva quando aplicadas doses entre 20 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por via intraperitoneal (HU et al., 2018; ZHANG et al., 2018).

São avaliados os efeitos da DEX em tecidos como o miocárdio, já que, em decorrência da bradicardia observada após sua administração, se assume a possibilidade de lesões isquêmicas em sua parede. No entanto, segundo Lee et al. (2017), mesmo após a administração do fármaco, não há prejuízo na contratilidade do miocárdio e sim o oposto: um aumento compensatório na contratilidade, visando à manutenção do débito cardíaco diante de bradicardia e hipertensão provocadas pela sua utilização. Seu efeito cardioprotetor é observado quando sua administração é realizada previamente a eventos isquêmicos no tecido cardíaco (YANG et al., 2017), através da inibição do processo inflamatório. Diante de isquemia severa, o coração pode levar a alterações orgânicas múltiplas, principalmente nos rins e pulmões (ASSAD et al., 2018).

As lesões isquêmicas provenientes de alterações na perfusão renal ou decorrentes de alterações sistêmicas, como na perfusão do miocárdio, demonstram diminuição na taxa de filtração glomerular e lesão tubuloendotelial, além de promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , responsável pela indução de apoptose celular, diminuição da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo glomerular; IL-6, com

maiores níveis de produção, observados na fase inicial do processo inflamatório renal em camundongos (SUGITA et al., 2013) e diminuir citocinas protetoras (ASSAD et al., 2018). Em presença de tal alteração, observa-se efeito protetor da DEX quando administrada previamente à lesão isquêmica, no que se refere à perfusão renal pré e pós-isquêmica por até 24 horas (GONULLU et al., 2014; ASSAD et al., 2018) devido a aumento na taxa de filtração glomerular pela redução na liberação de noradrenalina (BALCI et al., 2017) e, conseqüentemente, aumento do débito urinário. Além disso, seu efeito como α -2 adrenérgico permite a manutenção do fluxo sanguíneo na medular renal e manutenção do equilíbrio hemodinâmico (KHAJURIA et al., 2014). A administração na dose de 100 μ g/kg por via intraperitoneal demonstra sua eficácia no período inicial de reperfusão renal, reduzindo os danos no parênquima (BALCI et al., 2017) e levando à redução significativa de ureia e creatinina sérica em animais que sofreram isquemia (ASSAD et al., 2018). No entanto, quando administrado por via intravenosa na forma de infusão contínua, observam-se melhores efeitos anti-inflamatórios e protetores em doses de 10 a 20 μ g/kg/h, reduzindo a disfunção renal e diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (SUGITA et al., 2013).

Devido a sua ação anti-inflamatória na inibição de produção de citocinas como IL-6 e TNF- α , a DEX também apresenta bom efeito em ratos e camundongos apresentando sepse (XU et al., 2013; CHEN et al., 2015). Além disso, sua utilização em animais sépticos demonstra redução significativa na produção e expressão de proteínas apoptóticas como p53 e caspase-3 e -8, protegendo células do miocárdio (KONG et al., 2017). O TNF- α é tido como uma das primeiras e principais citocinas envolvidas na patogenia da sepse e do choque séptico (XU et al., 2013) e sua expressão é drasticamente reduzida após a administração de DEX (KONG et al., 2017), enquanto que a IL-6, uma das citocinas mais expressivas na resposta inflamatória (KONG et al., 2017), demonstra ser um bom fator para definição de prognóstico em ratos e camundongos apresentando choque séptico (XU et al., 2013), já que em animais que não passaram pelo tratamento com DEX os níveis séricos de IL-6 encontrados foram compatíveis com maiores taxas de mortalidade em decorrência de sepse (XU et al., 2013).

A DEX também apresenta efeitos secundários benéficos à manutenção do suprimento e permeabilidade pulmonar diante de resposta inflamatória aguda pulmonar, edema pulmonar e aumento da permeabilidade vascular (LIU et al., 2016). Seu principal mecanismo de ação se dá pela inibição de citocinas pró-inflamatórias e redução na liberação de células mediadoras da inflamação, como neutrófilos e macrófagos (JIANG et al., 2015; LIU et al., 2016), sendo observados efeitos satisfatórios com administração em infusão contínua na dose de 5 μ g/kg/h (JIANG et al., 2015) ou por via intraperitoneal com doses variáveis entre 10 a 20 μ g/kg (WU et al., 2013) e 100 μ g/kg (SAHIN et al., 2017). Procedimentos cirúrgicos ou lesões isquêmicas hepáticas podem levar a lesões inflamatórias sistêmicas, podendo afetar os pulmões, levando a insuficiência pulmonar aguda (SAHIN et al., 2017) e a utilização da DEX no período pré-isquêmico pode reduzir a secreção de TNF- α e IL-6, diminuindo a ocorrência de congestão hepática, necrose e isquemia (SAHIN et al., 2013; TÜFEK et al., 2013).

CONCLUSÃO

A utilização de fármacos agonistas de receptores α -2 adrenérgicos já é consolidada na medicina veterinária. No entanto, a inserção da DEX na promoção de analgesia e anestesia é recente, e em ratos e camundongos demonstra segurança e qualidade nos efeitos, além de propiciar uma ampla gama de ações complexas secundárias a sua utilização, conferindo efeito anti-inflamatório e protetivo sistêmico. O objetivo experimental de tais espécies permite uma avaliação meticulosa da ação sistêmica da DEX. No entanto, os mecanismos precisos ainda necessitam uma maior elucidação.

REFERÊNCIAS

- ASSAD, O.M.; LABIB, D.A.A.; RASHED, L.A. Dexmedetomidine protects against myocardial ischemia/reperfusion-induced renal damage in rats. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, v.34, p.33-39, 2018.
- BAGATINI, A. et al. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n.5, p.606-617, 2002.
- BALCI, C. et al. Protective effects of dexmedetomidine and remote ischemic preconditioning on renal ischemia reperfusion injury in rats. *Ullus Travma Acil Cerrahi Derg*, v.23, n.4, 2017.
- BRUMMETT, C. M. et al. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology*, v.109, n.3, p.502-511, 2008.
- ÇANAKÇI, E. et al. Histopathologic comparison of dexmedetomidine's and thiopental's cerebral protective effects on focal cerebral ischemia in rats. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.66, n.6, p.583-593, 2016.
- CAVALCANTI, V. et al. Effects of short-term propofol and dexmedetomidine on pulmonary morphofunction and biological markers in experimental mild acute lung injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v.203, p.45-50, 2014.
- CHEN, Y. et al. Dexmedetomidine ameliorate CLP-induced rat intestinal injury via inhibition of inflammation. *Mediators of Inflammation*, v.2015, article ID 918361, 2015.
- CHRYSOSTOMOU, C.; SCHMITT, C.G. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v.4, n.5, p.619-627, 2008.
- ERDIVANLI, B. et al. Efeitos antinociceptivos, analgésicos e histopatológicos de dexmedetomidina e bupivacaína intratecal em rato. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.63, n.2, 2013.
- ESER, O. et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus. *Brain Research*, v.1218, p.250-256, 2008.
- FILBREY, W.A. et al. Eszopiclone and dexmedetomidine depress ventilation in obese rats with features of metabolic syndrome. *Sleep*, v.37, n.5, p.871-880, 2014.
- FLECKNELL, P. Anaesthesia of Common Laboratory Species: Special Considerations. In: _____. *Laboratory Animal Anaesthesia*, 4thed. Oxford: Elsevier, p.193-256, 2016.

FLECKNELL, P. Basic Principles of Anaesthesia. In: _____. *Laboratory Animal Anaesthesia*. 4thed. Oxford: Elsevier, p.1-75, 2016.

GERTLER, R. et al. Dexmedetomidine: A novel sedative-analgesic agent. *Baylor University Medical Center Proceedings*, v.14, p.13-21, 2001.

GONULLU, E. et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine administered at two different times on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.64, n.3, p.152-158, 2014.

GU, J. et al. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v.55, p.1272-1278, 2011.

HANCI, V. et al. Rectal dexmedetomidine in rats: Evaluation of sedative and mucosal effects. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.65, n.1, p.1-6, 2015.

HEIL, L.B.B. et al. The effects of short-term propofol and dexmedetomidine on lung mechanics, histology, and biological markers in experimental obesity. *Anesthesia & Analgesia*, v.122, n.4, p.1015-1023, 2016.

HU, J. et al. Dexmedetomidine prevents cognitive decline by enhancing resolution of high mobility group box 1 protein-induced inflammation through a vagomimetic action in mice. *Anesthesiology*, v.128, n.5, p.921-931, 2018.

IZER, J.M.; WHITCOMB, T.L.; WILSON, R.P. Atipemazole Reverses Ketamine-Dexmedetomidine Anesthesia without Altering the Antinociceptive Effects of Butorphanol and Buprenorphine in Female C57BL/6J Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, v.53, n.6, p.675-683, 2014.

JIANG, Y.X. et al. Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema by upregulating AQP1 and AQP5 expression in rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, v.35, n.5, p.684-688, 2015.

KAUR, M.; SINGH, P.M. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesthesia: Essays and Researches*, v.5, n.2, p.128-133, 2011.

KHAJURIA, A. et al. Anesthetics attenuate ischemia-reperfusion induced renal injury: Effects and mechanisms. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, v.52, n.4, p.176-184, 2014.

KIM, E. et al. Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF- κ B pathway. *Neuroscience Letters*, v.649, p.20-27, 2017.

KOBAYASHI, T. et al. Contribution of α 2A-adrenoreceptor subtype to effect of dexmedetomidine and xylazine on spinal synaptic transmission in mice. *European Journal of Pharmacology*, v.761, p.321-329, 2015.

KONG, W. et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice. *American Journal of Translational Research*, v.9, n.11, 2017.

LEE, K. et al. Assessment of dexmedetomidine effects on left ventricular function using pressure-volume loops in rats. *Journal of Anesthesia*, v.31, p.18-24, 2017.

LIU, Z. et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *International Immunopharmacology*, v.35, p.210-216, 2016.

PARANJPE, J.S. Dexmedetomidine: Expanding role in anesthesia. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University*, v.6, n.1, p.5-13, 2013.

PARK, J. W. et al. α 2-Adrenergic agonists including xylazine and dexmedetomidine inhibit norepinephrine transporter function in SK-N-SH cells. *Neuroscience Letters*, v.541, p.184-189, 2013.

PHILLIP, M.; BREDE, M.; HEIN, L. Physiological significance of α 2-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, v.283, p.287-295, 2002.

QIU, R. et al. Dexmedetomidine restores septic renal function via promoting inflammation resolution in a rat sepsis model. *Life Sciences*, v.204, p.1-8, 2018.

RANKIN, D.C. Sedatives and Tranquilizers. In: *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Iowa: John Wiley & Sons, Inc, 2015. p.196-206.

SAHIN, T. et al. Dexmedetomidine attenuates lung injury induced by liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Biomedical Research*, v.28, n.6, p.2452-2455, 2017.

SAHIN, T. et al. The effects of dexmedetomidine on liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research*, v.183, p.385-390, 2013.

SCOTT-WARREN, V.L.; SEBASTIAN, J. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anaesthesia. *BJA Education*, v.16, n.7, p.242-246, 2016.

SHI, Q.; WANG, H.; FANG, H. Dose-response and mechanism of protective functions of selective alpha-2 agonist dexmedetomidine on acute lung injury in rats. *Saudi Medical Journal*, v.33, n.4, p.375-381, 2012.

SUGITA, S.; OKABE, T.; SAKAMOTO, A. Continuous infusion of dexmedetomidine improves renal ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *Journal of Nippon Medical School*, v.80, n.2, p.131-139, 2013.

TÜFEK, A. et al. The protective effect of dexmedetomidine on the liver and remote organs against hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *International Journal of Surgery*, v11, n.1, p.96-100, 2013.

WANG, W.X. et al. Dexmedetomidine promotes the recovery of neurogenesis in aged mouse with postoperative cognitive dysfunction. *Neuroscience Letters*, v.677, p.110-116, 2018.

WU, Y. et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF- κ B pathway. *Mediators of Inflammation*, v.2013, article ID 562154, 2013.

XIANG, H. et al. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation*, v.37, n.5, p.1763-1770, 2014.

XU, K.L. et al. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.495, p.421-426, 2018.

XU, L. et al. Effects of dexmedetomidine on early and late cytokines during polymicrobial sepsis in mice. *Inflammation Research*, v.62, p.507-514, 2013.

YAMAKITA, S. et al. Dexmedetomidine prolongs levobupivacaine analgesia via inhibition of inflammation and p38 mark phosphorylation in rat dorsal root ganglion. *Neuroscience*, v.361, p.58-68, 2017.

YANG, Y.F. et al. Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box-1-toll-like receptor 4-nuclear factor κ B signaling pathway. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v.44, p.353-361, 2017.

YEKTAS, A. et al. Perineural dexmedetomidine effects on sciatic nerve in rat. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.67, n.1, p.57-66, 2017.

ZHANG, X. et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in the hippocampus of septic rats by suppressing NF- κ B pathway. *Plos One*, v.13, n.5, article ID e0196897, 2018.

ZHU, Y.J. et al. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model. *Brain Research*, v.1644, p.1-8, 2016.