

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

EFEITOS DA DEXMETETOMIDINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRAVENOSA NA LEUCOMETRIA GLOBAL E DIFERENCIAL EM CÃES

Otávio Pereira de Oliveira¹, Maria Eduarda da Rocha Souza², Júlia Costa Camisão³, Rudierly Lauson de Paula Reis⁴, Paula da Rocha Oliveira⁵, Leonardo Oliveira Trivilin⁶.

Universidade Federal do Espírito Santo / Departamento de Medicina Veterinária/CCA/UFES, Alto Universitário, S/N Guararema, Alegre - ES, 29500-00 – Alegre - ES, Brasil, otavio.pdo@gmail.com, mariaeduardars01@gmail.com, jccamisao@gmail.com, rudierlyvet@gmail.com, paulinha.ro94@gmail.com, leotrivilin@gmail.com.

Resumo

No que se refere à anestesiologia veterinária, a dexmedetomidina tem ganhado destaque visto a alta capacidade sedativa. Entretanto, devido a sua capacidade de promover efeitos colaterais importantes nos pacientes, como bradicardia, hipertensão arterial e diminuição da saturação de hemoglobina, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da administração intravenosa de dexmedetomidina em dose única de 1µg/kg sobre a leucometria global e diferencial de cães hígidos. Antes da administração, todos os animais se apresentavam em jejum alimentar de 8 horas e hídrico de 4 horas. A coleta de dados foi realizada antes da administração e aos 45 minutos após a administração do fármaco. Observou-se diferença estatística nos valores da leucometria global ($p = 0,018$) com redução média de 14,03% no número de leucócitos totais. Conclui-se que a administração intravenosa de dexmedetomidina altera a leucometria total de cães hígidos, provocando diminuição no número de leucócitos com variação no número de células brancas que compõem o leucograma.

Palavras-chave: Canino. Farmacodinâmica. Leucograma.

Área do Conhecimento: Medicina veterinária.

Introdução

Com a evolução da anestesiologia na medicina veterinária, é imprescindível compreender, de forma precisa, a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos mais utilizados na rotina. Dentre esses fármacos, tem-se a dexmedetomidina (DEX) como um agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos, amplamente utilizada em sedações e anestésias (RASZPLEWICZ; MACFARLANE; WEST, 2013). Eles agem bloqueando a liberação de noradrenalina nas fendas sinápticas, promovendo assim, inibição do sistema nervoso simpático e, com isso, gerando sedação satisfatória (SALARIAN *et al.*, 2016; SINN, 2018; GIOENI *et al.*, 2020; YANMAZ *et al.*, 2022).

A dexmedetomidina é um alfa-2 agonista de alta seletividade pelos seus receptores, cerca de 1620:1 (VALVERDE, 2010; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Essa alta seletividade garante maior potência a esse fármaco, no entanto, ainda assim é capaz de promover importantes efeitos colaterais nos pacientes, como redução do débito cardíaco, hipertensão arterial, bradicardia, diminuição da oferta de oxigênio e arritmias (LIN *et al.*, 2008; HECTOR *et al.*, 2017; MORAN-MUÑOZ *et al.*, 2017). Assim, seu uso é indicado em pacientes hígidos ou uso com cautela em pacientes com disfunções orgânicas (HECTOR *et al.*, 2017; GIOENI *et al.*, 2020).

Suas principais vias de administração são as vias intramuscular e intravenosa (PAVLICA *et al.*, 2022), mas pela via intravenosa, por promover biodisponibilidade farmacológica próxima de 100% após a administração, é necessário o uso com maior atenção tendo em vista os efeitos colaterais significativos que a DEX pode gerar (IROLA *et al.*, 2011).

Devido ao seu mecanismo de ação, que interfere nos níveis plasmáticos de adrenalina, noradrenalina e cortisol, o uso de DEX pode influenciar nas concentrações de leucócitos e fatores quimiotáticos na circulação (WANG *et al.*, 2019). No entanto, ainda não está completamente esclarecido como esse processo ocorre na fase perioperatória (YUKI, 2021). A partir disso, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos da administração intravenosa de dexmedetomidina em dose única

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

de 1µg/kg sobre a leucometria global e diferencial de cães hígidos, para que seu uso se torne cada vez mais plausível na rotina médica.

Metodologia

O método do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais Campus Alegre (CEUA-ALEGRE) da Universidade Federal do Espírito Santo com registro nº019/2022, sendo todos os cães incluídos no estudo após a ciência e consentimento dos tutores. Foram admitidos 7 cães adultos hígidos, advindos do atendimento clínico do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Espírito Santo, com as idades variando entre 1 a 8 anos, todos animais sem raça definida, seis machos e uma fêmea com massa média de 13,21 kg. Todos os cães foram considerados hígidos a partir dos exames físico, hematológico e bioquímicos, como ureia, creatinina, fosfatase alcalina e alanina transaminase, além de todos estarem desparasitados previamente ao estudo.

O estudo tratou-se de um ensaio clínico controlado longitudinal prospectivo, do tipo antes e depois sendo cada animal seu próprio controle. Cada animal foi apresentado ao início do estudo com jejum alimentar de 8 horas e jejum hídrico de 4 horas. Todos foram aclimatados em uma sala silenciosa por 10 minutos antes do início do estudo. Na sequência, foi coletado sangue pela veia cefálica e reservado em microtubo com EDTA até a marca indicada no próprio microtubo. Em seguida, o sangue foi homogeneizado e encaminhado para avaliação hematológica. Foi administrada a dexmedetomidina (Dexdomitor®) a dose de 1µg/kg diluído em 0,3mL de água para injeção na veia cefálica contralateral à da coleta realizada. O animal foi observado durante 45 minutos com a monitoração contínua das frequências cardíaca e respiratória, bem como coloração de mucosas, aferição da pressão arterial sistólica a cada 5 minutos, saturação de hemoglobina e eletrocardiograma. Após os 45 minutos, o sangue foi coletado novamente da mesma forma que a primeira coleta.

A avaliação da leucometria foi realizada às cegas e em duplicata pelo mesmo observador, utilizando câmara de Neubauer e contagem manual observando os quadrantes das extremidades, e multiplicando o total de células por 50, que representou os valores de leucometria total do animal. Ainda, procedeu-se ao esfregaço sanguíneo e feita a contagem diferencial no aumento de 1000X.

A análise estatística foi realizada por meio do software BioEstat 5.0. As diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados

A leucometria sofreu alteração a partir da administração de dexmedetomidina, provocando a redução significativa do número de leucócitos totais aos 45 minutos da administração de dexmedetomidina ($p = 0,018$). Essa redução foi em média de 14,03% no número de leucócitos totais. Em contrapartida, a DEX pode interferir de forma diferente na contagem diferencial dos leucócitos, como pode ser observado na Tabela 1. O número de neutrófilos, linfócitos e bastões aumentam aos 45 minutos, enquanto o número de eosinófilos, basófilos e monócitos diminuíram aos 45 minutos.

Tabela 1 – Valores relativos e absolutos médios da contagem global e diferencial de leucócitos em T0 e T45'.

Células	T0		T45'		Valores normais*	
	Relativo (%)	Absoluto	Relativo (%)	Absoluto	Valores relativos normais (%)	Valores absolutos normais (/mm ³)
Neutrófilos	70,28	10.824	71,71	9.663	-	6.000 - 17.000
Linfócitos	15,14	2.498	18,14	2.458	12 - 30	1.000 - 4.800
Eosinófilos	7	1.204	3,71	537	2 - 10	100 - 1.250
Basófilos	0,57	105	0,42	69	Raros	Raros
Monócitos	7	1.106	5,57	745	3 - 10	150 - 1.350
Bastões	0,14	19	0,42	49	0 - 3	0 - 300
Leucometria	15.756		13.521		-	6.000 - 17.000

Fonte: o autor.

*STOCKHAM; SCOTT, 2011.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Discussão

Sabe-se que, em humanos, a DEX é capaz de reduzir os níveis da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (CHEN *et al.*, 2015). A IL-6 é uma citocina pró inflamatória que atua promovendo diferenciação de linfócitos-T citotóxicos e células Natural Killers, a maturação e ativação de neutrófilos, além da maturação de macrófagos (CURFS *et al.*, 1997; LIN *et al.*, 2000; RAEBURN, *et al.*, 2002). Ao passo que o TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que induz proliferação de linfócitos-T, fibroblastos e células Natural Killers (LIN, *et al.*, 2000; ZHANG, 2007). Dessa forma, vê-se que a leucometria pode ser afetada pela ação das interleucinas e, com isso, é possível que a DEX interfira indiretamente nesse parâmetro.

Um estudo feito por Piazza *et al.* (2016) buscou avaliar se drogas agonistas alfa-2 adrenérgicas, como a dexmedetomidina, poderiam afetar diretamente a atividade dos macrófagos em humanos e, assim, reduzir uma inflamação. Observou-se que a dexmedetomidina é capaz de reduzir inflamação, como em casos de sepse, entretanto, ainda não se sabe de que forma ela agiria nos macrófagos para promover esse efeito. Ademais, um ensaio clínico conduzido em humanos indica a presença de um efeito inibitório da dexmedetomidina na síntese de TNF- α , IL-1 β e IL-6 em indivíduos internados com sepse (MEMIS *et al.*, 2007).

É sabido que em casos de sepse, é comum haver hipotensão (SILVERSTEIN; SANTORO BEER, 2015; SUMMERS *et al.*, 2021) e migração de células inflamatórias e fatores pró-inflamatórios para os tecidos (MATALKA *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2013; NONATO *et al.*, 2016). Tendo em vista a capacidade vasoconstritora periférica da DEX (GRANHOLM *et al.*, 2007; PASCOE, 2015), pode-se sugerir que a administração de DEX, além de diminuir a contagem total de leucócitos, como foi verificado no presente estudo, diminui a migração de fatores ligados à inflamação em casos de sepse, como há relatos na literatura (CURFS *et al.*, 1997; LIN *et al.*, 2000; RAEBURN, *et al.*, 2002; CHEN *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2018). Ainda assim, embora se saiba dessa influência, a literatura é muito escassa sobre o tema e novas pesquisas afim de esclarecer essas lacunas são válidas de serem realizadas.

O experimento conduzido por Zhang *et al.* (2018), que avaliou o efeito de indução inflamatória a partir da administração intranasal de DEX em camundongos, mostrou que houve aumento na leucometria em relação aos valores basais, redução de IL-17 e inibição dos níveis de TNF- α e IL-6. No presente estudo, entretanto, os achados apontam para uma redução do número de leucócitos totais de em média 14,39% aos 45 minutos após a administração. Apesar de não ser possível alegar com precisão, é possível que a divergência nos resultados tenha se dado devido às diferentes vias de administração, uma vez que as vias de administração apresentam diferentes podem levar a concentrações plasmáticas, biodisponibilidade e velocidades diferentes de metabolismo.

Assim, sugere-se que a DEX pode ser capaz de interferir na leucometria total. Porém, devido a inconsistências na literatura, não se sabe se as alterações na leucometria do presente estudo estão relacionadas à interferência da DEX em interleucinas e diferentes fatores pró e anti-inflamatórios (WANG *et al.*, 2019; YUKI, 2021), ou à ação direta em células inflamatórias que possuem receptores α_2 (HENG *et al.*, 2008; XIAO *et al.*, 2010; PIAZZA *et al.*, 2016). Nesse sentido, a complexidade dos efeitos de DEX na leucometria requer novos estudos para estabelecer essa relação, buscando avaliar a farmacodinâmica e concentrações plasmáticas e suas relações com a interferência na leucometria a fim de elucidar as divergências encontradas.

Conclusão

Conclui-se que a administração intravenosa de dexmedetomidina altera a leucometria total de cães hígidos, provocando diminuição no número de leucócitos com variação no número de células brancas que compõem o leucograma.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Referências

- CHEN, W. *et al.* The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 3, 2015.
- CURFS, J. H. *et al.* A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clinical Microbiology Review**, v. 10, n. 4, 1997.
- GIOENI, D. *et al.* Oral transmucosal or intramuscular administration of dexmedetomidine–methadone combination in dogs: sedative and physiological effects. **Animals**, v. 10, n. 11, p.1-11, 2020.
- GRANHOLM, M. *et al.* Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. **Veterinary Record**, v. 160, p. 891-897, 2007.
- HECTOR, R. C. *et al.* Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine or MK-467 on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, p. 755-765, 2017.
- HENG, T. SP *et al.* The Immunological Genome Project: networks of gene expression in immune cells. **Nature immunology**, v. 9, n. 10, p. 1091-1094, 2008.
- IROLA, T. *et al.* Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 8, p. 825-831, 2011.
- LIN, E. *et al.* Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgical research review**, v. 127, n. 2, p. 117-126, 2000.
- LIN, G. Y. *et al.* Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 2, p. 141-153, 2008.
- MATALKA, Khalid Z. *et al.* Dopamine selectively modulates lipopolysaccharide-induced TNF-alpha, IFN-gamma and IL-10 within mice tissues. **Neuroendocrinology Letters**, v. 32, n. 2, p. 176-186, 2011.
- MEMIS, D.; HEKIMOGLU, S. VATAN, I.; YANDIM, T.; YUKSEL, M. SUT. N. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pi to sepsis, in critically ill patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 4, p. 550-552, 2007.
- MORAN-MUÑOZ, R. *et al.* Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 58, n. 7, p. 729, 2017.
- NONATO, Arthur Oliveira *et al.* Impaired Ca²⁺ Homeostasis and Decreased Orai1 Expression Modulates Arterial Hyporeactivity to Vasoconstrictors During Endotoxemia. **Inflammation**, v. 39, p. 1188-1197, 2016.
- PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 360-368, 2015.
- PAVLICA, M. *et al.* Cardiopulmonary Effects and Pharmacokinetics of Dexmedetomidine Used as an Adjunctive Analgesic to Regional Anesthesia of the Oral Cavity with Levobupivacaine in Dogs. **Animals**, v. 12, n. 9, p. 1217, 2022.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

PIAZZA, O. *et al.* Effect Of $\alpha 2$ -adrenergic agonists and antagonists on cytokine release from human lung macrophages cultured in vitro. **Translational Medicine UniSa**, v. 15, p. 67, 2016.

RAEBURN, C. D. *et al.* Cytokines for surgeons. **The American Journal of Surgery**, v. 183, n.3, 2002.

RASZPLEWICZ, J.; MACFARLANE, P.; WEST, E. Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 6, p. 584-589, 2013.

SALARIAN, S. *et al.* Dexmedetomidine Mechanism of Action: an update. **Journal of Cellular & Molecular Anesthesia**, v. 1, n. 2, p. 91-94, 2016.

SILVERSTEIN, Deborah C.; SANTORO BEER, Kari A. Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 25, n. 1, p. 48-54, 2015.

SINN, L. Advances in behavioral psychopharmacology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 48, n. 3, p. 457-471, 2018.

SPINOSA H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1420p. 2017.

STOCKHAM, Steven L.; SCOTT, Michael A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. v. 8, p. 368-375, 2011.

SUMMERS, April M. *et al.* Clinical features and outcome of septic shock in dogs: 37 Cases (2008-2015). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 31, n. 3, p. 360-370, 2021.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

WANG, K. *et al.* Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. **British journal of anaesthesia**, v. 123, n. 6, p. 777-794, 2019.

WANG, Yi-Li *et al.* The cardioprotective effect of hypertonic saline is associated with inhibitory effect on macrophage migration inhibitory factor in sepsis. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.

XIAO, J. *et al.* Modulation of natural killer cell function by alpha-adrenoreceptor-coupled signalling. **Neuroendocrinology Letters**, v. 31, n. 5, p. 635, 2010.

YANMAZ, L. E. *et al.* Effects of intramuscular and intranasal administration of midazolam-dexmedetomidine on sedation and some cardiopulmonary variables in New Zealand White rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 1, p. 113-117, 2022.

YUKI, K. The immunomodulatory mechanism of dexmedetomidine. **International Immunopharmacology**, v. 97, p. 107709, 2021.

ZHANG, J.M; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **Internacional Anesthesiology Clinics**, v. 45, n. 2, 2007.

ZHANG, Yong *et al.* Dexmedetomidine mitigate acute lung injury by inhibiting IL-17-induced inflammatory reaction. **Immunobiology**, v. 223, n. 1, p. 32-37, 2018.