

Descripción de un protocolo en base a dexmedetomidina y ketamina en conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*)

ESTEFANÍA FLORES P.¹, M.V, DANIELLE RUFINO A.¹, M.V, ANDRÉS BASTÍAS P.¹, M.V,
GINO CATTANEO U.¹ M.V. y ANGÉLICA MORALES M. M.V., M.S.

¹ Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

ABSTRACT

DESCRIPTION OF A PROTOCOL BASED IN DEXMEDETOMIDINE AND KETAMINE IN DOMESTIC RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*)

The purpose of this study was the evaluation of an anaesthetic protocol based on dexmedetomidine in association with ketamine, applied to 26 adult rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), registering the effects on physiological measurements (heart rate, respiratory rate, body temperature and systolic arterial pressure) and determining their anaesthesiological characteristics. Once initial physiological measurements were registered, dexmedetomidine was administrated as a pre-anaesthetic agent, using an intravenous 10 µg/kg dose. Physiological variables were checked every 5 minutes, from this moment, during a total of 35 minutes. After 15 minutes from dexmedetomidine administration, ketamine was given intravenously, on a dose-effect basis, as an anaesthetic induction agent. Average dose of ketamine intravenous induction was 32,69 mg/kg, administrated in an average time of 18,46 seconds, achieving a surgical anaesthetic period of 23,19 minutes, followed by 37,77 minutes of post anaesthetic motor depression. Total anaesthetic time was 51,23 minutes. Heart and respiratory rates were kept between the normal ranges for the rabbits, without any life compromise. Systolic arterial pressure and body temperature were under the minimum value determined as normal for the species

Key words: Anesthesiology, Dexmedetomidine, Rabbit.

RESUMEN

Se sometió a estudio un protocolo anestésico a base de dexmedetomidina clorhidrato (*Precedex*[®]) asociado a ketamina clorhidrato (*Imalgene 1000*[®]), en 26 conejos adultos y sanos, describiendo sus efectos en las variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y presión arterial sistólica) y determinando sus características anestesiológicas. Luego del registro de las variables fisiológicas basales, se administró a los animales la dexmedetomidina como preanestésico, en dosis fija de 10 µg/kg, vía endovenosa, y se siguió registrando los valores de esas variables a cada 5

minutos. En el minuto 15 del experimento, se administró ketamina, también por vía endovenosa, como agente inductor anestésico y se siguió registrando los valores de las mismas variables hasta el minuto 35 del experimento. La dosis de inducción endovenosa fue de 50 ± 13 mg/kg, administrada en 27 ± 10 segundos, proporcionando un tiempo de anestesia quirúrgica de 37 ± 17 minutos, seguido de 48 ± 32 minutos de depresión motora post anestésica, dando un tiempo de anestesia total de 58 ± 45 minutos. Bajo la acción del protocolo estudiado, las variables fisiológicas se mantuvieron, en general, dentro de los rangos fisiológicos normales para la especie, sin evidenciar compromiso vital en los individuos anestesiados.

Palabras clave: Anestesiología, Dexmedetomidina, Conejo.

INTRODUCCIÓN

En medicina veterinaria son indispensables los métodos farmacológicos de contención, tranquilización y anestesia, para diversos procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos. La aparición de nuevas drogas anestésicas, cada vez más eficaces y seguras, en el campo de la medicina humana, obliga a su evaluación en medicina veterinaria, para determinar sus efectos y de esta manera poder incluirlas en el arsenal terapéutico tradicional, para la confección de protocolos anestésicos cada vez más seguros.

La dexmedetomidina, (*Precedex*[®]), es un nuevo fármaco tranquilizante, agonista selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos, presenta una especificidad α_1 : α_2 de 1:1600, evitando, de este modo, los efectos indeseables que se producen como consecuencia de la activación de los receptores α_1 (Scheinin y col., 1992). Ha sido introducido en anestesiología humana como preanestésico, debido sus propiedades analgésicas y sedantes (Mato y col., 2002) y puede producir, por sí solo, anestesia (Vickery y col., 1988). Disminuye en hasta un 95% la concentración alveolar mínima (CAM) del halotano (Segal y col., 1989), también disminuye los requerimientos de isoflurano (Savola y col., 1991a), el propofol (Peden y col., 2001), la ketamina (Joo y col., 2000), en estudios experimentales. Se describen como ventajas producir mínimos efectos en los sistemas respiratorio y cardiovascular, no ser acumulativo y no causar tolerancia adquirida después de su administración repetida (Scheinin y col., 1992). Además de la disminución de la cantidad de fármacos anestésicos, su recuperación esta exenta de estrés o excitación, efecto que para veterinaria es de suma importancia, para el éxito

de una cirugía. Además, atenúa la respuesta hemodinámica de los pacientes durante el proceso de intubación endotraqueal y cuando se produce el estímulo quirúrgico, proporcionando estabilidad cardiovascular durante la cirugía (Scheinin y col., 1992).

Sin embargo, da lugar a los efectos característicos de los agentes agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, como por ejemplo sedación e hipotermia (MacDonald y col., 1991). El efecto adverso más importante es la intensa bradicardia que produce, por lo que el sistema cardiovascular debe ser monitoreado cuidadosamente (Bol y col., 1997), sin embargo, este problema puede mitigarse mediante la administración lenta de la droga (Villela, 2003). La dexmedetomidina también es epileptogénica, ya que reduce el umbral de producción de convulsiones en un modelo experimental de epilepsia generalizada en la rata (Mirski y col., 1994) y en gatos anestesiados con enflurano (Miyazaki y col., 1999).

Cuando la dexmedetomidina es administrada junto con la ketamina existe una potenciación de la capacidad antinociceptiva y una reducción de los requerimientos intraoperatorios de esta última, además, es capaz de disminuir los efectos cardioestimulantes y los efectos adversos en el SNC inducidos por la ketamina (Levanen y col., 1995).

Los resultados descritos en humanos motivaron el interés en utilizar la dexmedetomidina clorhidrato, por su capacidad analgésica y sedante, en combinación con un anestésico disociativo, el clorhidrato de ketamina, en un ensayo en conejos, con el objetivo de estudiar las características de la interacción farmacológica entre ellos y disponer de un nuevo protocolo anestésico de uso veterinario.

MATERIAL Y MÉTODO

Material biológico

Se utilizaron 26 conejos, número determinado según la fórmula de Cochran (1963), considerando una potencia de un 90%, un error a de 5%, y una desviación estándar de 30.

Material anestesiológico

Clorhidrato de dexmedetomidina (*Precedex*[®]), ampolla de 2 ml con 100 µg/ml. Clorhidrato de ketamina (*Imalgene 1000*[®]), frasco ampolla de 10 ml al 10%. Agua bidestilada. Suero fisiológico. Equipo de infusión de suero pediátrico. Mariposas de 23 G y 25 G. Llave de 3 pasos. Jeringas desechables de 1 y 10 ml. Fonendoscopio, termómetro digital. Medidor de presión doppler percutáneo. Linterna y pinzas. Fichas de control de anestesia.

Método

Registro de datos

Previo a la administración del protocolo anestésico, todos los individuos fueron sometidos a un examen físico, en el que se registraron los datos referentes al peso, sexo y estado físico. También se registraron las variables fisiológicas basales (T0): frecuencia cardíaca (FC), expresada en latidos por minuto; frecuencia respiratoria (FR), expresada en ciclos por minuto y temperatura rectal (T°), expresada en grados Celsius.

Administración del Protocolo anestésico

Luego del examen físico, se procedió a canular de la vena marginal de la oreja, con una mariposa de 23 ó 25 G, que se conectó a un equipo de infusión pediátrico, administrándose suero fisiológico, a una velocidad de 10 ml/kg/h. Posteriormente, se colocó el doppler, para el registro de la presión arterial sistólica (PAs), ubicando el transductor percutáneo en la superficie caudal del miembro anterior, sobre la arteria ulnar. Luego de esto, se administró la *dexmedetomidina*, en dosis 10 µg/kg de peso, por vía endovenosa, registrándose las variables fisiológicas a los 5, 10 y 15 minutos de su aplicación (T5, T10 y T15). Una vez terminados estos registros se procedió a realizar la inducción anestésica usando *ketamina* al 0,5%, administrada modalidad dosis-efecto. La inducción se consideró alcanzada cuando los individuos perdieron el reflejo de cabeza erguida

y estación. A partir de este momento se registraron las variables fisiológicas antes mencionadas, cada 5 minutos, hasta la recuperación anestésica (T20 a T35). También se registraron los efectos colaterales producidos por la administración del protocolo.

Determinación de variables anestesiológicas

Se determinaron las siguientes variables anestesiológicas:

- **Dosis de inducción anestésica (DIA).** Es la cantidad de miligramos de ketamina, por kilogramo de peso corporal, que se administró para lograr la inducción anestésica.
- **Tiempo de inducción anestésica (TIA).** Es el lapso de tiempo, medido en segundos, que se inició con la administración endovenosa del fármaco inductor y terminó cuando se alcanzó la inducción anestésica.
- **Tiempo de anestesia quirúrgica (TAQ).** Es el lapso de tiempo, medido en minutos, que transcurre desde que se obtiene el nivel de inducción esperado hasta que el paciente recupera la sensibilidad. Esto último se determinó por la presencia de movimientos de alguna parte del cuerpo frente al estímulo doloroso producido al pinzar la piel del abdomen, de la zona lumbar o el pliegue interdigital. Ese tiempo permite estimar los procedimientos que se pueden realizar bajo el efecto del fármaco estudiado tan sólo con la dosis de inducción.
- **Tiempo de depresión motora post anestésica (TDMPA).** Es el lapso de tiempo, expresado en minutos, que transcurre desde la recuperación de la sensibilidad hasta la recuperación motora voluntaria, manifestada por la presencia de cabeza erguida y estación. La importancia de esta variable es que una vez recuperada la actividad motora, el paciente recupera los mecanismos protectores que contribuyen a la conservación de la vida del individuo.
- **Tiempo de anestesia total (TAT).** Es el tiempo que transcurre desde el inicio de la administración de la ketamina (inducción) hasta cuando el paciente está en estación.

Método estadístico

Con los datos recopilados de los registros individuales de los 26 conejos anestesiados, se realizó una descripción estadística de las

variables fisiológicas. Se determinó el promedio, la desviación estándar, el coeficiente de variación y el valor mínimo y máximo de las variables fisiológicas desde su medición basal hasta la última medición (T0 a T35). Además se realizó un análisis de varianza de 2 criterios y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer, para comparar los valores de la FC, FR, T° y PAS en los distintos tiempos registrados.

Para establecer las relaciones que pudieran existir entre las variables anestesiológicas medidas a lo largo del estudio, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Para cada tiempo se buscó la relación entre las siguientes variables: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial sistólica, tiempo al primer movimiento, tiempo a cabeza erguida y tiempo de estación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Efecto del protocolo anestésico sobre las variables fisiológicas

1.1 Análisis de la variación de la frecuencia cardíaca en el tiempo (Figura 1)

La frecuencia cardíaca basal (tiempo cero) fue de 218,38 latidos/minuto en promedio, con un valor mínimo y máximo de 132 y 372 latidos/minuto respectivamente. A los 5 minutos de administrada la dexmedetomidina, el promedio de la frecuencia cardíaca descendió a 195,77 latidos/minuto promedio, con valores extremos de 124 y 260 latidos/minuto. Este efecto bradicardizante coincide con lo revisado en la literatura (Bol y col., 1997). En el minuto 10 se observó un

aumento en esta variable fisiológica en un 4,4%. En el minuto 15 del experimento se administró la ketamina, cuando la frecuencia cardíaca había disminuido en un 3,5% en promedio, respecto de la medición basal. Del minuto 20 al 35 se mantiene relativamente estable, con un valor promedio cercano a los 200 latidos/minuto. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas de los promedios de las frecuencias cardíacas a lo largo del ensayo ($p = 0,0970$), manteniéndose en todo momento dentro del rango de valores considerados normales para la especie (Aeschbacher, 1995), lo que indica que la asociación de la dexmedetomidina con ketamina es una asociación segura en relación a este parámetro.

1.1.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus frecuencias cardíacas en el tiempo

En relación a la distribución de los datos de la frecuencia cardíaca, un 82,2% de las observaciones se concentraron entre 156 a 263 latidos/minuto, lo que es deseable en un episodio anestésico. Entre 120 a 155 latidos/minuto, se encontraron sólo 26 conejos sumados en los diferentes tiempos. Las demás observaciones se concentraron en valores más altos de frecuencia cardíaca, donde un 2,9% (6 conejos) estuvo entre 264 y 299 latidos/minuto, mientras que sólo 2 conejos tuvieron la frecuencia cardíaca mayor a 300 latidos/minuto y 3 conejos sobre 336 latidos/minuto.

Esta distribución de frecuencias indica que la asociación de la dexmedetomidina con la ketamina mantiene la frecuencia cardíaca dentro del

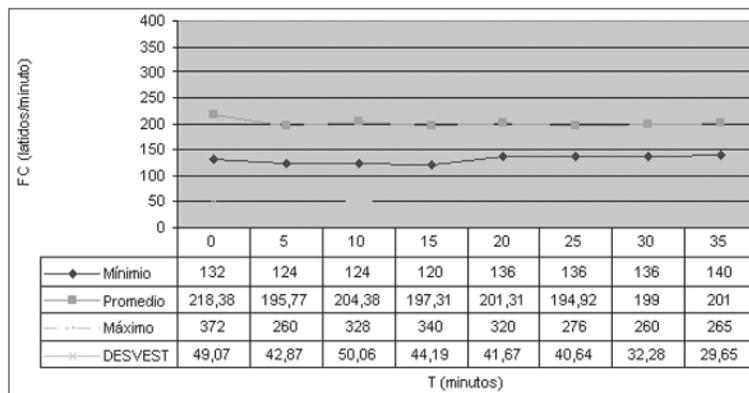


Figura 1. Variación de la frecuencia cardíaca en el tiempo.

rango considerado seguro para el conejo, en la gran mayoría de las observaciones de este estudio, lo que permite pensar que la dexmedetomidina, por ser un agonista α_2 adrenérgico, mantiene esa variable a través del tiempo, sin producir bradicardia, pero sí, una taquicardia leve en 8 conejos.

1.2 Frecuencia Respiratoria (FR)

1.2.1 Análisis de la variación de la frecuencia respiratoria en el tiempo (Figura 2)

Durante el episodio anestésico, la frecuencia respiratoria varió de 108,3 a 71,46 ciclos por minuto en promedio, es decir, bajó un 34%. La mayor caída de la frecuencia respiratoria se produjo en el minuto 20, cuando se registró 56,54 ciclos/minuto, en promedio. También en el minuto 20 se presentó la menor desviación estándar, 22,38. La menor variabilidad se presenta entre los minutos 5 y 25.

Se puede observar que las mayores variaciones en la frecuencia respiratoria se dan al inicio y al término del episodio anestésico (de 40 a 280 inspiraciones/minuto en el minuto cero; y de 24 a 192 inspiraciones/minuto en el minuto 35). En el transcurso de la experiencia, la frecuencia respiratoria se mantuvo estable y con valores cercanos al promedio obtenido desde el minuto 5 al minuto 25, que fue de 66,6 inspiraciones/minuto.

Se puede concluir que el protocolo administrado produce una disminución de la FR en relación a los valores basales, pero la mantiene en todo momento dentro del rango establecido en la literatura como normal para el conejo (Aeschbacher, 1995).

1.2.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus frecuencias respiratorias en el tiempo

Se observa que en el minuto cero el 69% de las observaciones se encuentran entre los 56 y 151 inspiraciones/minuto. En cambio, a los 5 minutos la mayoría de las observaciones, un 53% presenta de 56 a 67 inspiraciones/minuto. A partir de los 10 minutos de controlada la frecuencia respiratoria, en la mayoría de los conejos fue menor a 119 inspiraciones/minuto, pudiéndose considerar dentro de los valores estimados normales para la especie.

1.3 Temperatura (T°C)

1.3.1 Análisis de la variación de la temperatura corporal en el tiempo (Figura 3)

En relación a la temperatura corporal, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los individuos ($p = 0,0001$), y en el transcurso del tiempo ($p = 0,0062$).

La variación de la temperatura en promedio fue de 1,7%, donde el promedio más alto fue de 38,13°C, en el minuto cero, y el más bajo fue de 37,47°C, en el minuto 35.

La mayoría de los conejos en estudio mantuvieron su temperatura corporal en un rango de valores de temperatura aceptables para un evento quirúrgico (entre 37,47°C a 38,13°C).

Si se considera que los valores basales se encontraban al límite inferior del rango considerado normal para el conejo, la asociación de dexmedetomidina y ketamina permitió que la temperatura de los animales se mantuviera

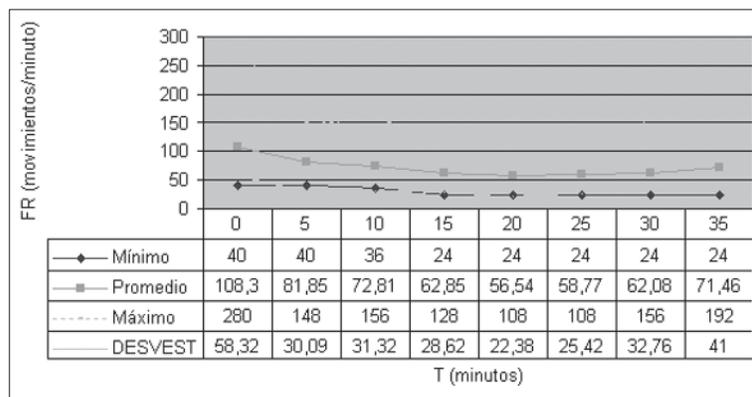


Figura 2. Variación de la frecuencia respiratoria en el tiempo.

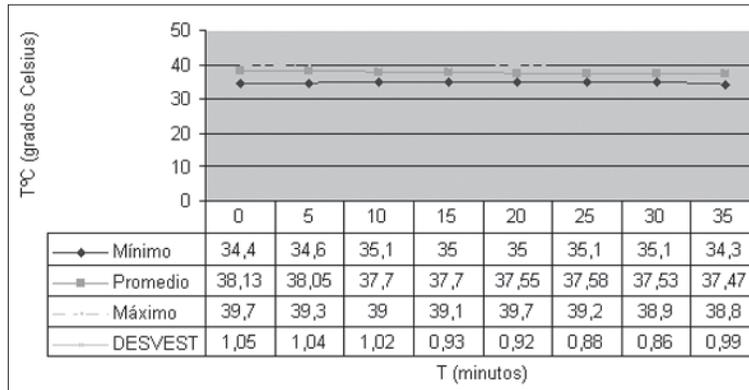


Figura 3. Variación de la temperatura corporal en el tiempo.

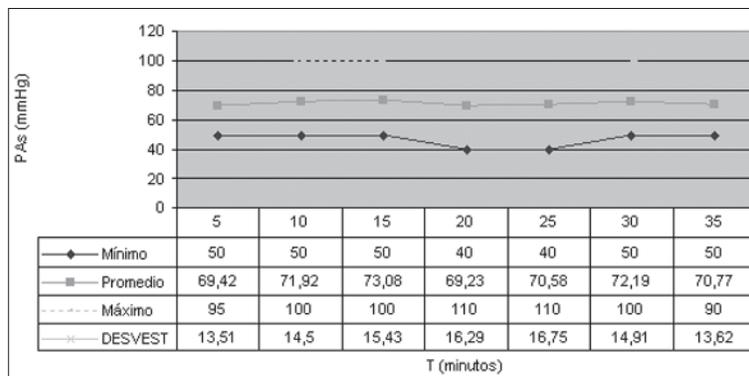


Figura 4. Variación de la presión arterial sistólica en el tiempo.

estable durante el ensayo anestésico, sin el riesgo de caer en hipotermia.

1.3.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus temperaturas corporales en el tiempo

En relación a la distribución de frecuencia de las temperaturas corporales, durante todo el episodio anestésico, las observaciones se concentraron principalmente entre 37°C a 38,7°C, con muy pocos individuos bajo 36,9°C en los diferentes tiempos controlados. Es importante considerar que su temperatura normal es de 38°C a 40°C (Aeschbacher, 1995).

1.4 Presión arterial sistólica (PAs)

1.4.1 Análisis de la variación de la presión arterial sistólica en el tiempo (Figura 4)

Se presentaron diferencias significativas entre los valores registrados de la presión arterial sistólica en los individuos ($p = 0,0001$), pero no

hubo diferencias significativas con el transcurso del tiempo ($p = 0,6610$).

El promedio general de la PAs fue de 71 mmHg. El promedio más bajo se registró en el minuto 20 y el promedio más alto se registró en el minuto 15. Es necesario recordar que los valores normales están entre 80 y 95 mmHg (Aeschbacher, 1995).

Durante el episodio anestésico, la presión arterial sistólica se mantuvo muy estable, lo que indica que la asociación de la dexmedetomidina con la ketamina proporciona un umbral aceptable de presión arterial dado que en los pacientes no hubo problemas de recuperación, en las condiciones experimentales.

1.4.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus presiones arteriales sistólicas en el tiempo

La presión arterial sistólica no fue medida en el tiempo basal porque los conejos estaban al inicio del experimento muy agitados y era

imposible conectarles el equipo Doppler, por esto los registros parten del minuto 5 en adelante (Figura 4). La mayoría de las observaciones, en los diferentes tiempos, se concentraron dentro de los valores de 60 a 79 mmHg y de 80 a 99 mmHg. Los conejos mantuvieron su presión arterial sistólica dentro de un rango de valor esperado y cercano a los valores normales para el conejo, más aún para un episodio anestésico.

Pocos animales mostraron la presión arterial sistólica entre 50 a 59 mmHg, y solamente 2 conejos tuvieron esa variable bajo 49 mmHg, que siendo hipotensión marcada, se recuperó al final de la experiencia.

2. Análisis de las variables anestesiológicas

2.1 Dosis de inducción anestésica (DIA)

La dosis promedio de inducción con ketamina fue de 32,69 mg/kg. La dosis total máxima fue de 50 mg/kg y la mínima, de 13 mg/kg, con una variación de $\pm 4,58$ mg/kg.

La dexmedetomidina no mostró características de agente inductor anestésico como se esperaba; los pacientes se mantenían despiertos observando lo que pasaba a su alrededor. Sin embargo, si produjo tranquilización y un cierto grado de depresión motora.

2.2 Tiempo de inducción anestésica (TIA)

La ketamina se administró en el minuto 15 del ensayo anestésico. En promedio, el tiempo de inducción anestésica fue de 18,46 segundos, con un tiempo mínimo de 10 y un tiempo máximo de 27 segundos, variando $\pm 4,48$ segundos.

2.3 Tiempo de anestesia quirúrgica (TAQ)

El tiempo de anestesia quirúrgica, fue en promedio de 23,19 minutos; con valores que fluctuaron entre 17 y 37 minutos, con una variación de $\pm 4,72$ minutos.

El tiempo de anestesia quirúrgica obtenido, es adecuado para someter al paciente a exámenes minuciosos o intervenciones no complejas, que no ocupen períodos de tiempo demasiado largos.

2.4 Tiempo de depresión motora post anestésica (TDMPA)

En promedio, el primer movimiento se

observó a partir del minuto 37,77. El intervalo de TDMPA fue desde los 32 a los 48 minutos. La variación del promedio fue de $\pm 3,37$ minutos (Anexo 3).

2.5 Tiempo de anestesia total (TAT)

El tiempo de anestesia total, en promedio, fue de 51,23 minutos, con un mínimo de 45 minutos y un máximo de 58 minutos. La variación estándar fue de $\pm 3,88$ minutos.

3. Análisis de la relación entre la dosis de inducción anestésica (DIA) y signos de recuperación del episodio anestésico (primer movimiento, cabeza erguida y estación del animal)

Se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar si había asociación entre las variables anestesiológicas entre sí. Se observó que no hubo correlación entre la DIA de la ketamina y el peso corporal ($r = 0,11$; $p > 0,05$). Esto es, la correlación es muy cercana a cero, lo que indica que la dosis usada para la inducción del paciente no tenía una relación estrecha con el peso corporal de animal. Lo mismo se observó entre la DIA y el TIA ($r = 0,12$; $p > 0,05$), o bien, entre la DIA y el TAQ ($r = 0,05$; $p > 0,05$), es decir, no hay relación entre la DIA, TIA y TAQ.

Con relación a la dosis de inducción anestésica y el primer movimiento observado (TDMPA), hubo una baja correlación positiva entre estas dos variables anestesiológicas. No hay correlación entre la dosis que se usa para la inducción y el primer movimiento del animal.

4. Efectos secundarios

No se observaron reacciones colaterales durante el ensayo.

REFERENCIAS

- 1.- AESCHBACHER G. 1995. Rabbit Anesthesia. Compendium Continuing Education of the Practicing Veterinarian (17): 1004-1011.
- 2.- BOL CJG, DANHOF M, STANSKI DR, MANDEMA JW. 1997. Pharmacokinetic-pharmacodynamic characterization of the cardiovascular, hypnotic, EEG and ventilatory responses to dexmedetomidine in the rat. J Pharmacol Exp Ther 283(3): 1051-1058.

- 3.- COCHRAN WG. 1963. Sampling Techniques. 2^o edición. John Wiley and Sons. New York. p. 413.
- 4.- JOO G, HORVATH G, KLIMSCHA W, KEKESI G, DOBOS I, SZIKSZAY M, BENEDEK G. 2000. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology*. 93(1): 231-241.
- 5.- LEVANEN J, MAKELA ML, SCHEININ H. 1995. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 82(5): 1117-1125.
- 6.- MACDONALD E, SCHEININ M, SCHEININ H, VIRTANEN R. 1991. Comparison of the behavioural and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2 adrenoceptor agonist. *J Pharm Exp Ther* 259(2): 848-854.
- 7.- MATO M, PÉREZ A, OTERO J, TORRES LM. 2002. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 49(8): 407-420.
- 8.- MIRSKI MA, ROSSELL LA, MCPHERSON RW, TRAYSTMAN RJ. 1994. Dexmedetomidine decreases seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology* 81(6): 1422-1428.
- 9.- MIYAZAKI Y, ADACHI T, KURATA J, UTSUMI J, SHICHINO T, SEGAWA H. 1999. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth* 82(6): 935-937.
- 10.- PEDEN CJ, CLOOTE AH, STRATFORD N, PRYS-ROBERTS C. 2001. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 56(5): 408-413.
- 11.- SAVOLA MK, MACIVER MB, DOZE VA, KENDIG JJ, MAZE M. 1991. The alpha 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine increases the apparent potency of the volatile anesthetic isoflurane in rats *in vivo* and in hippocampal slice *in vitro*. *Brain Res* 548(1-2): 23-28.
- 12.- SCHEININ B, LINDGREN L, RANDELL T, SCHEININ H, SCHEININ M. 1992. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 68(2): 126-131.
- 13.- SEGAL IS, VICKERY RG, MAZE M. 1989. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet Scand Suppl* 85: 55-59.
- 14.- VICKERY RG, SHERIDAN BC, SEGAL IS, MAZE M. 1988. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, in halothaneanesthetized dogs. *Anesth Analg* 67: 611-615.
- 15.- VILLELA NR, NACIMENTO PJR. 2003. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. In: *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Campinas, Brasil. Vol. 53 N°1. 97-113.