



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Dexmedetomidina retal em ratos: avaliação dos efeitos sedativos e sobre a mucosa

Volkan Hanci^{a,*}, Kanat Gülle^b, Kemal Karakaya^c, Serhan Yurtlu^a,
Meryem Akpolat^b, Mehmet Fatih Yüce^d, Fatma Zehra Yüce^b e Işıl Özkoçak Turan^d

^a Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Izmir, Turquia

^b Departamento de Histologia e Embriologia, Zonguldak Bulent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquia

^c Departamento de Cirurgia Geral, Zonguldak Bulent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquia

^d Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Zonguldak Bulent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquia

Recebido em 1 de julho de 2013; aceito em 9 de setembro de 2013

Disponível na Internet em 1 de novembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Dexmedetomidina;
Reto;
Rato;
Anestesia;
Mucosa

Resumo

Justificativa e objetivos: Neste estudo pesquisamos os efeitos anestésicos e sobre a mucosa da aplicação retal de dexmedetomidina em ratos.

Métodos: Ratos machos albinos Wistar, com 250-300 g, foram divididos em quatro grupos: Grupo S (n=8) foi um grupo *sham* que serviu de parâmetro para os valores basais normais; Grupo C (n=8) consistiu em ratos que receberam a aplicação retal apenas de soro fisiológico; Grupo IPDex (n=8) consistiu em ratos que receberam aplicação intraperitoneal de dexmedetomidina (100 µg kg⁻¹) e Grupo RecDex (n=8) consistiu em ratos que receberam a aplicação retal de dexmedetomidina (100 µg kg⁻¹). Para a administração dos fármacos por via retal, usamos cânulas intravenosas de calibre 22, com os estiletos removidos. A administração consistiu em avançar a cânula 1 cm no reto e o volume de administração retal foi de 1 mL para todos os ratos. Os tempos (min) de latência e de anestesia foram registrados. Duas horas após a administração por via retal, 75 mg kg⁻¹ de cetamina foram administrados a todos os grupos para anestesia intraperitoneal, seguido por remoção dos retos dos ratos a uma distância 3 cm distal por meio de procedimento cirúrgico abdominoperineal. Os retos foram histopatologicamente examinados e classificados.

Resultados: A anestesia foi feita em todos os ratos do grupo RecDex após a administração de dexmedetomidina. O tempo de início da anestesia no Grupo RecDex foi significativamente mais longo e com uma duração mais curta do que no Grupo IPDex (p < 0,05). No Grupo RecDex, a administração de dexmedetomidina induziu perdas leves a moderadas da arquitetura da mucosa do cólon e reto duas horas após a inoculação retal.

Conclusão: Embora a administração de 100 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina por via retal em ratos tenha resultado em uma duração significativamente maior da anestesia, em comparação com

* Autor para correspondência.

E-mails: vhanci@gmail.com, volkanhanci@yahoo.com (V. Hanci).

KEYWORDS

Dexmedetomidine;
Rectum;
Rat;
Anesthesia;
Mucosa

a administração retal de soro fisiológico, nossas avaliações histopatológicas mostraram que a administração retal de $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina ocasionou danos moderados à estrutura da mucosa retal.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Rectal dexmedetomidine in rats: evaluation of sedative and mucosal effects**Abstract**

Background and objectives: In this study, we investigated the anesthetic and mucosal effects of the rectal application of dexmedetomidine to rats.

Methods: Male Wistar albino rats weighing 250-300 g were divided into four groups: Group S (n = 8) was a sham group that served as a baseline for the normal basal values; Group C (n = 8) consisted of rats that received the rectal application of saline alone; Group IPDex (n = 8) included rats that received the intraperitoneal application of dexmedetomidine ($100 \mu\text{g kg}^{-1}$); and Group RecDex (n = 8) included rats that received the rectal application of dexmedetomidine ($100 \mu\text{g kg}^{-1}$). For the rectal drug administration, we used 22 G intravenous cannulas with the stylets removed. We administered the drugs by advancing the cannula 1 cm into the rectum, and the rectal administration volume was 1 mL for all the rats. The latency and anesthesia time (min) were measured. Two hours after rectal administration, 75 mg kg^{-1} ketamine was administered for intraperitoneal anesthesia in all the groups, followed by the removal of the rats' rectums to a distal distance of 3 cm via an abdominoperineal surgical procedure. We histopathologically examined and scored the rectums.

Results: Anesthesia was achieved in all the rats in the Group RecDex following the administration of dexmedetomidine. The onset of anesthesia in the Group RecDex was significantly later and of a shorter duration than in the Group IPDex ($p < 0.05$). In the Group RecDex, the administration of dexmedetomidine induced mild-moderate losses of mucosal architecture in the colon and rectum, 2 h after rectal inoculation.

Conclusion: Although $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ dexmedetomidine administered rectally to rats achieved a significantly longer duration of anesthesia compared with the rectal administration of saline, our histopathological evaluations showed that the rectal administration of $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ dexmedetomidine led to mild-moderate damage to the mucosal structure of the rectum.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Pré-medicação é a administração pré-operatória de medicamentos sedativos por via nasal, oral, retal, intramuscular ou intravenosa para reduzir o medo do paciente em relação à cirurgia, obter sedação, diminuir a ansiedade e a quantidade necessária de anestésicos.¹⁻⁶ Além dos benzodiazepínicos, como midazolam, comumente usados para esse fim, o uso de alfa-2 agonistas, como clonidina e dexmedetomidina, está ficando cada vez mais popular.³⁻⁸ Para pacientes pediátricos, é essencial que os agentes de pré-medicação sejam administrados de forma não invasiva; isto é, por via transmucosa, nasal ou oral.^{3-5,7,8} A administração por via retal também é preferida, especialmente para a pré-medicação de crianças pequenas.^{2,3,9-11} Estudos anteriores mostraram que, similar a midazolam e cetamina, clonidina pode ser administrada por via retal para pré-medicação.^{2,9-14}

Dexmedetomidina é um agonista alfa-adrenérgico com altos níveis de especificidade e seletividade para os receptores alfa-2. Dexmedetomidina pode ser usada para sedação, analgesia e anestesia em cenários de cuidados intensivos, bem como para aplicações de anestesia local e regional.^{8,15-17} Pesquisas mostraram também que esse

fármaco pode ser administrado como pré-medicação por via oral, nasal, transmucosa ou intramuscular.^{4,8,18-24} No entanto, não existem estudos publicados sobre a aplicação retal de dexmedetomidina como pré-medicação.

A nossa hipótese foi que a administração de dexmedetomidina a ratos por via retal produziria um efeito sedativo sem causar dano à mucosa retal.

Para testar essa hipótese, comparamos os efeitos anestésicos de doses iguais de dexmedetomidina administradas a ratos por via retal ou intraperitoneal. Além disso, comparamos os efeitos histopatológicos da administração por via retal de dexmedetomidina sobre a mucosa retal.

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animal da Faculdade de Medicina da Universidade Bulent Ecevit (anteriormente, Universidade Zonguldak Karaelmas). Todos os animais foram tratados com humanidade e de acordo com as recomendações do comitê de cuidados com animais da universidade e com os princípios de tratamento de animais de laboratório (Nº. de publicação do NIH, 85-23, revisto em 1985). Os ratos foram alojados em local

com temperatura ambiente controlada ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) em um ciclo de 12/12 horas (claro/escuro) e alimentados com ração padrão e água até 12 horas antes do protocolo experimental.

Trinta e dois ratos albinos Wistar machos, com peso entre 250 e 300 g, foram alocados aleatoriamente em quatro grupos de oito ratos cada. O Grupo S ($n=8$) foi um grupo *sham* que serviu de parâmetro para os valores basais normais; o Grupo C ($n=8$) consistiu em ratos que receberam aplicação retal apenas de soro fisiológico; o Grupo IPDex ($n=8$) consistiu em ratos que receberam a aplicação intraperitoneal de dexmedetomidina e Grupo RecDex ($n=8$) consistiu em ratos que receberam a aplicação retal de dexmedetomidina.

Os ratos foram pesados antes do experimento. Para a administração dos fármacos por via retal, usamos cânulas intravenosas de calibre 22G, com os estiletes removidos. A administração consistiu em avançar a cânula 1 cm no reto e o volume de administração retal foi de 1 mL para todos os ratos.²⁵

Identificamos o início e a duração da anestesia em todos os grupos e observamos o reflexo de endireitamento.²⁶ Medimos a latência da anestesia (tempo necessário para a perda do reflexo de endireitamento) e o tempo de anestesia (duração da perda do reflexo de endireitamento) em minutos (min).²⁶ Duas horas após a administração por via retal do medicamento em estudo, 75 mg kg^{-1} de cetamina foram usados em todos os grupos para anestesia intraperitoneal, seguido pela remoção dos retos dos ratos a uma distância 3 cm distal por meio de procedimento cirúrgico abdominoperineal.²⁵ Os retos foram histopatologicamente examinados e classificados.²⁷

Estudo preliminar

Antes do experimento, avaliamos a eficácia de diferentes doses de dexmedetomidina administrada por via retal em estudos anteriores.^{16,17,28} Administrados $1 \mu\text{g kg}^{-1}$, $10 \mu\text{g kg}^{-1}$, $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ e $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina retal a dois ratos de cada grupo.²⁵ No estudo preliminar, não obtivemos anestesia com a administração retal de 1 ou $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina; contudo, obtivemos anestesia em um dos ratos que receberam $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ e em ambos os ratos que receberam $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina retal. Portanto, a dose de $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina foi escolhida para ser administrada por via retal e intraperitoneal.

Grupos

Os ratos do grupo *sham* ($n=8$) não receberam administração de quaisquer substâncias por via retal. Esses ratos foram usados como controles para o exame histopatológico do reto. Eles receberam 75 mg kg^{-1} de cetamina por via intraperitoneal, seguido por remoção dos retos a uma distância 3 cm distal, por meio de cirurgia abdominoperineal.²⁵ Os retos foram histopatologicamente examinados e classificados.²⁷

Os ratos do grupo controle ($n=8$) receberam 1 mL de soro fisiológico através da inserção de 1 cm de uma cânula intravenosa de calibre 22G, sem estilete, no reto. Após a administração de soro fisiológico, medimos a duração da anestesia nos ratos.²⁶ Os retos foram removidos a uma distância 3 cm distal por cirurgia abdominoperineal.²⁶

Os retos foram histopatologicamente examinados e classificados.²⁷

Administramos $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina intraperitoneal aos ratos do grupo IPDex (grupo dexmedetomidina intraperitoneal, $n=8$). Estabelecemos a dose adequada de dexmedetomidina com a ajuda do estudo preliminar e pesquisas anteriores.^{16,17,28} Após a administração de dexmedetomidina, avaliamos a duração da anestesia nos ratos.²⁶

No grupo dexmedetomidina retal (Grupo RecDex, $n=8$), soro fisiológico foi adicionado a $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina para um volume total de 1 mL, administrado por via retal com cânula intravenosa de calibre 22G sem estilete a 1 cm no reto. Após a administração da dexmedetomidina, avaliamos a duração da anestesia nos ratos.²⁶ Os retos foram removidos a uma distância 3 cm distal via cirurgia abdominoperineal.²⁵ Os retos foram histopatologicamente examinados e classificados.²⁷

Avaliação histológica da lesão da mucosa do cólon

Para a observação em microscopia de luz, as amostras de cólon distal foram embebidas em blocos de parafina depois de ser fixadas em solução de formol a 10%. Cortes de cinco micrômetros ($5 \mu\text{m}$) foram obtidos e corados com hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson, com métodos convencionais. Um histologista classificou as alterações patológicas do cólon de modo cego, com a escala de lesão histológica desenvolvida por Leung et al.²⁷ Resumidamente, a lesão da mucosa foi classificada de 0 a 4, de acordo com os seguintes critérios: grau 0, mucosa normal; grau 1, lesão apenas superficial do epitélio; grau 2, lesão do epitélio da metade superior da glândula; grau 3, lesão da maior parte do epitélio glandular que não se estende até a base da glândula e grau 4, destruição do epitélio de toda a glândula.

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o Programa Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) versão 16.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Para os escores e as variáveis com distribuição não normal, os grupos foram comparados com o teste *U* de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis. Os resultados foram expressos como medianas (percentil 25°, 75°). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os resultados relacionados à duração da anestesia e as avaliações histopatológicas dos retos foram registrados.

Duração da anestesia

Anestesia foi obtida em todos os ratos dos grupos dexmedetomidina intraperitoneal e retal após a administração de dexmedetomidina ($p < 0,001$). Em ambos os grupos, a duração da anestesia foi significativamente maior do que nos grupos controle e *sham* ($p < 0,001$). No Grupo IPDex, o início da anestesia ocorreu significativamente mais rápido do que no Grupo RecDex ($p < 0,001$). Por outro lado, a duração da

Tabela 1 Latência da anestesia e tempo de anestesia de acordo com os grupos (mediana [percentil 25°, 75°])

	Grupo S (n=8)	Grupo C (n=8)	Grupo RecDex (n=8)	Grupo IPDex (n=8)	p
Latência da anestesia (min)	0 (0-0)	0 (0-0)	13,50 (11,25-15,75) ^{a,b,c}	8,5 (5-9,75) ^{a,b}	0,001
Tempo de anestesia (min)	0 (0-0)	0 (0-0)	62,50 (47-79) ^{a,b,c}	111,5 (96-115) ^{a,b}	0,001

^a p < 0,001 comparado com o Grupo S; teste U de Mann-Whitney.

^b p < 0,001 comparado com o Grupo C; teste U de Mann-Whitney.

^c p < 0,001 comparado com o Grupo IPDex; teste U de Mann-Whitney.

anestesia no Grupo IPDex foi significativamente mais longa do que no grupo RecDex (p < 0,001) (tabela 1).

Achados histopatológicos

As características histológicas das paredes do cólon e do reto dos grupos *sham* e controle foram determinadas como normais (fig. 1A-D). No Grupo RecDex, o fármaco induziu perdas leves a moderadas da arquitetura da mucosa do cólon e do reto duas horas após a inoculação retal (fig. 1E-F). Os exames histológicos mostraram a presença de lesão da mucosa com perda de células epiteliais glandulares e superficiais. Como mostra a tabela 1, a classificação microscópica (2 [2-2]) dos cólons do Grupo RecDex foi significativamente maior do que a dos segmentos do reto e cólon dos ratos dos grupos *sham* e controle (p < 0,001) (tabela 2).

Discussão

Neste estudo, a administração de dexmedetomidina por via retal mostrou ter atividade anestésica, mas também causar dano significativo à mucosa retal de ratos, em comparação com os grupos controle e *sham*.

Os agonistas alfa-2 constituem um grupo de fármacos normalmente usados em anestesia para efeitos de sedação, analgesia e anestesia.^{11-14,18-24} Clonidina, um membro desse grupo, também pode ser usada como pré-medicação.¹¹⁻¹⁴ A administração de pré-medicação por via retal é particularmente preferida em crianças pequenas devido à facilidade de administração.^{2,3,9-11}

Estudos anteriores relataram que clonidina pode ser usada de forma eficaz por via retal.¹¹⁻¹⁴ Ao comparar a eficácia de clonidina e midazolam administrados por via retal, Bergendahl et al.¹¹ descobriram que o uso de clonidina como pré-medicação resultou em escores menores de dor do que midazolam no período pós-operatório imediato. Os autores também relataram que as crianças que receberam cetamina por via retal apresentaram mais sedação nas primeiras 24 horas de pós-operatório do que as que receberam midazolam.¹¹ Em um estudo que comparou a administração por via retal de clonidina (25 µg kg⁻¹) e midazolam (300 µg kg⁻¹) para prevenir o aumento de neuropeptídeo Y, causado por intubação traqueal em crianças, Bergendahl et al.¹³ concluíram que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Um estudo que investigou as características farmacocinéticas de clonidina administrada por via retal mostrou que a sua concentração plasmática máxima foi de 0,77 ng mL⁻¹ e que o tempo

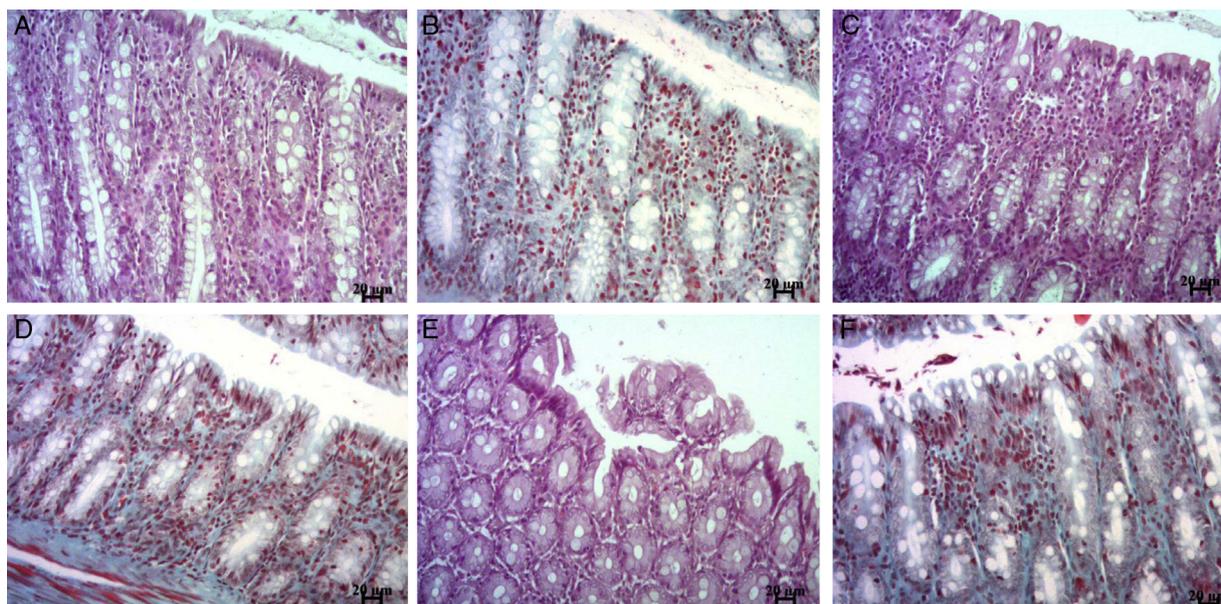


Figura 1 Micrografias representativas das seções do cólon de ratos coradas com hematoxilina-eosina (A, C, E) ou com tricrômico de Masson (B, D, F). Mucosa do cólon normal do Grupo S e Grupo C, (A-D). Ratos tratados com dexmedetomidina retal mostrando perda leve a moderada de células epiteliais glandulares e superficiais (E, F). Escala linear = 20 µm.

Tabela 2 Escores de avaliação histopatológica de acordo com os grupos (mediana [percentil 25°, 75°])

	Grupo S (n = 8)	Grupo C (n = 8)	Grupo RecDex (n = 8)	p
Classificação microscópica	0 (0-0)	0 (0-0)	2 (2-2) ^{a,b}	0,001

^a p < 0,001 comparado com o Grupo S; teste U de Mann-Whitney.

^b p < 0,001 comparado com o Grupo C; teste U de Mann-Whitney.

necessário para atingir essa concentração foi de 51 min.¹⁴ O mesmo estudo mostrou que a meia-vida de clonidina retal foi de 12,5 horas e a biodisponibilidade de 95%. Os autores relataram que a concentração plasmática de clonidina atingiu níveis clinicamente eficazes 10 minutos após a administração retal¹⁴ e também que 2,5 µg kg⁻¹ de clonidina administrados por via retal a crianças aproximadamente 20 minutos antes da indução da anestesia pode atingir uma concentração plasmática clinicamente eficaz.¹⁴

Dexmedetomidina é um agonista alfa-adrenérgico altamente específico e sensível que pode ser administrado por via oral, nasal, transmucosa ou intramuscular como pré-medicação.^{4,8,18-24}

Özcengiz et al.²⁰ mostraram que dexmedetomidina oral pode prevenir a agitação pós-sevoflurano em crianças. Yuen et al.⁴ relataram que 1 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina intranasal produziu sedação significativamente maior em crianças com idades entre 2-12 anos, em comparação com midazolam oral. Os autores enfatizaram que dexmedetomidina e midazolam criaram condições de pré-medicação semelhantes e que ambos eram aceitáveis.⁴ Em outro estudo, Yuen et al.²⁹ descobriram que, em média, a sedação teve início 25 minutos após a administração de dexmedetomidina por via intranasal e que a média de duração da sedação foi de 85 minutos. Sakurai et al.²¹ relataram que 3-4 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina administrados por via oral a crianças uma hora antes da cirurgia foram confiáveis e eficazes.

Em uma comparação dos efeitos de dexmedetomidina (2 µg kg⁻¹) e midazolam (2 µg kg⁻¹) administrados como pré-medicação por via intranasal a pacientes pediátricos, Talon et al.²² descobriram que os dois fármacos apresentaram características semelhantes de indução e recuperação anestésica. No entanto, os autores relataram que dexmedetomidina foi mais eficaz na indução do sono e que esse fármaco era uma opção útil ao midazolam oral.²²

Embora a administração de clonidina por via retal e de dexmedetomidina por via oral, nasal e transmucosa como pré-medicação esteja definida, não há estudo sobre a administração de dexmedetomidina por via retal.

Em nosso estudo, a administração retal de 100 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina proporcionou anestesia em todos os ratos do grupo. A duração da anestesia em ambos os grupos que receberam dexmedetomidina por via intraperitoneal e retal foi significativamente maior do que nos grupos controle e sham. No entanto, o início da anestesia foi significativamente mais tardio no grupo dexmedetomidina retal do que no grupo dexmedetomidina intraperitoneal e a duração da anestesia foi significativamente menor do que no grupo intraperitoneal.

A administração por via retal é um método opcional de pré-medicação, especialmente em crianças pequenas. Os mecanismos de absorção dos fármacos administrados

por via retal são semelhantes aos do sistema gastrointestinal superior. O transporte passivo é o principal mecanismo de absorção de um medicamento retal. A velocidade de absorção dos fármacos administrados por via retal é influenciada por fatores como o peso molecular, a solubilidade lipídica e o grau de ionização do medicamento. No entanto, há relato de que a administração de medicamentos por via retal causa efeitos secundários, como inflamação local, lesão da mucosa retal, ulceração, sangramento e dor retais.³⁰

A administração retal de agentes anestésicos também pode causar danos à mucosa retal.²⁵ Estudos anteriores mostraram que a administração por via retal de metoexital a 10% provoca lesão na mucosa retal de ratos que inicia em minutos, torna-se perceptível em 60 minutos e progride em 24 horas.²⁵

No entanto, há poucos estudos dos efeitos dos alfa-2 agonistas sobre a mucosa retal.^{31,32} Maxson et al.³¹ relataram o uso de clonidina em ratos para diminuir a produção de muco em um modelo de isquemia/reperfusão intestinal. Em um relato de caso, o uso prolongado de clonidina foi relatado como causador de penfigoide cicatricial em mucosa anal, vulvar e pele perianal.³² Nesse caso, o exame de imunofluorescência direta das lesões indicou a possibilidade de danos aos tecidos mediados pelo sistema Complemento entre as células basais da epiderme e a membrana basal.³²

Em nossa revisão da literatura, não encontramos um estudo que avaliou os efeitos da administração de clonidina por via retal sobre as células da mucosa retal. Em nosso estudo, descobrimos que a administração de 100 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina por via retal causou perda moderada da superfície da mucosa retal e das células epiteliais glandulares. Acreditamos que a lesão da mucosa causada por dexmedetomidina pode ter um mecanismo semelhante ao da clonidina.^{31,32} Contudo, não investigamos os mecanismos de formação de lesão da mucosa no presente estudo. Esses resultados preliminares em ratos podem não ser observados na mucosa retal de seres humanos, devido à dose elevada e alta concentração resultante da aplicação à mucosa retal no presente estudo. Acreditamos que estudos futuros devem investigar os efeitos de dexmedetomidina sobre a mucosa retal e a reversibilidade dos danos.

A dose de dexmedetomidina usada em nosso estudo foi identificada como a mais eficaz para administração retal no estudo preliminar. Vários estudos relataram os efeitos neuroprotetores de dexmedetomidina, embora em doses mais elevadas (até 100 µg kg⁻¹).³³⁻³⁵

Em conclusão, embora administração de dexmedetomidina por via retal em ratos tenha proporcionado uma duração significativamente mais longa da anestesia, em comparação com o soro fisiológico, nossa análise

histopatológica revelou que o tratamento anterior levou a danos moderados da estrutura da mucosa retal. Portanto, para o uso seguro de dexmedetomidina como pré-medicação administrada por via retal, acreditamos que estudos futuros são necessários para esclarecer os efeitos do fármaco sobre a mucosa retal.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, et al. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010;113:968–76.
2. Zanette G, Micaglio M, Zanette L, et al. Comparison between ketamine and fentanyl-droperidol for rectal premedication in children: a randomized placebo controlled trial. *J Anesth*. 2010;2:197–203.
3. Bozkurt P. Premedication of the pediatric patient - Anesthesia for the uncooperative child. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:211–5.
4. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2008;106:1715–21.
5. Hosey MT, Asbury AJ, Bowman AW, et al. The effect of transmucosal 0.2 mg/kg midazolam premedication on dental anxiety, anaesthetic induction and psychological morbidity in children undergoing general anaesthesia for tooth extraction. *Br Dent J*. 2009;207:E2 (discussion 32–33).
6. Cruz JR, Cruz DF, Branco BC, et al. Clonidine as pre-anesthetic medication in cataract extraction: comparison between 100 microg and 200 microg. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:694–703.
7. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, et al. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:1143–9.
8. Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20:256–64.
9. Wang X, Zhou ZJ, Zhang XF, et al. A comparison of two different doses of rectal ketamine added to 0.5 mg \times kg⁽⁻¹⁾ midazolam and 0.02 mg \times kg⁽⁻¹⁾ atropine in infants and young children. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:900–4.
10. Sayin MM, Mercan A, Ture H, et al. The effect of 2 different concentrations of rectal ketamine on its premedicant features in children. *J Saudi Med*. 2008;29:683–7.
11. Bergendahl HT, Lönnqvist PA, Eksborg S, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:1292–300.
12. Constant I, Lepout Y, Richard P, et al. Agitation and changes of Bispectral Index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth*. 2004;92:504–11.
13. Bergendahl HT, Eksborg S, Kogner P, et al. Neuropeptide Y response to tracheal intubation in anaesthetized children: effects of clonidine vs midazolam as premedication. *Br J Anaesth*. 1999;82:391–4.
14. Lönnqvist PA, Bergendahl HT, Eksborg S. Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. *Anesthesiology*. 1994;81:1097–101.
15. Hanci V, Erdoğan G, Okyay RD, et al. Effects of fentanyl-lidocaine-propofol and dexmedetomidine-lidocaine-propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26:244–50.
16. Hanci V, Erol B, Bektaş S, et al. Effect of dexmedetomidine on testicular torsion/detorsion damage in rats. *Urol Int*. 2010;84:105–11.
17. Hanci V, Karakaya K, Yurtlu S, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:565–8.
18. Ghali AM, Mahfouz AK, Al-Bahrani M. Preanesthetic medication in children: a comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam. *Saudi J Anaesth*. 2011;5:387–91.
19. Mizrak A, Gul R, Ganidagli S, et al. Dexmedetomidine premedication of outpatients under IVRA. *Middle East J Anesthesiol*. 2011;21:53–60.
20. Özcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anesth*. 2011;25:184–8.
21. Sakurai Y, Obata T, Odaka A, et al. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J Anesth*. 2010;24:49–53.
22. Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn Care Res*. 2009;30:599–605.
23. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:932–8.
24. Erkola O, Korttila K, Aho M, et al. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 1994;79:646–53.
25. Hinkle AJ, Weinlander CM. The effects of 10% methohexital on the rectal mucosa in mice. *Anesthesiology*. 1989;71:550–3.
26. Ozbakis-Dengiz G, Bakirci A. Anticonvulsant and hypnotic effects of amiodarone. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10:317–22.
27. Leung FW, Su KC, Pique JM, et al. Superior mesenteric artery is more important than inferior mesenteric artery in maintaining colonic mucosal perfusion and integrity in rats. *Dig Dis Sci*. 1992;37:1329–35.
28. Guneli E, Karabay Yavasoglu NU, Apaydin S, et al. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;88:9–17.
29. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia*. 2010;65:922–9.
30. Bergogne-Bérézin E, Bryskier A. The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:177–85.
31. Maxson RT, Dunlap JP, Tryka F, et al. The role of the mucus gel layer in intestinal bacterial translocation. *J Surg Res*. 1994;57:682–6.
32. Van Joost T, Faber WR, Manuel HR. Drug-induced anogenital cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1980;102:715–8.
33. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. The effect of the α 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-daspartate antagonist S+ ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2003;96:524–31.
34. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the α -adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*. 1999;372:31–6.
35. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, et al. Neuroprotection by the α 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 1993;79:1–7.