

Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care

Joana Afonso¹, Flávio Reis²

Summary: Afonso J, Reis F – Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care.

Background and objectives: To update and review the application of dexmedetomidine in anesthesia and intensive care. This study is a comprehensive review of clinical uses, pharmacology, pharmacokinetics, mechanism of action and adverse effects of dexmedetomidine.

Content: The effective use of sedative-hypnotic agents and analgesics is an integral part of comfort and safety of patients. Dexmedetomidine is a potent and highly selective α -2 adrenoceptor agonist with sympatholytic, sedative, amnestic, and analgesic properties, which has been described as a useful and safe adjunct in many clinical applications. It provides a unique “conscious sedation”, analgesia, without respiratory depression. The current reviewed uses include sedation at Intensive Care Unit – ICU (both adult and pediatric), emergency department, regional and general anesthesia, neurosurgery, sedation for pediatric procedures, awake fiber-optic intubation, cardiac surgery and bariatric surgery.

Conclusions: Dexmedetomidine offers a unique ability of providing both sedation and analgesia without respiratory depression. It is a new agent with a wide safety margin, excellent sedative capacity and moderate analgesic properties. Although its wide use is currently in patients of surgical and non-surgical intensive care units, dexmedetomidine seems to have promising future applications in neuroprotection, cardioprotection and renoprotection. More detailed studies are required to define its role as sedative in critical, neurosurgical and pediatric patients, as anesthesia adjunct and sedative during procedures.

Keywords: Dexmedetomidine; Anesthesia, Analgesia; Intensive Care.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

INTRODUCTION

Effective use of sedative-hypnotic and analgesic agents is an integral part of providing patient comfort and safety. Choosing the appropriate agent or combination is crucial in order to alleviate noxious stimuli, stress and anxiety, while minimizing the risk of adverse events.

Dexmedetomidine is a potent and highly selective α -2 adrenoceptor agonist with sympatholytic, sedative, amnestic, and analgesic properties^{1,2}, which has been described as a useful and safe adjunct in many clinical applications. It is the most recently developed and commercialized agent in this pharmacological class. It provides a unique “conscious sedation” (patients appear to be asleep, but are readily roused), analgesia, without respiratory depression. It decreases central nervous system (CNS) sympathetic outflow in a dose-dependent manner and has analgesic effects best described as opioid-sparing. There is increasing evidence of its organ

protective effects against ischemic and hypoxic injury, including cardioprotection, neuroprotection and renoprotection³.

This work aims to update and review the application of dexmedetomidine in anesthesia and intensive care. It is a comprehensive review of current clinical uses, pharmacology, pharmacokinetics, mechanism of action, and side effects of dexmedetomidine.

HISTORY

The first α -2 adrenoceptor agonist was synthesized in the early 1960s to be used as a nasal decongestant. Early application of the new substance, now known as clonidine, showed unexpected side effects, with sedation for 24 hours and symptoms of severe cardiovascular depression. Subsequent testing led to the introduction of clonidine as an antihypertensive drug in 1966. Over the years, clonidine gained acceptance as a powerful therapy not only for high blood pressure but also for the management of alcohol and drug withdrawal, for adjunctive medication in myocardial ischemia, and for pain and intrathecal anesthesia⁴.

The use of α -2 adrenoceptor agonists as anesthetics is not new. Veterinarians employed xylazine and detomidine for a long time to induce analgesia and sedation in animals⁵, and much of current knowledge was gained from this application. It has recently become evident that complete anesthesia is possible by employing new, more potent α -2 agonists, such as medetomidine and its stereoisomer, dexmedetomidine.

Received from Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal.

¹ DESA; Anesthesiology Consultant

² PhD; Laboratory of Pharmacology & Experimental Therapeutics, IBILI, Medicine Faculty, Coimbra University, Portugal

Submitted on March 28, 2011.

Approved on May 19, 2011.

Correspondence to:

Dra. Joana Afonso

Hospital Pedro Hispano

Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513

Matosinhos, Portugal

E-mail: joanaafonsoo@gmail.com

Dexmedetomidine (Precedex®; Abbott Labs, Abbott Park IL) was approved in the United States, by the Food and Drug Administration (FDA), at the end of 1999, for use in humans as a short-term medication (< 24 hours) for sedation/analgesia in the intensive care unit (ICU) and, thereafter, in some other countries (Czech Republic, for example). Its unique properties render it suitable for sedation and analgesia during the whole perioperative period. Its applications as a premedication, as an anesthetic adjunct for general and regional anesthesia, and as a postoperative sedative and analgesic are similar to those of the benzodiazepines, but a closer look reveals that the α -2 adrenoceptor agonist has more beneficial side effects.

PHYSIOLOGY

α -2 Adrenoceptor agonists

α -2 adrenergic receptors (or adrenoceptors) are transmembrane receptors composed of excitable G-proteins, which cross the cell membrane and link selectively with extracellular ligands: endogenous mediators or exogenous molecules, such as drugs. The α -2 adrenergic receptor consists of three α -2 isoreceptors - α -2a, α -2b and α -2c - which bind α -2 agonists and antagonists with similar affinities and share an amino acid composition homology of approximately 70 to 75%. Sub-receptor specific agonists or antagonists that enhance advantageous effects while limiting deleterious effects may be forthcoming⁶.

α -2 adrenoceptors have been implicated in a variety of physiological functions. The pharmacology of α -2 adrenoceptors is complex, but pharmacological studies, helped by the development of genetic mouse models, have elucidated the physiological effects mediated by the different α -2 adrenoceptor subtypes⁷.

Specific α -2 receptor subtypes mediate the varied pharmacodynamic effects of dexmedetomidine. For example, agonism at the α -2a receptor appears to promote sedation, hypnosis, analgesia, sympatholysis, neuroprotection and inhibition of insulin secretion. Agonism at the α -2b receptor suppresses shivering centrally, promotes analgesia at spinal cord sites, and induces vasoconstriction in peripheral arteries. The α -2c receptor is associated with modulation of cognition sensory processing, mood and stimulant-induced locomotor activity, and regulation of epinephrine outflow from the adrenal medulla. Inhibition of norepinephrine release appears to be equally affected by all three α -2 receptor subtypes³.

These receptors appear to possess presynaptic, postsynaptic and extrasynaptic sites of action. In fact, α -2 adrenergic receptors have been found in platelets and in a variety of organs, including the liver, pancreas, kidney and eye and in the central and peripheral nervous system, at autonomic ganglia and presynaptic and postsynaptic sites. The presynaptic sites of action are clinically significant because they modulate the release of norepinephrine and adenosine triphosphate through a negative feed-back mechanism.

The physiological responses regulated by α -2 receptors vary depending on their location. The stimulation of α -2 receptors in the brain and spinal cord inhibit neuronal firing, which leads to hypotension, bradycardia, sedation and analgesia. The responses from other organs containing α -2 receptors include decreased salivation, secretion, and gastric motility; inhibited renin release; increased glomerular filtration rate; increased secretion of sodium and water in the kidney; decreased intraocular pressure; and decreased insulin secretion from the pancreas. The stimulation of α -2 receptors decreases calcium entry into nerve terminals, which may contribute to its inhibitory effect on neurotransmitter release⁸.

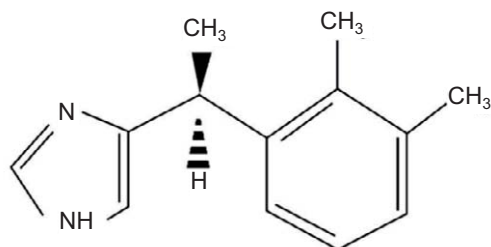
Mechanisms of action

The hypnotic effect of dexmedetomidine is mediated by the hyperpolarization of noradrenergic neurons in the locus ceruleus of the brain stem (a small bilateral nucleus that contains many adrenergic receptors), which is the primary site in modulating wakefulness. When the α -2 adrenergic receptor is activated, it inhibits adenylyl cyclase. This latter enzyme catalyzes the formation of cyclic AMP (cAMP), a crucial second messenger molecule that acts in many catabolic cell processes. By reducing the amount of cAMP in the cell, dexmedetomidine favors anabolic over catabolic pathways. Simultaneously, there is an efflux of potassium through calcium-activated potassium channels and an inhibition of calcium entry into calcium channels in nerve terminals⁹. The change in membrane ion conductance leads to a hyperpolarization of the membrane, which suppresses neuronal firing in the locus ceruleus as well as activity in the ascending noradrenergic pathway¹⁰. The locus ceruleus is also the site of origin for the descending medullospinal adrenergic pathway, which is known to be a key mechanism in regulating nociceptive neurotransmission. The similar mechanisms of α -2 receptors and opioid receptors in this area of the brain have contributed to the thought that there must also be extra-spinal sites of action. When these sites are stimulated, they decrease the firing of nociceptor neurons stimulated by peripheral A and C fibers and also inhibit the release of their neurotransmitters. The analgesic effects are believed to be in the dorsal horn of the spinal cord.

When a hypnotic dose of dexmedetomidine was administered to laboratory animals, norepinephrine release from the locus ceruleus was inhibited. The absence of inhibitory control over the ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) resulted in the release of γ -aminobutyric acid (GABA) and galanin, which further inhibited the locus ceruleus and tuberomammillary nucleus (TMN). This inhibitory response also causes a decrease in the release of histamine, which results in a hypnotic response. This response is similar to that found in normal sleep in that the reduction of norepinephrine release by the locus ceruleus triggers the release of GABA and galanin by the VLPO. These neurotransmitters further inhibit norepinephrine release by the locus ceruleus and suppress histamine secretion by the TMN. The reduced occupancy of the histamine receptors on the cells of the subcortical areas induces a hypnotic state¹¹.

PHARMACOLOGY

Dexmedetomidine is chemically described as (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-*H*-imidazole monohydrochloride. It has a molecular weight of 236.7. It has a pH in the range of 4.5-7. It is water soluble, has a pKa of 7.1. Its partition coefficient in octanol: water at pH 7.4 is 2.89 (Figure 1) ¹².



Dexmedetomidine is the pharmacologically active dextro enantiomer of medetomidine, the methylated derivative of etomidine. It is considered primarily as α -2 adrenoceptor agonist, but also incorporates an imidazoline structure, thus having an agonist effect on imidazoline receptors.

Dexmedetomidine is chemically related to clonidine, but is approximately eight times more specific for α -2 adrenoceptors with α -2: α -1 selectivity ratio of 1620:1, compared with 200:1 for clonidine, especially for the 2a subtype, which makes dexmedetomidine more effective than clonidine for sedation and analgesia ¹². Its effects are dose-dependently reversed by administration of a selective α -2 antagonist, such as atipamezole ³.

PHARMACOKINETICS

Dexmedetomidine follows linear or zero-order kinetics, meaning that a constant amount of the drug is eliminated per hour rather than a constant fraction of the drug eliminated per hour, which is characteristic of first order kinetics. After intravenous administration (IV) in healthy adult volunteers, dexmedetomidine has an onset of action after approximately 15 minutes. Peak concentrations are usually achieved within 1 hour after continuous IV perfusion. Dexmedetomidine is also absorbed systemically through the transdermal, oral, or intramuscular routes, with a mean bioavailability from the latter two routes of 82 and 104%, respectively ³. Protein binding to serum albumin and α 1-glycoprotein is reported to be approximately 94% and remains constant despite varied concentrations of the drug. The bound fraction is decreased significantly in patients with hepatic dysfunction, compared with healthy patients; therefore, a dose reduction in patients with hepatic dysfunction may be required.

It has a rapid distribution phase. Its steady state volume of distribution is 118 L and its distribution half-life ($t_{1/2\alpha}$) is 6 min in adults over the manufacturer-suggested dose ranges of 0.2-0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, an elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) of between 2.0 and 2.5 hours ¹³ and a clearance of 39 L $\cdot\text{h}^{-1}$.

Total plasma clearance of dexmedetomidine is age independent; thus, similar rates of infusion can be used in children

and adults to effect a steady state plasma concentration ¹⁴. However, in patients aged ≥ 65 years, a greater incidence of hypotension and bradycardia was reported; therefore, a dose reduction in this population may be warranted ¹². In children younger than 2 years of age, the volume of distribution at steady state is increased, suggesting that higher doses are required to achieve steady state; but $t_{1/2\beta}$ is prolonged, which may result in increased drug accumulation with time ¹⁴.

Dexmedetomidine is extensively metabolized in the liver through glucuronide conjugation and biotransformation by the cytochrome P450 enzyme system. There are no known active or toxic metabolites. However, hepatic clearance may be decreased by as much as 50% of normal with severe liver disease. No differences have been seen between healthy patients and those with renal impairment. The metabolites are eliminated to the extent of 95% in the urine and 4% in the feces. Considering that the majority of the metabolites are excreted in the urine, there is a theoretical risk that accumulation may result with prolonged administration ¹⁵.

PHARMACODYNAMICS

Hemodynamic effects

A brief biphasic, dose-dependent, cardiovascular response has been reported after the initial administration of dexmedetomidine. The bolus dose of 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ results in an initial increase in blood pressure and a reflex drop in heart rate. This response is seen more often with young and healthy patients. The stimulation of the α -2b receptors in vascular smooth muscle is postulated to be the cause of the increase in blood pressure. The rise in blood pressure can be attenuated by a slow infusion and by avoiding bolus administration of the drug ⁸.

This initial response lasts for 5 to 10 minutes and is followed by a slight decrease in blood pressure due to the inhibition of central sympathetic outflow. The presynaptic α -2 receptors are also stimulated, thereby decreasing norepinephrine release, causing a fall in blood pressure and heart rate. The dose-dependent bradycardiac effect of dexmedetomidine is primarily mediated by the decrease in sympathetic tone and partly by baroreceptor reflex and enhanced vagal activity ^{10,16}.

Therefore, the cardiovascular effects of dexmedetomidine are predictable and can be derived from the α -2 adrenoceptor pharmacological effects. Slow bolus loading or omitting bolus loading ¹⁷ to prevent initial hypertension and reflex bradycardia as well as drug dosing, rate of drug infusion, adequate volume repletion and careful patient selection and monitoring renders dexmedetomidine a substance with predictable side-effects belonging to a pharmacological class with a wide safety margin ¹⁰.

Central nervous system effects

Like other α -2 adrenoceptor agonists, dexmedetomidine provides sedation, hypnosis, anxiolysis, amnesia and analgesia. The dose-dependent sedative/hypnotic effects of dexmedetomidine have been well documented in various experimental

and clinical trials. With increasing doses of dexmedetomidine, profound anesthetic actions have been described, leading to the suggestion that dexmedetomidine could be used as a total intravenous anesthetic^{10,18,19}.

Interestingly, some similarity with natural sleep was observed with dexmedetomidine-induced sedation. This is in accordance with other findings in rats, which proposed that dexmedetomidine converges on a natural sleep pathway, activating pathways that promote endogenous non-rapid eye movement sleep to exert its sedative effect²⁰. It also preserves a cerebral blood flow pattern akin to natural sleep.

The amnesic effects of dexmedetomidine are far less than the benzodiazepines, which provide profound anterograde amnesia that may contribute to confused states on emergence. In contrast, amnesia is achieved with dexmedetomidine only at high plasma levels ($\geq 1.9 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$), without retrograde amnesia¹⁹.

The analgesic properties of dexmedetomidine in humans are more controversial. It has been suggested that the spinal cord is probably the major site of analgesic action of α -2 adrenoceptor agonists. It appears to exert analgesic effects at the spinal cord level and at supraspinal sites. Dexmedetomidine may also provide antinociception through non-spinal mechanisms – intra-articular administration during knee surgery improves postoperative analgesia, with less sedation than the IV route²¹. Suggested mechanisms are activation of α -2a receptors²², inhibition of the conduction of nerve signals through C and A δ fibers, and the local release of enkephalin.

Respiratory effects

Despite profound sedative properties, dexmedetomidine is associated with only limited respiratory effects, even when dosed to plasma levels up to 15 times of those normally achieved during therapy, leading to a wide safety margin²³. Hypercapnic arousal is preserved, and the apnea threshold is actually decreased.

In contrast to infusions of opioids, benzodiazepines, or propofol, dexmedetomidine can safely be infused through tracheal extubation and beyond³. Despite the lack of respiratory depression, only later dexmedetomidine was originally approved by the FDA for use in “initially intubated, mechanically ventilated patients,” that is, it had to be started on ventilated patients but could be continued through and beyond tracheal extubation. In October 2008, dexmedetomidine was approved by the FDA for procedural sedation in non-intubated patients³.

Metabolic effects

Dexmedetomidine and other α -2 agonists suppress shivering, possibly by their activity at α -2b receptors in the hypothalamic thermoregulatory center of the brain. Low-dose dexmedetomidine has an additive effect with meperidine on lowering the shivering threshold, when they are combined. It may also be beneficial in decreasing patient discomfort from postoperative shivering and controlling shivering that may delay therapeutic

hypothermia for acute stroke or CNS injury²⁴. Easley et al.²⁵, in an open-label prospective pediatric study, found that a single intravenous bolus of dexmedetomidine, $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ over 3-5 min, was effective in the treatment of postanesthesia shivering^{9,25}.

Organ protective effects

Myocardial ischemia and cardioprotection

The perioperative period is characterized by increased sympathetic activity, leading to stress-induced tachycardia and hypertension. By attenuating sympathetically mediated hyperdynamic responses, α -2 adrenoceptor agonists ameliorate the hemodynamic profile during the perioperative period. Previous studies have shown that hemodynamic stabilization by the application of α -2 adrenoceptor agonists in the perioperative period leads to a reduction in perioperative myocardial ischemia episodes²⁶.

However, theoretical considerations against the use of α -2 adrenoceptor agonists have been the vasoconstrictive and hypotensive properties, which are potentially proischemic¹⁰. Laboratory investigations showed that large intravenous doses of dexmedetomidine caused moderate regional coronary vasoconstriction without metabolic signs of myocardial ischemia in young domestic pigs at the same time as a marked vasoconstrictive response in the systemic circulation²⁷. At present, a reduction in myocardial ischemia and improved outcomes for patients at risk of cardiac events has only been documented for clonidine as a clinically available α -2 adrenoceptor agonist. The only available data for dexmedetomidine showed that perioperative infusion appeared to benefit the perioperative hemodynamic management of surgical patients undergoing vascular surgery²⁸. Future studies will have to be focused on whether dexmedetomidine provides similar properties in reducing the incidence of myocardial ischemia and postoperative mortality compared with clonidine.

Neuroprotection

Dexmedetomidine possesses neuroprotective properties in various experimental models of cerebral ischemia, and attenuated hypoxic-ischemic brain injury in developing brains, highly susceptible to neuronal damage²⁹. Moreover, a significant improvement in functional neurological outcomes after brain injury was demonstrated²⁹. The exact mechanisms of neuroprotection are not clear, but catecholamine pathways play an important role. α -2 adrenoceptors modulate neurotransmitter release in the central and peripheral sympathetic nervous system, thus offering a possible explanation for the neuroprotective properties of dexmedetomidine.

Renoprotection

The effects of dexmedetomidine on renal function are complex. α -2 agonists exert a diuretic effect by inhibiting the antidiuretic action of vasopressin (AVP) at the collecting duct,

most likely through α -2a receptors, resulting in decreased expression of aquaporin-2 receptors and decreased salt and water reabsorption³⁰. They also enhance osmolal clearance through non-AVP-dependent pathways, possibly mediated by the α -2b receptor. There is experimental evidence that dexmedetomidine attenuates murine radiocontrast nephropathy by preserving cortical blood flow³¹. This mechanism is supported by the observation that dexmedetomidine decreases the renal cortical release of norepinephrine. There is also evidence that it attenuates murine ischemia-reperfusion injury. However, prospective human studies establishing a benefit are not yet available.

TOXICOLOGY AND SIDE-EFFECTS

The teratogenic effects of dexmedetomidine have not been adequately studied at this time, but the drug does cross the placenta and should be used during pregnancy only if the benefits justify the risk to the fetus. No studies have been performed in children⁴. As expected from the pharmacological profile, bradycardia and hypotension are the most common side-effects of dexmedetomidine²⁸. However, with the use of high concentrations there is also a potential for both pulmonary and systemic hypertension and direct or reflex bradycardia^{19,32}.

The incidence of postoperative bradycardia has been reported to be as high as 40% in healthy patients. These temporary effects have been managed with atropine, ephedrine, and volume infusion. Caution should be taken in those clinical situations where the sympatholytic actions of α -2 receptor agonists prove detrimental, such as in patients with left ventricular dysfunction and when administered to patients who are volume depleted, vasoconstricted, or have severe heart block⁸. Recently, severe bradycardia leading to cardiac arrest has been reported with the use of dexmedetomidine^{33,34}. A closer look at these reports reveals several contributing factors that may have interacted, finally resulting in asystole. However, even if dexmedetomidine can probably not be held accountable as the only causative mechanism of these cardiac arrests, such case reports are important. They emphasize potentially deleterious effects that have significant implications for the safe use of these drugs in the critically ill, when multiple factors with negative chronotropic influences convene in a clinical setting, and underline the importance of adequate patient selection for the safe use of dexmedetomidine.

In summary, the adverse effects of dexmedetomidine include initial hypertension, hypotension, nausea, bradycardia, atrial fibrillation, and hypoxia^{19,35}. Overdose may cause first-degree or second-degree atrioventricular block. Most of the adverse events associated with dexmedetomidine use occur during or shortly after loading dose.

CLINICAL APPLICATIONS

Anesthesia

Dexmedetomidine has been used as an adjunct to general anesthesia. When administered as a premedication at a dose

range of 0.33-0.67 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, given 15 min before surgery, it appears to be efficacious, while minimizing the cardiovascular side effects of hypotension and bradycardia. Within this dosage range, it reduces thiopental requirements (by around 30%) for short procedures and reduces the requirements of volatile anesthetics (by around 25%). Several prospective, randomized, pediatric studies have successfully documented the use of dexmedetomidine in preventing emergence delirium after general anesthesia and two adult studies have shown its efficacy in controlling delirium in the intensive care unit^{36,37}.

Neurosurgery

Some neurosurgical procedures have evolved toward minimally invasive, functional procedures including endoscopies, small-size craniotomies, stereotactic interventions, and intraoperative imaging^{38,39}. Many neurosurgical procedures also require intraoperative active patient participation, including assessment of responses following initial deep brain stimulation for treatment of Parkinson's disease, electrode implantation, surgical management of epilepsy, and surgery near Broca's and Wernicke's speech areas⁴⁰. Usually the anesthetic plan includes a deep stage of anesthesia during the highly stimulating craniotomy, and then awakens the patient in order to allow for neurocognitive testing. If the traditional method of general anesthesia with endotracheal intubation is followed, the patient will need to be extubated in order to allow speech and communication assessments, which is problematic for the anesthesiologist. Extubation can cause patients to reproduce valsalva maneuver, which can increase intracranial pressure. Dexmedetomidine is a valuable aid in this situation as it can provide sedation during this phase of the awake craniotomy⁴¹: patients stay easily arousable with dexmedetomidine infusions.

Cardiac surgery

Several studies have shown that dexmedetomidine is a useful adjunct to cardiac anesthesia^{17,42}. An infusion of dexmedetomidine at 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ per hour during the procedure that is reduced to 0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ per hour in the ICU appears to reduce the time to extubation and decrease the length of stay in the ICU¹⁷. A 2003 meta-analysis of 23 trials comprising 3395 patients concluded that the use of α -2 adrenergic agonists reduced mortality and myocardial infarction following vascular surgery and that during cardiac surgery, a reduction in ischemia was observed that may also have effects on myocardial infarction and mortality⁴³. Dexmedetomidine can be successfully used to manage patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement. In these cases, dexmedetomidine decreased fentanyl requirements, attenuated the increase in systemic vascular resistance index and pulmonary vascular resistance index at the poststernotomy period, and decreased mean arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, and pulmonary capillary wedge pressure, in comparison with the values in the placebo group⁴⁴.

Bariatric surgery

The rising incidence of obesity is increasing the need for bariatric surgery. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery, an effective surgical treatment of massive obesity, is one of the fastest growing surgical procedures in the United States⁴⁵. Respiratory associate morbidities in morbid obesity may profoundly impact the anesthetic management of these patients. The ideal anesthetic would produce minimal respiratory depression while offering adequate pain relief. Dexmedetomidine has been used in general anesthesia to decrease opioid use and thereby decrease the incidence of respiratory depression. In one surgical center, over 2,000 bariatric procedures have been performed using perioperative infusion of dexmedetomidine, which has been shown to be cardioprotective and neuroprotective, while providing a hemodynamically stable course and reducing the need for opioids and volatile agents⁴⁶. When compared with fentanyl, dexmedetomidine appeared to provide better postoperative analgesia and attenuated blood pressure changes⁴⁷. In one case reporting the use of dexmedetomidine in a patient weighing 433 kg with obstructive sleep apnea and severe pulmonary hypertension, the authors chose to avoid opioids until required in the postoperative period⁴⁸. The dexmedetomidine infusion was started preoperatively and continued through the first postoperative day. A significant reduction in the morphine dose requirements was observed on the first postoperative day when compared with the second postoperative day⁴⁸. Dexmedetomidine can significantly attenuate postoperative pain and reduce opioid requirements, while not appearing to cause respiratory depression even in morbidly obese patients⁴⁸.

Awake fiber-optic intubation

Awake fiber-optic intubation in patients with a difficult airway is known to cause discomfort. This issue is problematic, as the anesthesiologist desires to maintain a patent airway with spontaneous ventilations to avoid the complications of respiratory depression and pulmonary aspiration. However, the patient must be sufficiently comfortable during the procedure. Many medications have been described to facilitate this process, including benzodiazepines, local anesthetic infusion, and opioid agonists. Dexmedetomidine provides an ideal solution to this problem in addition to creating a dry field for the anesthesiologist, as it is an antisialogogue¹⁶. In a recent investigation of seven patients who underwent intravenous sedation with dexmedetomidine and oropharyngeal topical anesthetic, no patient had saturation changes, all patients had successful fiber-optic intubation and no patients had any endtidal carbon dioxide evidence of respiratory depression⁴⁹.

Sedation/analgesia in the intensive care unit (ICU)

The importance of patient orientation and rousability is well established in ICU care⁵⁰. Dexmedetomidine is well suited for use in the intensive care environment, allowing sedated pa-

tients to be quickly aroused and oriented upon demand⁵¹. Interestingly, this agent does not require discontinuation prior to weaning from mechanical ventilation¹⁶. Ongoing sedation can be maintained with the use of dexmedetomidine during and following extubation. As dexmedetomidine has the ability to potentiate opioids and other sedatives, this attribute suggests that these drugs can be administered in smaller doses^{16,52}. To date, dexmedetomidine is approved by the FDA for sedation in initially intubated patients for a period of 24h¹⁶. This time limitation is probably due to lack of data concerning adverse events for its use for more than 24h.

In several studies dexmedetomidine has demonstrated advantages over propofol for sedation in mechanically ventilated postoperative adult patients. When both drugs were titrated to equal sedation, as assessed by the BIS index (approximately 50) and Ramsey sedation score (5), dexmedetomidine required significantly less alfentanil (2.5 vs 0.8 mg.h⁻¹). The time to extubation after discontinuation of the infusion was similar in both groups. Patients receiving dexmedetomidine appeared to have greater recall of their stay in the ICU, but all described it as pleasant overall^{53,54}. Several other studies have confirmed the decreased requirement for opioids (over 50%) when dexmedetomidine is used for sedation *versus* propofol or benzodiazepines. Most studies also describe more stable hemodynamics during weaning from mechanical ventilation, when dexmedetomidine is used for sedation. This finding is of obvious benefit in patients at high risk of myocardial ischemia. One recent important double-blind study, the MENDS (Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction) study by Pandharipande et al.³⁷, compared the use of dexmedetomidine vs lorazepam in 106 adult mechanically ventilated medical and surgical ICU patients³⁷. This study demonstrated that the use of dexmedetomidine infusion resulted in more days alive without delirium or coma and more time at the targeted level of sedation than with a lorazepam. It also demonstrated that dexmedetomidine-treated patients had a tendency towards lower incidence of postoperative mortality, 17 *versus* 27% ($p = 0.18$) and mortality at 1 year, 363 *versus* 188 days ($p = 0.48$).

In the pediatric population, one prospective and several retrospective studies have evaluated its usefulness in the intensive care unit⁵⁵. Tobias et al.⁵⁶, in a prospective, randomized trial, found that dexmedetomidine at a dose of 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ provided more effective sedation than midazolam at 0.22 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ⁵⁶. This was demonstrated by the need for fewer bolus doses of morphine, a decrease in the 24h requirements for supplemental morphine, as well as a decrease in the total number of assessment points with a Ramsey sedation score of 1 (inadequate sedation) and the number of patients who had a Ramsey score of 1. Chrysostomou et al.⁵⁷, in a retrospective study of 38 spontaneously breathing and mechanically ventilated children undergoing cardiothoracic surgery, found that dexmedetomidine provided adequate sedation 93% of the time and adequate analgesia 83% of the time. Side effects included hypotension (15%) and transient bradycardia in one patient⁵⁷. Walker et al.⁵⁸ used dexmedetomidine in 65 burn patients who failed to be adequately sedated with opioid-

ds or benzodiazepines⁵⁸. Dexmedetomidine was used as an adjunct and not as a replacement agent. The average duration of the infusion was 11 days (2-50), with an average dose of 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (0.1-2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$). All patients were reported to be successfully sedated after dexmedetomidine was started.

OTHER CLINICAL USES

Pediatric procedural sedation

Several reports are now available of dexmedetomidine for both noninvasive and invasive procedural sedation in infants and children. It has been successfully used for diagnostic radiologic procedures, like MRI and CT scans, and for invasive procedures, like placement of central venous lines in infants, bronchoscopy and laryngoscopy, cardiac catheterization and others^{59,60}. Dexmedetomidine has been also used to provide sedation in the postanesthesia care unit following sevoflurane anesthesia to decrease the incidence of agitation in the pediatric population, and to allow intubation in a sedated pediatric patient. Awake craniotomies have been performed on pediatric patients using dexmedetomidine⁶¹.

An interesting future for dexmedetomidine is oral or nasal dexmedetomidine administration for pediatric sedation as oral absorption of dexmedetomidine is 82% when compared with intravenous administration⁶². Nasal dexmedetomidine administration has also been shown to be a well tolerated and effective route for sedation in adults⁶³, and has also been shown to be comparable with oral midazolam to decrease preoperative agitation⁶⁴.

Treatment of withdrawal

Prospective studies are lacking regarding the use of dexmedetomidine in treating withdrawal symptoms from either opioids or benzodiazepines. Nevertheless, a few retrospective case reports and series support its potential use^{65,66}, ameliorating the hemodynamic effects during withdrawal from illicit drugs and long-term sedation in the ICU. The two largest series are by Tobias⁶⁵ (7 patients) and Baddigam et al.⁶⁶ (3 patients). The infusion dose was in the range 0.25-0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ and the duration of treatment was ≤ 3 days.

Perioperative and off-label use

Some innovative applications using the advantages of dexmedetomidine include administration as a total intravenous anesthetic (partly supplemented with local anesthesia) in

patients with potential airway management problems⁶⁷. Dexmedetomidine was administered until general anesthesia was achieved in doses up to 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ per hour without hemodynamic compromise. No suppression of respiratory drive was observed, but one of three patients needed a chin lift and obstructive apnea might be a problem in predisposed deeply sedated patients. However, it is likely that the use of dexmedetomidine as a sole agent to induce an anesthetic state will be reserved for special clinical situations, and its use as an adjunct to anesthesia in the perioperative period will probably be more common.

Regional anesthesia, with dexmedetomidine used for moderate sedation and enhanced analgesic effect providing hemodynamic and respiratory stability, allowed ready interaction and arousal to facilitate the neurological evaluation of patients undergoing awake craniotomy⁶⁸ and awake carotid endarterectomy⁶⁹. However, the effects of dexmedetomidine on cerebrovascular blood flow in this patient population need to be studied more thoroughly. In a recent preliminary, retrospective pediatric case series study, Chrysostomou et al.⁷⁰, found that dexmedetomidine was effective in controlling supraventricular and junctional tachyarrhythmias⁷⁰.

CONCLUSIONS

Dexmedetomidine is a potent, highly selective α -2 adrenoceptor agonist, with sedative, analgesic, anxiolytic, sympatholytic, and opioid-sparing properties. It provides a unique type of sedation, "conscious sedation", in which patients appear to be sleepy but are easily aroused, cooperative and communicative when stimulated. It has a quick onset and a relatively short duration of action, characteristics that render dexmedetomidine suitable for a critical care unit, for postoperative cardiac and noncardiac patients, and for invasive and noninvasive procedures, because it can be easily titrated. Short-term sedation has been shown to be safe in some studies, although hypotension and bradycardia are the most significant side effects. Furthermore, it appears to have minimal respiratory depression and, thus, it can be used safely in both mechanically ventilated and spontaneously breathing patients. These properties make dexmedetomidine a useful agent in the current era of early extubation and fast track of postoperative cardiac patients. Overall, dexmedetomidine has a unique constellation of properties that make it an attractive agent for both anesthesiologists and critical care physicians. It is an excellent sedative and analgesic agent, with opioid-sparing properties and minimal respiratory depression; does not decrease gut motility; prevents postoperative nausea, vomiting and shivering; and, at the same time, offers potential benefit towards neuroprotection, cardioprotection and renoprotection.

Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos

Joana Afonso ¹, Flávio Reis ²

Resumo: Afonso J, Reis F, – Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos.

Justificativa e objetivos: Atualizar e rever a aplicação da dexmedetomidina em anestesia e cuidados intensivos. Este trabalho é uma revisão abrangente dos usos clínicos, farmacologia, farmacocinética, mecanismo de ação e efeitos adversos da dexmedetomidina.

Conteúdo: O uso efetivo de agentes sedativo-hipnóticos e analgésicos é parte integral do conforto e segurança dos pacientes. A dexmedetomidina é um potente e altamente seletivo agonista dos adrenocetores α -2 com propriedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas e analgésicas, que tem sido descrito como um adjuvante útil e seguro em várias aplicações clínicas. Proporciona uma “sedação consciente” única, analgésica, sem depressão respiratória. Os usos correntes revistos incluem sedação na unidade de tratamento intensivo – UTI (adulta e pediátrica), departamento de emergência, anestesia regional e geral, neurocirurgia, sedação para procedimentos pediátricos, intubação por fibra ótica em doentes acordados, cirurgia cardíaca e cirurgia bariátrica.

Conclusões: A dexmedetomidina oferece a capacidade única de fornecer sedação e analgesia sem depressão respiratória. É um agente novo com uma grande margem de segurança, excelente capacidade sedativa e moderadas propriedades analgésicas. Embora o seu amplo uso seja, atualmente, em pacientes de unidades de cuidados intensivos cirúrgicos e não cirúrgicos, a dexmedetomidina parece ter futuras aplicações promissoras nas áreas de neuroproteção, cardioproteção e renoproteção. São necessários mais estudos detalhados para definir o seu papel como sedativo em doentes críticos, neurocirúrgicos e pediátricos, como adjuvante da anestesia e como sedativo durante procedimentos.

Unitermos: ANALGÉSICOS: Dexmedetomidina; ANALGESIA; ANESTESIA; Cuidados Intensivos.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUÇÃO

O uso eficaz de agentes sedativo-hipnóticos e analgésicos é parte integrante do conforto e segurança do paciente. A escolha do agente ou combinação apropriados é fundamental para aliviar estímulos nocivos, estresse e ansiedade, ao mesmo tempo que minimiza o risco de eventos adversos.

A dexmedetomidina é um potente e altamente seletivo agonista dos adrenocetores α -2 com propriedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas e analgésicas ^{1,2}, que tem sido descrito como um suplemento útil e seguro em várias aplicações clínicas. É o agente de desenvolvimento e comercialização mais recente nesta classe farmacológica. Ele fornece uma “sedação consciente” única (os pacientes parecem adormecidos, mas são facilmente despertáveis), e analgesia, sem depressão respiratória. Essa substância diminui

o fluxo simpático do sistema nervoso central (SNC) de forma dose-dependente e tem efeitos analgésicos melhor descritos como poupadores de opioides. Existem indícios crescentes de seus efeitos protetores de órgãos contra danos isquêmicos e hipóxicos, incluindo cardioproteção, neuroproteção e renoproteção ³.

Este estudo tem o objetivo de atualizar e revisar a aplicação de dexmedetomidina em anestesia e tratamento intensivo. É uma revisão abrangente dos usos clínicos atuais, farmacologia, farmacocinética, mecanismo de ação e efeitos colaterais da dexmedetomidina.

HISTÓRICO

O primeiro agonista dos adrenocetores α -2 foi sintetizado no começo da década de 1960 para ser usado como descongestionante nasal. A antiga aplicação da nova substância, atualmente conhecida como clonidina, teve efeitos colaterais inesperados, com sedação por 24 horas e sintomas de depressão cardiovascular grave. Testes posteriores levaram à introdução da clonidina como droga anti-hipertensiva, em 1966. Ao longo dos anos, a clonidina obteve aceitação como terapia eficiente, não apenas para hipertensão arterial, mas também para tratamento da abstinência de álcool e drogas, medicação secundária na isquemia miocárdica e dor e anestesia intratecal ⁴.

O uso de agonistas dos adrenocetores α -2 como anestésicos não é novidade. Os veterinários usaram xilazina e deto-

Recebido do Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal.

1. Médica; Assistente Hospitalar de Anestesiologia

2. Doutor; Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental, IBILI, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Submetido em 28 de março de 2011.

Approved para publicação em 19 de maio de 2011.

Correspondência para:

Dra. Joana Afonso

Hospital Pedro Hispano

Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513

Matosinhos, Portugal

E-mail: joanaafonso@gmail.com

midina por muito tempo para induzir analgesia e sedação em animais ⁵, e grande parte do conhecimento atual foi obtido a partir desta aplicação. Recentemente, tornou-se evidente que a anestesia completa é possível empregando agonistas α -2 novos e mais potentes como medetomidina e seu estereoisômero, dexmedetomidina.

A dexmedetomidina (Precedex[®]; Abbott Labs, Abbott Park IL) foi aprovada nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA), no final de 1999, para uso em seres humanos como medicação de curta duração (< 24 horas) para sedação/analgesia na unidade de tratamento intensivo (UTI) e posteriormente em alguns outros países (República Tcheca, por exemplo). Suas propriedades únicas a tornam adequada à sedação e analgesia durante todo o período perioperatório. Suas aplicações como pré-medicação, anestésico auxiliar para anestesia geral e regional e sedativo pós-operatório e analgésico são semelhantes a benzodiazepinas, mas um olhar mais atento revela que o agonista dos adrenoreceptores α -2 tem efeitos colaterais mais benéficos.

FISIOLOGIA

Agonista dos adrenoreceptores α -2

Os receptores adrenérgicos α -2 (ou adrenoreceptores) são receptores transmembrana compostos de proteínas-G excitáveis, que atravessam a membrana de célula e se ligam seletivamente a ligantes extracelulares: mediadores endógenos ou moléculas exógenas, como drogas. O receptor adrenérgico α -2 consiste de três isoreceptores α -2 – α -2a, α -2b e α -2c – que se ligam a agonistas e antagonistas α -2 com afinidades semelhantes e compartilham uma homologia de composição aminoácida de aproximadamente 70% a 75%. Os agonistas ou antagonistas subreceptores específicos que realçam os efeitos vantajosos ao mesmo tempo em que limitam os efeitos prejudiciais podem estar próximos ⁶.

Os adrenoreceptores α -2 foram envolvidos em várias funções fisiológicas. A farmacologia dos adrenoreceptores α -2 é complexa, mas estudos farmacológicos, auxiliados pelo desenvolvimento de modelos genéticos do rato, elucidaram os efeitos fisiológicos mediados por diferentes subtipos de adrenoreceptor α -2.

Os subtipos de receptor α -2 específicos medeiam os vários efeitos farmacodinâmicos da dexmedetomidina. Por exemplo, o agonismo no receptor α -2a parece promover sedação, hipnose, analgesia, simpatólise, neuroproteção e inibição de secreção de insulina. O agonismo no receptor α -2b anula o tremor, promove analgesia na medula espinal e induz vasoconstrição nas artérias periféricas. O receptor α -2c está associado à modulação do processamento da cognição sensorial, estado mental e atividade motora induzida pelo estimulante e regulação do fluxo de epinefrina da medula adrenal. A inibição de liberação de norepinefrina parece ser igualmente afetada por todos os três subtipos de receptor α -2 ³.

Esses receptores parecem ter locais de ação pré-sinápticos, pós-sinápticos e extra-sinápticos. De fato, os receptores adrenérgicos α -2 foram achados nas plaquetas e em vários

órgãos, incluindo fígado, pâncreas, rim e olho e no sistema nervoso central e periférico, em gânglios autônomos e locais pré-sinápticos e pós-sinápticos. Os locais pré-sinápticos de ação são clinicamente significativos porque modulam a liberação de norepinefrina e adenosina trifosfato através de mecanismo de *feedback* negativo.

As respostas fisiológicas reguladas por receptores α -2 variam dependendo da sua localização. A estimulação de receptores α -2 no cérebro e na medula espinal inibem a descarga neuronal, o que leva a hipotensão, bradicardia, sedação e analgesia. As respostas de outros órgãos contendo receptores α -2 incluem menos salivagem, secreção e motilidade gástrica; liberação inibida de renina; índice maior de filtração glomerular; maior secreção de sódio e água nos rins, pressão intraocular menor; e menor secreção de insulina do pâncreas. A estimulação de receptores α -2 diminui a entrada de cálcio nos terminais do nervo, o que pode contribuir para seu efeito inibidor na liberação do neurotransmissor ⁸.

Mecanismos de ação

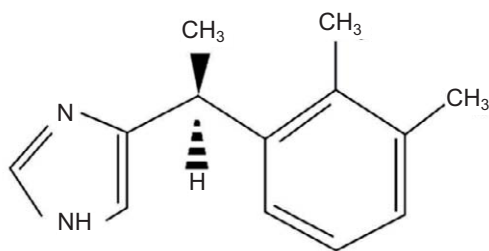
O efeito hipnótico da dexmedetomidina é mediado pela hiperpolarização dos neurônios noradrenérgicos no loco cerúleo do tronco cerebral (um pequeno núcleo bilateral que contém muitos receptores adrenérgicos), que é o local principal em modular a vigília. Quando o receptor α -2 é ativado, inibe a adenilato ciclase. Esta última enzima catalisa a formação de AMP cíclico (cAMP), uma molécula de segundo mensageiro crucial que atua em muitos processos celulares catabólicos. Pela redução da quantidade de cAMP na célula, a dexmedetomidina favorece as estruturas anabólicas em detrimento das catabólicas. Ao mesmo tempo, há uma efluência de potássio através de canais de potássio ativados por cálcio e uma inibição da entrada de cálcio nos canais de cálcio nos terminais do nervo ⁹. A mudança na condutância de íons da membrana leva à hiperpolarização da membrana, que anula a descarga neuronal no loco cerúleo, assim como a atividade na estrutura noradrenérgica ascendente ¹⁰. O loco cerúleo também é o local de origem da estrutura adrenérgica meduloespinal descendente, que é conhecido como o mecanismo-chave na regulação da neurotransmissão nociceptiva. Os mecanismos semelhantes dos receptores α -2 e receptores opioides nesta área do cérebro contribuíram para a idéia de que também devem existir locais extraespiniais de ação. Quando esses locais são estimulados, eles diminuem a descarga de neurônios nociceptivos estimulados por fibras periféricas A e C e também inibem a liberação de seus neurotransmissores. Acredita-se que os efeitos analgésicos estejam no chifre dorsal da medula espinal.

Quando uma dose hipnótica de dexmedetomidina foi administrada a animais de laboratório, a liberação de norepinefrina do loco cerúleo foi inibida. A ausência de controle de inibição sobre o núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO) resultou na liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA) e galanina, que inibiu mais ainda o loco cerúleo e o núcleo tuberomamilar (NTM). Essa resposta inibitória também causa

uma diminuição na liberação de histamina, que resulta em resposta hipnótica. Essa resposta é semelhante à achada no sono normal, já que a redução da liberação de norepinefrina pelo loco cerúleo ativa a liberação de GABA e galanina pelo VLPO. Esses neurotransmissores inibem mais ainda a liberação de norepinefrina pelo loco cerúleo e anula a secreção de histamina pelo NTM. A ocupação reduzida dos receptores de histamina nas células das áreas subcorticais induz um estado hipnótico ¹¹.

FARMACOLOGIA

A dexmedetomidina é quimicamente descrita como monoclórato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. Tem peso molecular de 236,7. Ph na faixa de 4.5-7. É solúvel em água, tem pKa de 7,1. Seu coeficiente de partição em octanol: água no pH 7,4 é 2,89 (Figura 1) ¹².



A dexmedetomidina é o dextro enantiômero farmacologicamente ativo de medetomidina, o derivado metilado de etomidina. É considerado principalmente um agonista do imidazolina, assim, tendo um efeito agonista nos receptores de imidazolina.

A dexmedetomidina está quimicamente relacionada à clonidina, mas é aproximadamente oito vezes mais específica para α -2: α -1 de 1620:1, comparado com 200:1 para clonidina, especialmente para o subtipo 2a, que torna a dexmedetomidina mais eficaz que a clonidina para sedação e analgesia ¹². Seus efeitos são revertidos, dependente da dose pela administração de antagonista α -2 seletivo, como atipamezole ³.

FARMACOCINÉTICA

A dexmedetomidina segue a cinética linear ou de ordem zero, o que significa que uma quantidade constante da droga é eliminada por hora em vez de uma fração constante, o que é característico da cinética de primeira ordem. Após administração intravenosa em voluntários adultos saudáveis, a dexmedetomidina tem um começo de ação após aproximadamente 15 minutos. Os picos de concentração são geralmente obtidos dentro de 1 hora após a perfusão intravenosa contínua. A dexmedetomidina também é sistemicamente absorvida através das vias transdérmica, bucal ou intramuscular, com uma biodisponibilidade média das últimas duas vias de 82% e 104%, respectivamente ³. A ligação da proteína a albumina e glicoproteína α -1 é relatada como sendo aproximadamente

94% e permanece constante apesar das diversas concentrações da droga. A fração de ligação é significativamente reduzida em pacientes com disfunção hepática, comparada com pacientes saudáveis; então, pode ser exigida uma redução da dose em pacientes com disfunção hepática.

A dexmedetomidina tem uma fase de distribuição rápida. Sua fase estável de volume de distribuição é 118 L e sua meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) é de 6 min. em adultos nos limites de dose sugeridos pelo fabricante de 0.2-0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, uma meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) entre duas e duas horas e meia ¹³ e liberação de 39 L.h⁻¹.

A liberação total de plasma da dexmedetomidina independente da idade; assim, índices semelhantes de infusão podem ser usados em crianças e adultos para provocar uma fase estável de concentração de plasma ¹⁴. Entretanto, em pacientes com idade ≥ 65 anos, foi relatada uma incidência maior de hipotensão e bradicardia; por isso, uma redução de dose nessa população pode ser justificada ¹². Em crianças com menos de 2 anos de idade, o volume de distribuição na fase estável é elevado, indicando que são exigidas doses mais altas para obter a fase estável; mas $t_{1/2\beta}$ é prolongado, o que pode acarretar acúmulo de droga elevado com o tempo ¹⁴.

A dexmedetomidina é amplamente metabolizada no fígado através da conjugação de glicurônico e biotransformação pelo sistema de enzimas citocromo P450. Não existem metabólitos ativos ou tóxicos conhecidos. Entretanto, a liberação hepática pode ser diminuída em até 50% do normal com doença grave do fígado. Não foram vistas diferenças entre pacientes saudáveis e aqueles com deficiência renal. Os metabólitos são eliminados em até 95% na urina e 4% nas fezes. Considerando que a maioria dos metabólitos é excretada na urina, há um risco teórico do acúmulo poder acarretar administração prolongada ¹⁵.

FARMACODINÂMICA

Efeitos hemodinâmicos

Foi relatada uma breve resposta cardiovascular bifásica dependente da dose após administração inicial de dexmedetomidina. A dose em bólus de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ acarreta um aumento inicial na pressão sanguínea e uma queda de reflexo na frequência cardíaca. Essa resposta é vista com mais frequência em pacientes jovens e saudáveis. Supõe-se que a estimulação dos receptores α -2b no músculo vascular liso seja a causa do aumento da pressão sanguínea. O aumento da pressão sanguínea pode ser atenuado por uma infusão lenta e evitando a administração de bolo da droga ⁸.

Esta resposta inicial dura de cinco a dez minutos e é seguida por uma leve diminuição da pressão sanguínea devido à inibição do fluxo simpático central. Os receptores α -2 pré-sinápticos também são estimulados, e com isso, diminui a liberação de norepinefrina, causando uma queda na pressão sanguínea e frequência cardíaca. O efeito bradicárdico da dexmedetomidina dependente da dose é principalmente mediado pela diminuição no sinal simpático e em parte pelo reflexo barorreceptor e atividade vagal elevada ^{10,16}.

Então, os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina são previsíveis e podem ser derivados dos efeitos farmacológicos do adrenoceptor α -2. A carga lenta do bólus ou omissão da carga do bólus¹⁷ para impedir a hipertensão inicial e bradicardia de reflexo bem como dosagem de droga, taxa de infusão de droga, repleção de volume adequado e escolha cuidadosa de paciente e monitoramento tornam a dexmedetomidina uma substância com efeitos colaterais previsíveis pertencendo a uma classe farmacológica com uma grande margem de segurança¹⁰.

Efeitos no sistema nervoso central

Como outros α -2 adrenoceptores agonistas, a dexmedetomidina proporciona sedação, hipnose, ansiólise, amnésia e analgesia. Os efeitos sedativos/hipnóticos dependentes de dose da dexmedetomidina foram bem documentados em vários ensaios experimentais e clínicos. Com doses crescentes de dexmedetomidina, foram descritas profundas ações anestésicas, levando a sugestão de que a dexmedetomidina poderia ser usada como anestésico total intravenoso^{10,18,19}.

Curiosamente, foi observada alguma semelhança com o sono natural na sedação induzida por dexmedetomidina. Isso está de acordo com outras descobertas em ratos, que sugerem que a dexmedetomidina converge em uma estrutura de sono natural ativando estruturas que promovem o sono por movimentos não rápidos dos olhos endógenos para exercer seu efeito sedativo²⁰. Ele também preserva o padrão do fluxo de sangue cerebral relacionado ao sono natural.

Os efeitos amnésicos da dexmedetomidina são bem menores que das benzodiazepinas, o que fornece amnésia anterógrada profunda que pode contribuir para estados confusos na emergência. Em contrapartida, a amnésia é obtida com a dexmedetomidina apenas em níveis altos de plasma ($\geq 1.9 \text{ ng.mL}^{-1}$), sem amnésia retrógrada¹⁹.

As propriedades analgésicas da dexmedetomidina em seres humanos têm mais polêmica. Sugere-se que a medula espinal é provavelmente o maior local de ação analgésica dos α -2 adrenoceptores agonistas. Eles parecem exercer efeitos analgésicos no nível da medula espinal e em locais supra-espinais. A dexmedetomidina também pode proporcionar antinocicepção através de mecanismos não espinhais – a administração intra-articular durante cirurgia do joelho melhora a analgesia pós-operatória, com menos sedação que a via intravenosa²¹. Os mecanismos sugeridos são ativação dos receptores α -2a²², inibição da condução dos sinais nervosos pelas fibras C e A δ e liberação local de encefalina.

Efeitos respiratórios

Apesar das propriedades sedativas profundas, a dexmedetomidina está associada apenas a efeitos respiratórios limitados, mesmo quando dosada em níveis de plasma até 15 vezes àqueles normalmente obtidos durante a terapia, levando

a grande margem de segurança²³. A estimulação hipercápnica é preservada e a apneia limite, na verdade, diminui.

Em contraste com as infusões de opioides, as benzodiazepinas, ou propofol, a dexmedetomidina pode ser infundida com segurança através de extubação traqueal³. Apesar da falta de depressão respiratória, apenas algum tempo depois a dexmedetomidina foi originalmente aprovada pelo FDA para uso em “paciente inicialmente entubados, ventilados mecanicamente”, isto é, teve de ser iniciado em pacientes ventilados, mas podia continuar através e depois da extubação traqueal. Em outubro de 2008, a dexmedetomidina foi aprovada pela FDA para sedação procedural em pacientes não intubados³.

Efeitos metabólicos

A dexmedetomidina e outros agonistas α -2 anulam tremores, possivelmente por sua atividade nos receptores α -2b no centro termorregulador hipotalâmico do cérebro. Uma dose baixa de dexmedetomidina tem um efeito cumulativo com meperidina para baixar o limite dos tremores, quando usados juntos. Ela também pode ser benéfica para reduzir o desconforto do paciente nos tremores pós-operatórios e controlar tremores que podem atrasar a hipotermia terapêutica para AVC agudo ou dano do SNC²⁴. Easley e col.²⁵, em um estudo prospectivo pediátrico aberto, descobriram que um único bólus intravenoso de dexmedetomidina, $0.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em 3-5 min, era eficaz no tratamento de tremores pós-anestésicos^{9,25}.

Efeitos proterores de órgãos

Isquemia miocárdio e cardioproteção

O período perioperatório se caracteriza por atividade simpática elevada, levando a taquicardia induzida por estresse e hipertensão. Pela atenuação das respostas hiperdinâmicas simpaticamente mediadas, os agonistas adrenoceptores α -2 melhoram o perfil hemodinâmico durante o período perioperatório. Estudos anteriores mostraram que a estabilização hemodinâmica pela aplicação de agonistas adrenoceptores α -2 no período perioperatório leva a redução dos episódios de isquemia miocárdica perioperatórios²⁶.

Entretanto, considerações teóricas contra o uso dos agonistas adrenoceptores α -2 foram as propriedades vasoconstritoras e hipotensivas que são possivelmente pró-isquêmicas¹⁰. As investigações em laboratório mostraram que grandes doses intravenosas de dexmedetomidina causaram vasoconstricção coronária regional moderada sem sinais metabólicos de isquemia miocárdica em porcos domésticos jovens, ao mesmo tempo em que a resposta vasoconstritora marcada na circulação sistêmica²⁷. Atualmente, a redução na isquemia miocárdica e melhores resultados para pacientes sob risco de eventos cardíacos foi apenas documentado para clonidina como agonista adrenoceptor α -2 clinicamente disponível. Os únicos dados disponíveis para dexmedetomi-

dina mostraram que a infusão perioperatória pareceu beneficiar o tratamento hemodinâmico de pacientes cirúrgicos submetidos à cirurgia vascular²⁸. Os estudos futuros terão de se concentrar em se a dexmedetomidina oferece propriedades semelhantes para reduzir a incidência da isquemia miocárdica e mortalidade pós-operatória comparada com a clonidina.

Neuroproteção

A dexmedetomidina possui propriedades neuroprotetoras em vários modelos experimentais de isquemia cerebral e dano cerebral hipóxico isquêmico em cérebros em desenvolvimento, altamente susceptíveis a danos neuronais²⁹. Além disso, foi demonstrada melhora significativa nos resultados neurológicos funcionais após o dano cerebral²⁹. Os mecanismos exatos de neuroproteção não são claros, mas as estruturas catecolaminas têm um papel importante. Os adrenoceptores α -2 modelam a liberação do neurotransmissor no sistema nervoso simpático periférico e central, assim oferecem uma possível explicação para as propriedades neuroprotetoras da dexmedetomidina.

Renoproteção

Os efeitos da dexmedetomidina sobre a função renal são complexos. Os agonistas α -2 exercem um efeito diurético inibindo a ação antidiurética da vasopressina (HAD) no duto coletor, provavelmente através dos receptores α -2a, acarretando a expressão reduzida dos receptores aquaporina-2 e a reabsorção reduzida de sal e água³⁰. Eles também melhoram a depuração osmolar através de estruturas independentes de HAD, possivelmente mediadas pelo receptor α -2b. Existem evidências experimentais de que a dexmedetomidina atenua a nefropatia por radiocontraste em ratos pela preservação do fluxo sanguíneo cortical³¹. Este mecanismo se sustenta pela observação de que a dexmedetomidina diminui a liberação cortical renal de norepinefrina. Também existem evidências de que atenua o dano isquemia-reperusão em ratos. Entretanto, ainda não estão disponíveis estudos prospectivos em seres humanos que estabeleçam o benefício.

TOXICOLOGIA E EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos teratogênicos da dexmedetomidina não foram estudados da forma adequada até a presente data, mas a droga de fato atravessa a placenta e deve ser usada durante a gravidez somente se os benefícios justificarem o risco do feto. Não foi feito nenhum estudo em crianças⁴. Conforme esperado a partir do perfil farmacológico, bradicardia e hipotensão são os efeitos colaterais mais comuns da dexmedetomidina²⁸. Entretanto, com o uso de altas concentrações também existe possibilidade de hipertensão pulmonar e sistêmica e bradicardia direta ou reflexa^{19,32}.

A incidência de bradicardia pós-operatória foi relatada na faixa de 40% em pacientes saudáveis. Esses efeitos temporários foram controlados com atropina, efedrina e infusão de volume. Deve-se tomar cuidado com as situações clínicas em que as ações simpatólicas dos agonistas receptores α -2 se mostraram prejudiciais, como em pacientes com disfunção ventricular esquerda e quando administradas a pacientes que estão com volume esgotado, vasoconstrição ou têm bloqueio cardíaco grave⁸. Recentemente, foi relatada bradicardia grave levando a parada cardíaca com o uso de dexmedetomidina^{33,34}. Uma observação atenta desses relatos revela vários fatores de contribuição que podem ter interagido, finalmente acarretando a assistolia. Entretanto, mesmo se a dexmedetomidina conseguir provavelmente ser responsabilizada como único mecanismo causador dessas paradas cardíacas, esses relatos de caso são importantes. Eles destacam os efeitos potencialmente danosos que têm complicações significativas para o uso seguro dessas drogas nos doentes críticos, quando vários fatores com influências cronotrópicas negativas convergem em um cenário clínico e realçam a importância da seleção adequada de pacientes para uso seguro da dexmedetomidina.

Em resumo, os efeitos adversos da dexmedetomidina incluem hipertensão inicial, hipotensão, náuseas, bradicardia, fibrilação atrial e hipoxia^{19,35}. A *overdose* pode causar bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau. A maior parte dos efeitos adversos associados ao uso de dexmedetomidina ocorre durante ou logo depois da dose de ataque.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Anestesia

A dexmedetomidina vem sendo usada como auxiliar da anestesia geral. Quando administrada como pré-medicação em uma taxa de dose de 0.33-0.67 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, dados 15 minutos antes da cirurgia, parece ser eficaz, enquanto minimiza os efeitos colaterais cardiovasculares da hipotensão e bradicardia. Dentro dessa taxa de dosagem, reduz os requisitos tiopentais (em até 30%) para procedimentos curtos e reduz os requisitos de anestésicos voláteis (em até 25%). Vários estudos prospectivos pediátricos randomizados documentaram de forma bem sucedida o uso de dexmedetomidina para impedir a agitação pós-operatória após anestesia geral e dois estudos adultos mostraram sua eficácia em controlar a agitação na unidade de tratamento intensivo^{36,37}.

Neurocirurgia

Alguns procedimentos neurocirúrgicos evoluíram para procedimentos minimamente invasivos, funcionais; incluindo endoscopias, craniotomias de pequeno tamanho, intervenções estereotáxicas e obtenção de imagens durante a cirurgia^{38,39}. Muitos procedimentos neurocirúrgicos também exigem a par-

ticipação ativa do paciente durante a cirurgia, incluindo avaliação de respostas depois da estimulação inicial profunda do cérebro para tratamento da Doença de Parkinson, implante de eletrodo, tratamento cirúrgico da epilepsia e cirurgia perto das áreas da fala de Broca e de Wernicke⁴⁰. Geralmente o plano anestésico inclui um estágio profundo de anestesia durante a craniotomia altamente estimulante e depois acorda o paciente a fim de permitir testes neurocognitivos. Se for seguido o método tradicional de anestesia geral com intubação endotraqueal, o paciente precisará ser extubado para permitir as avaliações de fala e comunicação, o que é problemático para o anestesiológico. A extubação pode fazer com que os pacientes reproduzam manobra de Valsalva, a qual pode aumentar a pressão intracraniana. A dexmedetomidina representa uma ajuda valiosa nesta situação, pois pode possibilitar a sedação durante esta fase da craniotomia acordada⁴¹: os pacientes podem ficar facilmente acordados com infusões de dexmedetomidina.

Cirurgia cardíaca

Vários estudos mostraram que a dexmedetomidina é um auxiliar útil à anestesia cardíaca^{17,42}. Uma infusão de dexmedetomidina a $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por hora durante o procedimento, que é reduzida para $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por hora na UTI parece reduzir o tempo para extubação e diminuir o tempo de permanência na UTI¹⁷. Em 2003, uma metanálise de 23 ensaios abrangendo 3395 pacientes concluiu que o uso de agonistas adrenérgicos α -2 reduziu a mortalidade e infarto do miocárdio depois da cirurgia vascular e durante a cirurgia cardíaca, foi observada uma redução na isquemia que também pode ter efeitos no infarto do miocárdio e mortalidade⁴³. A dexmedetomidina pode ser usada com êxito para tratar pacientes com hipertensão pulmonar submetidos à substituição da válvula mitral. Nesses casos, a dexmedetomidina reduziu as exigências de fentanil, atenuou o aumento no índice de resistência vascular sistêmica e índice de resistência vascular pulmonar no período pós-esternotomia e reduziu a pressão arterial média, pressão arterial pulmonar média e pressão de cunha capilar pulmonar em comparação com os valores no grupo de placebo⁴⁴.

Cirurgia bariátrica

A incidência crescente de obesidade vem aumentando a necessidade de cirurgia bariátrica. A cirurgia de *bypass* gástrico laparoscópico Roux-en-Y, um tratamento cirúrgico eficaz da obesidade massiva, é um dos procedimentos cirúrgicos de crescimento mais rápido nos Estados Unidos⁴⁵. As comorbidades respiratórias na obesidade mórbida podem afetar profundamente o manejo anestésico desses pacientes. O anestésico ideal produziria depressão respiratória mínima ao mesmo tempo em que oferece alívio adequado da dor. A dexmedetomidina vem sendo usada na anestesia geral para reduzir o uso de opioide e com isso reduzir a incidência de depressão respiratória. Em um centro cirúrgico, foram feitos

mais de 2.000 procedimentos bariátricos usando uma infusão perioperatória de dexmedetomidina, que foi mostrada como cardioprotetora e neuroprotetora, ao mesmo tempo em que oferece um curso hemodinamicamente estável e reduz a necessidade de opioides e agentes voláteis⁴⁶. Quando comparada com fentanil, a dexmedetomidina pareceu oferecer melhor analgesia pós-operatória e mudanças de pressão arterial atenuadas⁴⁷. Em um relato de caso, o uso de dexmedetomidina em paciente pesando 433 kg com apneia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar grave, os autores optaram por evitar opioides até exigido no período pós-operatório⁴⁸. A infusão de dexmedetomidina foi iniciada antes da cirurgia e continuou no primeiro dia do pós-operatório. Foi observada uma redução significativa nas exigências da dose de morfina no primeiro dia do pós-operatório quando comparado com o segundo. A dexmedetomidina pode atenuar significativamente a dor pós-operatória e reduzir as exigências de opioide ao mesmo tempo em que não parece causar depressão respiratória, mesmo em pacientes com obesidade mórbida⁴⁸.

Intubação com fibra ótica no paciente acordado

Sabe-se que a intubação com fibra ótica em pacientes com passagem de ar difícil causa desconforto. Esse assunto é problemático, pois o anestesiológico deseja manter a passagem de ar patente com ventilações espontâneas para evitar as complicações da depressão respiratória e da aspiração pulmonar. Entretanto, o paciente deve estar suficientemente confortável durante o procedimento. Foram descritas muitas medicações para facilitar esse processo, incluindo benzodiazepinas, infusão anestésica local e agonistas opioides. A dexmedetomidina oferece uma solução ideal para este problema além de criar um campo seco para o anestesiológico, já que é um antissialogogo¹⁶. Em uma investigação recente de sete pacientes submetidos à sedação intravenosa com dexmedetomidina e anestésico tópico orofaríngeo, nenhum paciente teve mudanças de saturação, todos os pacientes tiveram intubação com fibra ótica bem sucedida e nenhum paciente teve qualquer evidência de dióxido de carbono corrente final de depressão respiratória⁴⁹.

Sedação/analgesia na unidade de tratamento intensivo (UTI)

A importância da orientação e excitabilidade do paciente é bem estabelecida no tratamento na UTI⁵⁰. A dexmedetomidina é adequada ao uso no ambiente de tratamento intensivo, permitindo que pacientes sedados sejam rapidamente despertados e orientados a pedido do profissional⁵¹. Curiosamente, esse agente não exige descontinuação antes da retirada da ventilação mecânica¹⁶. A sedação existente pode ser mantida com o uso da dexmedetomidina durante e depois da extubação. A dexmedetomidina tem a capacidade de potencializar opioides e outros sedativos, este atributo indica que essas drogas podem ser administradas em doses menores^{16,52}. Até hoje, a dexmedetomidina é aprovada pela *Food*

and Drug Administration (FDA) para sedação em pacientes inicialmente entubados por um período de 24h¹⁶. Esta limitação de tempo é provavelmente devido à falta de dados referentes aos efeitos adversos para uso por mais de 24h.

Em vários estudos, a dexmedetomidina tem demonstrado vantagens em relação ao propofol para sedação em pacientes adultos pós-operatórios mecanicamente ventilados. Quando ambas as drogas foram tituladas em sedação igual, conforme avaliado pelo índice bispectral (aproximadamente 50) e escala de sedação Ramsay (5), a dexmedetomidina exigiu significativamente menos alfentanil (2.5 vs 0.8 mg.h⁻¹). O tempo de extubação após a descontinuação da infusão foi semelhante em ambos os grupos. Os pacientes que receberam dexmedetomidina pareceram se lembrar mais de sua permanência na UTI, mas todos a descreveram como agradável em geral^{53,54}. Vários outros estudos confirmaram a exigência reduzida de opioides (mais de 50%) quando a dexmedetomidina é usada para sedação *versus* propofol ou benzodiazepinas. A maior parte dos estudos também descreve hemodinâmica mais estável durante a retirada da ventilação mecânica, quando a dexmedetomidina é usada para sedação. Essa descoberta é de benefício óbvio em pacientes com alto risco de isquemia miocárdica. Um importante estudo duplo-cego recente, o estudo MENDS (Maximização de Eficácia da Sedação Desejada e Redução da Disfunção Neurológica) de Pandharipande e col.³⁷, comparou o uso de dexmedetomidina *versus* lorazepam em 106 pacientes adultos na UTI médica e cirúrgica, mecanicamente ventilados³⁷. Esse estudo demonstrou que o uso da infusão de dexmedetomidina resultou em mais dias vivo sem delírio ou coma e mais tempo no nível de sedação desejado que com lorazepam. Também é demonstrado que os pacientes tratados com dexmedetomidina tiveram tendência a menor incidência de mortalidade pós-operatória, 17% *versus* 27% ($p = 0,18$) e mortalidade em um ano, 363 *versus* 188 dias ($p = 0,48$).

Na população pediátrica, um estudo prospectivo e vários estudos retrospectivos avaliaram sua utilidade na unidade de tratamento intensivo⁵⁵. Tobias e col.⁵⁶, em um ensaio prospectivo, randomizado, descobriu que a dexmedetomidina a uma dose de 0.5 µg.kg⁻¹.h⁻¹ ofereceu sedação mais eficaz que midazolam a 0.22 mg.kg⁻¹.h⁻¹⁵⁶. Isso foi demonstrado pela necessidade de menos doses de bolo de morfina, uma redução nas exigências de 24h de morfina complementar, assim como a redução no número total de pontos de avaliação com a escala de sedação Ramsay de 1 (sedação inadequada) e o número de pacientes que tiveram escala Ramsay de 1. Chrysostomou e col.⁵⁷, em um estudo retrospectivo de 38 crianças respirando espontaneamente e ventiladas mecanicamente submetidas a cirurgia cardiotorácica, descobriu que a dexmedetomidina oferecia uma sedação adequada 93% do tempo e analgesia adequada 83% do tempo. Os efeitos colaterais incluíram hipotensão e (15%) e bradicardia transitória em um paciente⁵⁷. Walker e col.⁵⁸, usaram a dexmedetomidina em 65 pacientes com queimaduras que não foram sedados adequadamente com opioides ou benzodiazepinas⁵⁸. A dexmedetomidina foi usada como auxiliar, e não como

agente de substituição. A duração média da infusão foi 11 dias (2-50), com uma dose média de 0.5 µg.kg⁻¹.h⁻¹ (0.1-2 µg.kg⁻¹.h⁻¹). Foi relatado que todos os pacientes foram sedados com êxito após a dexmedetomidina ser iniciada.

OUTROS USOS CLÍNICOS

Sedação pediátrica

Atualmente estão disponíveis alguns relatos da dexmedetomidina para sedação cirúrgica invasiva e não invasiva em bebês e crianças. Ela foi usada com êxito em procedimentos radiológicos diagnósticos como a RMN e varreduras por TC e em procedimentos invasivos, como a colocação de linhas venosas centrais em bebês, broncoscopia e laringoscopia, cateterização cardíaca e outros^{59,60}. A dexmedetomidina também foi usada para oferecer sedação na unidade de cuidados pós-anestésicos depois da anestesia com sevoflurano para reduzir a incidência de agitação na população pediátrica e permitir a intubação no paciente pediátrico sedado. As craniotomias com o paciente acordado foram feitas em pacientes pediátricos usando a dexmedetomidina⁶¹.

Um futuro interessante para a dexmedetomidina é sua administração bucal ou nasal para sedação pediátrica, pois a absorção bucal da dexmedetomidina é 82% quando comparada com a administração intravenosa⁶². Além disso, mostrou-se que a administração nasal de dexmedetomidina é uma via tolerada e eficaz de sedação em adultos⁶³, e também mostrou-se que é comparável com midazolam para reduzir a agitação pré operatória⁶⁴.

Tratamento da abstinência de substância

Faltam estudos prospectivos referentes ao uso da dexmedetomidina no tratamento dos sintomas da abstinência de opioides ou benzodiazepinas. No entanto, alguns relatos de caso retrospectivos e séries apoiam seu possível uso^{65,66}, atenuando os efeitos hemodinâmicos durante a abstinência de drogas ilícitas e sedação por longos períodos na UTI. As duas maiores séries são de Tobias⁶⁵ (7 pacientes) e Baddigam e col.⁶⁶ (3 pacientes). A dose da infusão estava na faixa de 0.25-0.7 µg.kg⁻¹.h⁻¹ e a duração do tratamento foi ≤ 3 dias.

Uso perioperatório e off-label

Algumas aplicações inovadoras usando as vantagens da dexmedetomidina incluem administração como anestésico intravenoso total (complementado em parte com anestesia local) em pacientes com possíveis problemas de manejo das vias aéreas⁶⁷. A dexmedetomidina foi administrada até a anestesia geral ser obtida em doses até 10 mg.kg⁻¹ por hora sem comprometimento hemodinâmico. Não foi observada nenhuma eliminação de impulso respiratório, mas um dos três pacientes precisou de uma elevação do queixo e a apneia obstructiva pode ser um problema em pacientes profundamente

sedados pré-dispostos. Entretanto, é provável que o uso de dexmedetomidina como agente único para induzir um estado anestésico será reservado para situações clínicas especiais, e seu uso como auxiliar a anestesia no período perioperatório provavelmente será mais comum.

A anestesia regional, com a dexmedetomidina usada para sedação moderada e efeito analgésico avançado oferecendo estabilidade hemodinâmica e respiratória, permitiu a pronta interação e estimulação para facilitar a avaliação neurológica dos pacientes submetidos a craniotomia⁶⁸ e endarterectomia carotídea com o paciente acordado⁶⁹. Entretanto, os efeitos da dexmedetomidina sobre o fluxo sanguíneo cerebral vascular nesta população de pacientes precisam ser estudados mais a fundo. Em um recente estudo retrospectivo, preliminar de série de casos pediátricos, Chrysostomou e col.⁷⁰, descobriram que a dexmedetomidina era eficaz no controle das taquiarritmias supraventricular e juncional⁷⁰.

CONCLUSÕES

A dexmedetomidina é um agonista potente e altamente seletivo do adrenoceptor α -2 com propriedades sedativas, analgésicas, ansiolíticas, simpaticolíticas e limitadoras de opioide. Ela oferece um tipo único de sedação, “sedação consciente”, na qual os pacientes parecem estar inertes, mas ficam facilmente estimulados, prontos a ajudar e comunicativos quando estimulados. Tem um começo rápido e duração de ação relativamente curta, características que tornam a dexmedetomidina adequada à unidade de cuidados intensivos, para pacientes cardíacos e não cardíacos pós-operatórios e procedimentos invasivos e não invasivos porque pode ser titulada com facilidade. Foi mostrado em alguns estudos que a sedação de curta duração é segura, apesar da hipotensão e bradicardia serem os efeitos colaterais mais significativos. Além disso, ela parece ter depressão respiratória mínima e, assim, pode ser usada de forma segura em pacientes com ventilação mecânica e respirando espontaneamente. Essas propriedades tornam a dexmedetomidina um agente útil na era atual de extubação precoce e acompanhamento rápido de pacientes cardíacos pós-operatórios. No geral, a dexmedetomidina tem um conjunto único de propriedades que fazem dela um agente atraente tanto para anestesiolistas quando para médicos de cuidados intensivos. É um excelente agente sedativo e analgésico com propriedades limitadoras de opioide e depressão respiratória mínima; não aumenta a motilidade do intestino; evita náuseas, vômitos e tremores pós-operatórios e, ao mesmo tempo, oferece possíveis benefícios em relação a neuroproteção, cardioproteção e renoproteção.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U – Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-461.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al. – Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-1142.
- Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-469.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. – Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
- Clarke KW, Hall LW – “Xylazine” – a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969;85:512-517.
- Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA – Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:221-226.
- Paris A, Tonner PH – Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412-418.
- Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J* 2008;76:335-339.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM – Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
- Kamibayashi T, Maze M – Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1349.
- Nelson LE, You T, Maze M et al. – Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology* 2001;95:A1368.
- Chrysostomou C, Schmitt CG – Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:619-627.
- Dyck JB, Shafer SL – Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Rev* 1993;1:238-245.
- Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K et al. – Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008;100:697-700.
- De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ et al. – The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93:1205-1209.
- Penttilä J, Helminen A, Anttila M et al. – Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:359-362.
- Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H et al. – Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:741-745.
- Scholz J, Tonner PH. – Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:437-442.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al. – The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-394.
- Nelson LE, Lu J, Guo T et al. – The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-436.
- Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA et al. – Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth* 2008;101:395-399.
- Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S et al. – Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg* 2008;107:96-101.
- Venn RM, Hell J, Grounds RM – Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-308.
- Elvan EG, Oç B, Uzun S et al. – Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:357-364.
- Easley RB, Brady KM, Tobias JD – Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:341-346.
- Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. – Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101:284-293.
- Jalonen J, Halkola L, Kuttilla K et al. – Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:519-524.

28. Talke P, Li J, Jain U et al. – Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1995;82:620-633.
29. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N et al. – Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol.* 2004;502:87-97.
30. Rouch AJ, Kudo LH, Hébert C. – Dexmedetomidine inhibits osmotic water permeability in the rat cortical collecting duct. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:62-69.
31. Billings FT 4th, Chen SW, Kim M et al. – Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F741-748.
32. Ebert T, Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology* 2004;101:568-570.
33. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. – Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2004;100:738-739.
34. Videira RL, Ferreira RM. – Dexmedetomidine and asystole. *Anesthesiology* 2004;101:1479.
35. Aho M, Erkola O, Kallio A et al. – Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993;5:194-203.
36. Kobayashi A, Okuda T, Kotani T et al. – Efficacy of dexmedetomidine for controlling delirium in intensive care unit patients. *Masui.* 2007;56:1155-1160.
37. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. – Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-2653.
38. Sturaitis MK, Kroin JS, Swamidoss CP et al. – Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology* 2002;97:A310.
39. Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT et al. – Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006;97:658-665.
40. Rozet I. – Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:537-543.
41. Frost EA, Booi LH – Anesthesia in the patient for awake craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:331-335.
42. Ruesch S, Levy JH – Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:316-318.
43. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS – Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003;114:742-752.
44. But AK, Ozgul U, Erdil F et al. – The effects of preoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1207-1212.
45. McCarty TM, Arnold DT, Lamont JP et al. – Optimizing outcomes in bariatric surgery: outpatient laparoscopic gastric bypass. *Ann Surg* 2005;242:494-498.
46. Ramsay MA, Saha D, Hebel RF – Tracheal resection in the morbidly obese patient: the role of dexmedetomidine. *J Clin Anesth* 2006;18:452-454.
47. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM et al. – Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18:24-28.
48. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG et al. – Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth* 2005;52:176-180.
49. Cooper L, Samson R, Gallagher C et al. – Dexmedetomidine provides excellent sedation for elective, awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology* 2005;103:A1449.
50. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. – Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-141.
51. Mantz J, Singer M – Importance of patient orientation and rousability as components of intensive care unit sedation, em: Maze M, Morrison P – Redefining sedation. London, UK, The Royal Society of Medicine Press Ltd, 1998:23-29.
52. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE et al. – Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:37-44.
53. Venn RM, Grounds RM – Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth.* 2001;87:684-690.
54. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P et al. – Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-1014.
55. Tobias JD – Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:115-131.
56. Tobias JD, Berkenbosch JW – Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004;97:451-455.
57. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM et al. – Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:126-131.
58. Walker J, Maccallum M, Fischer C et al. – Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 2006;27:206-210.
59. Shukry M, Kennedy K – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Paediatr Anaesth* 2007;17:581-583.
60. Munro HM, Tirota CF, Felix DE et al. – Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:109-112.
61. Ard J, Doyle W, Bekker A – Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:263-266.
62. Anttila M, Penttilä J, Helminen A et al. – Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:691-693.
63. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW et al. – A double-blind crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007;105:374-380.
64. Talon M, Woodson L, Sherwood E et al. – Nasal dexmedetomidine is comparable to midazolam as a perioperative sedation for children. *Anesthesiology* 2007;107:A1398.
65. Tobias JD – Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *J Opioid Manag* 2006;2:201-205.
66. Baddigam K, Russo P, Russo J et al. – Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. *J Intensive Care Med* 2005;20:118-123.
67. Ramsay MA, Luterman DL – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;101:787-790.
68. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E et al. – Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:20-25.
69. Bekker AY, Basile J, Gold M et al. – Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:126-135.
70. Chrysostomou C, Shiderly D, Berry D et al. – Dexmedetomidine, a novel agent for the acute treatment of supraventricular tachyarrhythmias after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 2007;8:A2.