

Uso de Dexmedetomidina em Neurocirurgia*

The Use of Dexmedetomidine in Neurosurgery

Bernardo Aloisio Grings Herbert¹, Paulo Magalhães Gomes Ramaciotti², Fábio Ferrari, TSA³,
Laís Helena Camacho Navarro⁴, Giane Nakamura⁴, Geraldo Rolim Rodrigues Jr, TSA³,
Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA⁵, José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA⁶, Paulo do Nascimento Jr, TSA⁶

RESUMO

Herbert BAG, Ramaciotti PMG, Ferrari F, Navarro LHC, Nakamura G, Rodrigues Jr GR, Castiglia YMM, Braz JRC, Nascimento Jr P — Uso de Dexmedetomidina em Neurocirurgia.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os fármacos α_2 -agonistas são a cada dia mais utilizados em Anestesiologia, seja como adjuvantes ou como agentes anestésicos únicos. Atualmente, o emprego da dexmedetomidina vem se popularizando devido à sua maior seletividade aos receptores α_2 e, também, ao seu perfil farmacocinético. O objetivo desta revisão foi fazer uma análise do emprego da dexmedetomidina em neurocirurgia.

CONTEÚDO: Além das considerações e revisão da literatura quanto ao emprego da dexmedetomidina especificamente em procedimentos neurocirúrgicos, foi realizada descrição dos efeitos do fármaco nos diversos sistemas do organismo.

CONCLUSÕES: A dexmedetomidina tem perfil farmacocinético e farmacodinâmico que favorece seu emprego em diversos procedimentos neurocirúrgicos. A utilização clínica em procedimentos cirúrgicos com craniotomia para pinçamento de aneurisma e remoção de tumores é crescente. Além disso, seu uso em intervenções cirúrgicas funcionais é promissor.

Unitermos: CIRURGIA, Neurocirurgia; DROGAS, Agonista adrenergico: dexmedetomidina.

SUMMARY

Herbert BAG, Ramaciotti PMG, Ferrari F, Navarro LHC, Nakamura G, Rodrigues Jr GR, Castiglia YMM, Braz JRC, Nascimento Jr P — The Use of Dexmedetomidine in Neurosurgery.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of α_2 -adrenergic agonists is increasingly more frequent in Anesthesiology, as adjuvant or the sole anesthetic drug. Currently, dexmedetomidine is gaining popularity due to its greater selectivity for the α_2 -adrenergic receptors and its pharmacokinetic profile. The aim of this review was to analyze the use of dexmedetomidine in neurosurgery.

CONTENTS: Besides considerations and review of the literature regarding the use of dexmedetomidine, specifically in neurosurgical procedures, its effects on the different organ systems are described.

CONCLUSIONS: The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dexmedetomidine favors its use in several neurosurgical procedures. Its use in craniotomy for the treatment of aneurysms and tumor removal is recent. Besides, its use in functional surgical interventions is promising.

Key Words: DRUGS, Adrenergic Agonists: dexmedetomidine; SURGERY, Neurosurgery.

INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina é um fármaco α_2 -agonista seletivo, com relação de afinidade $\alpha_2:\alpha_1$ de 1.620:1, enquanto o outro α_2 -agonista normalmente utilizado, a clonidina, apresenta esta proporção de 220:1¹. A ação desse fármaco ocorre, sobretudo, nos receptores α_2 pré-sinápticos, inibindo a liberação de noradrenalina por retroalimentação negativa², e na região pós-sináptica em diversos locais do organismo, levando a efeitos como contração da musculatura lisa dos vasos, hipertensão arterial, bradicardia, sedação e analgesia. Em decorrência da relação de especificidade, baixas doses apresentam potente ação sedativa, sem que se observem os efeitos indesejáveis cardiovasculares originados pela ativação dos receptores α_1 ³. Inicialmente, a dexmedetomidina foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para sedação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), porém seu perfil farmacológico e suas diversas áreas de ação fizeram dela um agente que vem sendo utilizado com crescente frequência como fármaco adjuvante em Anestesiologia⁴⁻⁶, proporcionando boa estabilidade hemodinâmica durante o ato anestésico-cirúrgico⁴⁻⁷.

*Recebido do (Received from) Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB — UNESP), Botucatu, SP

1. Ex-ME₃ (2005) do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP
2. ME₃ do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP
3. Professor Assistente; Co-Responsável pelo CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP
4. Médico Assistente do Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP
5. Professor Titular; Co-Responsável pelo CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP
6. Professor Adjunto Livre-Docente; Co-Responsável pelo CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP

Apresentado (Submitted) em 26 de abril de 2006
Aceito (Accepted) para publicação em 14 de novembro de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Paulo do Nascimento Jr
Departamento de Anestesiologia da FMB — UNESP
Distrito de Rubião Junior
18618-970 Botucatu, SP
E-mail: pnasc@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

A preservação da homeostase intracraniana, a estabilidade hemodinâmica, a capacidade de rápida transição do sono para a vigília, permitindo avaliação neurológica mesmo na sala cirúrgica, a redução do fluxo sanguíneo encefálico, melhorando a relação entre a oferta e a demanda de oxigênio, e a capacidade de neuroproteção¹ são metas comuns em neuroanestesia, que podem ser atingidas com o emprego da dexmedetomidina. Esta revisão teve o objetivo de evidenciar as peculiaridades da dexmedetomidina que com frequência a incluem no arsenal de fármacos para uso em anestesia e, mais especificamente, em Neurocirurgia.

FARMACOLOGIA

Assim como outros fármacos α_2 -agonistas, a dexmedetomidina é um composto de estrutura imidazolinica. Trata-se do enantiômero farmacologicamente ativo da medetomidina (agente comumente utilizado em Medicina Veterinária), separado da forma racêmica da L-medetomidina, isômero pouco ativo (relação de afinidade $\alpha_2:\alpha_1$ de 23:1). Tem meia-vida de distribuição rápida, cerca de seis minutos, e tempo de eliminação de duas horas^{1, 8,9}.

A distribuição dos receptores α_2 é extensa no organismo. Os encefálicos estão concentrados na ponte e na medula espinhal e envolvidos na transmissão e ativação das vias do sistema nervoso central que comunicam os centros corticais superiores à periferia. A liberação de noradrenalina é reduzida pela estimulação dos receptores α_2 pré-sinápticos, enquanto que a ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos eleva o fluxo sanguíneo regional encefálico^{10,11}. Na medula espinhal os receptores α_2 pós-sinápticos estão localizados no corno dorsal e sua estimulação inibe a transmissão do sinal nociceptivo¹². Também são encontrados na musculatura lisa dos vasos periféricos, sendo responsáveis por vasoconstrição¹¹.

PRINCIPAIS EFEITOS SOBRE OS DIVERSOS SISTEMAS

Os variados efeitos da dexmedetomidina no organismo são explicados pelo conhecimento dos locais e das funções dos receptores α_2 espalhados pelo corpo e, também, pela identificação de seus subtipos.

Os efeitos hemodinâmicos são obtidos tanto por mecanismo central, aumentando a atividade do nervo vago, por redução da atividade do sistema nervoso simpático (receptores α_{2A} pré-sinápticos), quanto periférico, por meio do bloqueio de gânglios simpáticos¹³ e ação vasoconstritora (receptores α_{2B} pós-sinápticos) na musculatura lisa vascular. Sua rápida infusão pode levar a uma resposta inicial de hipertensão arterial temporária decorrente da vasoconstrição periférica^{6,14}. Porém, a hipotensão arterial, causada pela significativa redução dos níveis circulantes de catecolaminas, é seu principal efeito na pressão arterial (PA)¹⁵. Esse efeito fisiológico diferenciado parece ter relação temporal com a dose utilizada (doses crescentes de dexmedetomidina levam ao

aumento da resistência vascular sistêmica, além da diminuição do débito cardíaco¹⁶), a velocidade de injeção, a presença de hipovolemia¹⁷ ou as alterações prévias do tônus do sistema nervoso simpático¹⁸. Seu efeito simpatolítico leva à diminuição da frequência cardíaca¹⁹. Em decorrência do risco de bradicardia, a dexmedetomidina não é recomendada para pacientes com bloqueios cardíacos, embora seu uso associado ao de β -bloqueadores pareça não aumentar o risco de bradicardia²⁰.

Essa classe de fármacos, devido ao seu potencial ansiolítico, de analgesia e de controle dos tremores, demonstra que pode ser útil na proteção miocárdica. Metanálises recentes, assim como experimentos em animais, sugerem que esse tipo de fármaco pode reduzir de forma significativa o risco de mortalidade cardíaca^{21,22}.

A dexmedetomidina tem efeito mínimo na ventilação e, mesmo em altas doses, não compromete a função ventilatória, podendo, inclusive, levar à broncodilatação²³. Venn e col., estudando pacientes em pós-operatório de procedimentos cirúrgicos geral ou cardíaco em unidade de terapia intensiva, não verificaram diferença significativa entre placebo e dexmedetomidina com relação à função respiratória, analisada por oximetria de pulso, PaCO_2 , relação $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ e frequência respiratória. Neste estudo encoberto, as doses médias de dexmedetomidina foram de $0,42 \pm 0,18$ e $0,17 \pm 0,13 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ antes e depois da extubação traqueal, respectivamente. O grupo placebo recebeu solução de cloreto de sódio e, para ambos os grupos, quando necessário para que os pacientes permanecessem em escore igual ou superior a 2, segundo a escala de sedação de Ramsay, era administrada morfina²⁴.

A dexmedetomidina modula a resposta ao estresse por reduzir a resposta neuro-humoral, havendo diminuição dos níveis séricos de adrenalina e noradrenalina, bem como da atividade do sistema nervoso simpático. No entanto, seu uso por menos de 24 horas parece não reduzir muito a resposta inflamatória, quando avaliada pela atividade adrenocortical e produção de cortisol e pelos níveis séricos de interleucina 6 (IL-6)²⁵.

A dexmedetomidina aumenta a diurese. Em modelos experimentais, foi demonstrado ser possível que esse efeito seja decorrente da redução do estímulo eferente simpático, oriundo da inervação renal²⁶, aumentando a taxa de filtração glomerular, provavelmente pela supressão da vasopressina²⁷, assim como pelo aumento da secreção do peptídeo natriurético atrial e diminuição da liberação de renina²⁸.

A ação analgésica deve-se, sobretudo, à interação com receptores α_2 -adrenérgicos na medula espinhal, especialmente os α_{2A} e α_{2C} ^{29,30}. Os receptores α_{2A} também são responsáveis por ação analgésica sinérgica com opióides quando vias noradrenérgicas descendentes estão ativadas³⁰. O uso de dexmedetomidina determina redução de 30% a 50% do uso de opióides, principalmente nos tipos de dor em que é necessário o tratamento com doses altas desses fármacos, como a dor pós-operatória³¹. A dexmedetomidina parece

exercer seu efeito sedativo-ansiolítico pela ativação dos receptores α_2 no *locus coeruleus*, o mais importante local de inervação noradrenérgica do sistema nervoso central. Produz-se sedação incomum, com cooperação do paciente, com fácil transição do sono para o estado de vigília e volta a dormir quando não estimulado^{32,33}.

EFEITOS DA DEXMEDETOMIDINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Verifica-se que os receptores α_2 -adrenérgicos são amplamente distribuídos nos vasos encefálicos e a administração sistêmica de α_2 -agonistas pode reduzir o fluxo sanguíneo encefálico (FSE) por ação direta nos receptores dos vasos, causando contração da musculatura lisa e, de forma indireta, pelo efeito nas vias neurológicas que modulam os efeitos vasculares. Karlsson e col.³⁴ e Zornow e col.³⁵ documentaram que a administração venosa de uma dose de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina provoca redução no FSE de cerca de 40% a 45% em anestésias com halotano e isoflurano em cães, não acompanhada de diminuição proporcional do metabolismo cerebral. Ressalta-se que a redução do FSE ocorreu a despeito da elevação significativa da pressão arterial média, em decorrência da ativação dos receptores α_{2B} da musculatura lisa vascular.

McPherson e col.³⁶ evidenciaram que o transporte de oxigênio cerebral, calculado pelo FSE multiplicado pelo conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), está reduzido em cerca de 30% pela dexmedetomidina, mas a diminuição do CaO_2 por causa da hipóxia não acentua a redução do transporte de oxigênio cerebral, uma vez que a dexmedetomidina não impede a vasodilatação, compensatória à hipóxia, e o aumento do FSE. Além disso, os pesquisadores verificaram que a diminuição do FSE pela dexmedetomidina é independente da síntese de óxido nítrico. Lam e col.³⁷ mostraram que há redução na velocidade do fluxo na artéria encefálica média em voluntários saudáveis, durante a administração de dexmedetomidina, com preservação da reatividade ao CO_2 e da auto-regulação do fluxo sanguíneo encefálico.

A dilatação vascular encefálica induzida pelo isoflurano ou sevoflurano é menor com a administração prévia de dexmedetomidina³⁸. Logo, o uso de α_2 -agonistas seria útil como adjuvante na anestesia inalatória para procedimentos neurocirúrgicos em situações nas quais o aumento do FSE pode ser prejudicial.

Em hemorragias subaracnóideas, o incremento de catecolaminas na circulação e a descarga simpática maciça têm sido fatores contribuintes para o fenômeno de vasoespasmo encefálico, e o bloqueio desse efeito adrenérgico pode ser protetor. Em espécies animais, verifica-se que os α_2 -agonistas são vasoconstritores venosos mais potentes que arteriais na vasculatura encefálica³⁹. Pelo fato de o compartimento venoso compreender a maior parte do volume sanguíneo encefálico, os α_2 -agonistas podem, presumivelmente, diminuir a pressão intracraniana (PIC) sem grandes

aumentos na resistência arteriolar encefálica. Um efeito mínimo na PIC foi reportado com a clonidina em pacientes com tumores cerebrais. Em coelhos normocápnicos, sem alterações intracranianas, baixas doses de dexmedetomidina reduziram a PIC em cerca de 30%⁴⁰. Com altas doses de dexmedetomidina, a PIC permaneceu inalterada apesar de significativo aumento da pressão arterial. Talke e col.⁴¹, em estudo clínico, mostraram que a dexmedetomidina administrada em regime alvo-controlado por período de 60 minutos, para manter a concentração plasmática em 0,6 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ em pacientes após hipofisectomia transesfenoidal, não determinou efeito na pressão líquórica lombar, mas reduziu os valores da pressão arterial média de 103 ± 10 mmHg para 86 ± 6 mmHg e da frequência cardíaca de 77 ± 12 bpm para 64 ± 7 bpm.

No traçado do eletroencefalograma (EEG), os α_2 -agonistas atenuam as ondas α e β e aumentam a atividade das ondas lentas que são tipicamente vistas no plano anestésico profundo. A infusão de 0,6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ de dexmedetomidina produz alterações no EEG que correspondem ao índice bispectral (BIS) de 60 (sedação moderada a profunda)⁴², porém em geral os pacientes são acordados prontamente, apenas com estímulo verbal. Isso sugere que os parâmetros do EEG podem ser inadequados para a avaliação da profundidade da anestesia na presença de α_2 -agonistas. A dexmedetomidina tem propriedades neuroprotetoras observadas em vários modelos experimentais de isquemia encefálica, atenuando a lesão hipóxico-isquêmica em encéfalos em desenvolvimento que são altamente susceptíveis às lesões neuronais⁴³⁻⁴⁵. O mecanismo exato de neuroproteção ainda não está bem claro. A isquemia encefálica associa-se ao aumento da concentração de catecolaminas circulantes e no sistema nervoso central. Assim, o tratamento com agentes que reduzem a liberação de noradrenalina no encéfalo pode ser fator de proteção contra lesões provocadas pela isquemia. Engelhard e col.⁴⁶ sugerem que a neuroproteção oferecida pela dexmedetomidina é resultado da modulação do balanço entre proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas. Muitos estudos demonstraram que os α_2 -agonistas reduzem a liberação de neurotransmissores excitatórios, sobretudo o glutamato^{47,48}. Altos níveis de glutamato despolarizam a membrana neuronal e permitem que o cálcio entre na célula e desencadeie eventos que podem levar à lesão celular. Portanto, agentes que reduzem a liberação de glutamato são considerados neuroprotetores. Laudenbach e col.⁴⁹ mostraram que a clonidina e a dexmedetomidina protegem encéfalos em desenvolvimento contra a lesão excitotóxica.

APLICAÇÃO CLÍNICA

Em procedimentos neurocirúrgicos que precisam de avaliação funcional no período intra-operatório, é necessária a realização de testes neurofisiológicos para verificar o local exato da intervenção cirúrgica, ou para avaliar o efeito pro-

duzido pela mudança funcional pretendida, sobretudo em situações em que a intervenção cirúrgica cortical é realizada em áreas eloqüentes do encéfalo⁵⁰. Por essa razão, esses procedimentos, freqüentemente, necessitam cooperação do paciente para avaliação funcional.

Os fármacos administrados para essas operações devem permitir rápida variação do nível de sedação e analgesia durante os períodos de estimulação cirúrgica, mas, também, permitir que o paciente fique acordado, calmo e cooperativo durante a realização dos testes funcionais. Além disso, os agentes anestésicos não devem alterar a auto-regulação do fluxo sanguíneo encefálico, a reatividade ao CO₂ ou o metabolismo⁵¹.

Além dessas características, o fármaco ideal para esse tipo de intervenção ainda deve proporcionar algum grau de analgesia residual e produzir mínima inibição da atividade epileptiforme espontânea⁵².

Habitualmente, os anestésicos mais utilizados em procedimentos neurocirúrgicos funcionais são o propofol associado ao remifentanil, sendo a infusão dos agentes interrompida antes dos testes de estimulação cortical para permitir que o paciente desperte e colabore com a equipe cirúrgica. Mais recentemente, a dexmedetomidina também tem sido empregada para esse tipo de intervenção cirúrgica^{50,52,53}.

A dexmedetomidina pode ser uma alternativa atraente como agente único, ou adjuvante anestésico, para as técnicas anestésicas habituais. Suas propriedades incluem sedação, analgesia, redução da necessidade de outros anestésicos e, também, ausência de depressão da ventilação. Além disso, baixas doses em infusão contínua promovem sedação, facilmente revertida com estímulo verbal⁵⁴.

A dexmedetomidina tem sido utilizada com sucesso em pacientes submetidos a endarterectomia de carótida, permitindo exame neurológico no intra-operatório quando o paciente é solicitado. Pacientes sedados com dexmedetomidina ficaram mais confortáveis, mais cooperativos e tiveram menor incidência de hipertensão arterial pós-operatória que pacientes que foram sedados com midazolam, propofol ou fentanil⁵⁵.

O uso da dexmedetomidina teve ainda grande impacto na ressonância magnética, sobretudo nos pacientes portadores de doença de Parkinson, pois, para evitar artefatos e eliminar o tremor, era necessário anestesia geral ou altas doses de propofol, com risco de depressão respiratória. A dexmedetomidina mostrou-se alternativa segura, proporcionando sedação e reduzindo os movimentos sem comprometimento respiratório e sem efeitos residuais significativos⁵⁰. Outra possível aplicação da dexmedetomidina é em procedimentos neurorradiológicos intervencionistas, pois ela permite a colaboração do paciente, quando solicitado, sem a depressão respiratória vista com outros fármacos sedativos. Contudo, a dose ideal de sedação desse fármaco, evitando efeitos adversos, como hipotensão arterial, ainda não foi totalmente elucidada. Além desse fato, há ainda dúvidas nos trabalhos publicados com relação à interferência da dexme-

detomidina nos resultados dos testes cognitivos aplicados nesses procedimentos. A maioria dos estudos mostra que há alteração nos resultados dos testes apenas em pacientes que já apresentavam alguma dificuldade de comunicação no período pré-operatório, porém sugere-se que estudos complementares devam ser realizados^{50,51,56,57}.

Para procedimentos intracranianos, a intensa estimulação cirúrgica associada à craniotomia em muitos casos causa ativação simpática e alterações notáveis na PA, FSE e PIC. A resposta vascular pode resultar no aumento da PIC e na redução da pressão de perfusão encefálica, ou seja, a prevenção e o controle hemodinâmicos em resposta aos estímulos nociceptivos são de extrema importância para preservar a homeostase do encéfalo em pacientes neurocirúrgicos. Os efeitos antinociceptivo e simpático e a redução da dose dos anestésicos já estão bem documentados^{9,14}. Esse espectro de propriedades seria compatível com a meta de uma neuroanestesia com estabilidade hemodinâmica e modulação da resposta simpática intra-operatória, atenuando o risco vascular encefálico e do miocárdio, evitando a hemorragia intracraniana e permitindo a avaliação neurológica imediata em situação de emergência.

Estudos sobre o uso de dexmedetomidina em pacientes submetidos à craniotomia para remoção de tumores encefálicos sob anestesia geral mostraram que sua administração no intra-operatório reduz a necessidade de opióides e de agentes anti-hipertensivos e pode oferecer ótima estabilidade hemodinâmica durante a incisão e a craniotomia e no período de recuperação da consciência⁵⁸.

A dexmedetomidina é muito utilizada em UTI por causa da sua ação sedativo-analgésica. Vários estudos têm demonstrado a redução significativa da necessidade de outros agentes sedativos e analgésicos, além da vantagem da manutenção da estabilidade hemodinâmica sem depressão respiratória. O fármaco oferece ainda a qualidade ímpar de sedação descrita como semelhante ao sono normal, proporcionando um estado de tranquilidade e deixando o paciente hábil a compreender e comunicar-se quando necessário, bastando apenas um simples estímulo verbal pela equipe médica. Essa característica particular permite melhor avaliação do estado neurológico dos pacientes em ventilação mecânica, principalmente quando comparada com a de outros sedativos utilizados em UTI. Assim, a dexmedetomidina deve ser considerada como opção de sedativo em pacientes neurocirúrgicos que necessitam de avaliação contínua de seu estado neurológico.

CONCLUSÃO

Este artigo teve como intuito a revisão de algumas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dexmedetomidina que têm importância direta na sua aplicabilidade em determinadas situações e tipos de procedimentos cirúrgicos, sobretudo neurocirurgias. A dexmedetomidina não aumenta a PIC, reduz o FSE secundariamente à vasocons-

trição encefálica, proporciona estabilidade hemodinâmica e diminui a necessidade do uso de outros agentes anestésicos, principalmente opióides. Além disso, esse fármaco pode proporcionar sedação sem causar depressão respiratória e permitir o despertar e a avaliação neurológica do paciente sem dificuldade. Por todas estas razões, a dexmedetomidina se apresenta como fármaco interessante e promissor para utilização em Anestesiologia, sobretudo nos procedimentos neurocirúrgicos.

The Use of Dexmedetomidine in Neurosurgery

Bernardo Aloisio Grings Herbert, M.D.; Paulo Magalhães Gomes Ramaciotti, M.D.; Fábio Ferrari, TSA, M.D.; Laís Helena Camacho Navarro, M.D.; Giane Nakamura, M.D.; Geraldo Rolim Rodrigues Jr, TSA, M.D.; Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D.; José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA, M.D.; Paulo do Nascimento Jr, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Dexmedetomidine is a selective α_2 -adrenergic agonist with an affinity ratio $\alpha_1:\alpha_2$ of 1,620:1, while the proportion of another α_2 -agonist commonly used, clonidine, is 220:1¹. Its action is mainly through the pre-synaptic α_2 -adrenoreceptors, inhibiting the release of noradrenaline by negative feedback², and in the postsynaptic region in several areas of the body, causing effects such as contraction of the vascular smooth muscle, hypertension, bradycardia, sedation, and analgesia. Due to its specificity ratio, low doses have a potent sedative effect without the undesirable cardiovascular effects originated by the activation of α_1 receptors³.

Initially, dexmedetomidine was approved by the Food and Drug Administration (FDA) to promote sedation in intensive care units (ICUs). However, its pharmacological profile and different fields of action made it an agent that is increasingly used as adjuvant in Anesthesiology⁴⁻⁶, providing good hemodynamic stability during the anesthetic-surgical procedure⁴⁻⁷.

Preservation of intracranial homeostasis, hemodynamic stability, fast transition from sleep to awake, allow neurological evaluation even in the operating room, reduction in cerebral blood flow — which improves the relationship between oxygen supply and demand —, and neuroprotection capability¹ are common goals in neuroanesthesiology that can be achieved using dexmedetomidine. The objective of this review was to demonstrate the particularities of this drug that frequently include it among the drugs that can be used in anesthesia, and more specifically in Neurosurgery.

PHARMACOLOGY

Similar to other α_2 -adrenergic agonists, dexmedetomidine is an imidazol compound. It is the pharmacologically active enantiomer of medetomidine (commonly used in Veterinary Medicine), separated from the racemic form of L-medetomidine, an isomer with little activity (affinity ratio $\alpha_2:\alpha_1$ of 23:1). It has a very fast half-life of distribution, approximately 6 minutes, and elimination time of 2 hours^{1,8,9}.

Alpha₂-receptors are widely distributed in the organism. In the brain, they are concentrated in the pons and spinal cord, and are involved in the transmission and activation of pathways in the central nervous system that connect cortical centers to the periphery. The release of noradrenaline is decreased by the activation of pre-synaptic α_2 -adrenoreceptors, while the activation of postsynaptic α_2 -adrenoreceptors increases regional cerebral blood flow^{10,11}. In the spinal cord, postsynaptic α_2 -adrenoreceptors are located in the dorsal horn, and their stimulation inhibits the transmission of the nociceptive signal¹². They are also found in the smooth muscle of peripheral vessels, being responsible for vasoconstriction¹¹.

MAIN EFFECTS ON SEVERAL SYSTEMS

The effects of dexmedetomidine can be explained by the knowledge of the location and function of α_2 -adrenoreceptors throughout the body and, also, by the identification of their subtypes.

Hemodynamic effects are obtained both by central, such as increasing the activity of the vagus nerve by reducing the activity of the sympathetic nervous system (presynaptic α_{2A} -adrenoreceptors), and peripheral mechanisms, i.e., blockade of the sympathetic ganglions¹³ and its activity on vascular smooth muscle (postsynaptic α_2 -adrenoreceptors), leading to vasoconstriction. The rapid infusion of this drug can, initially, cause temporary hypertension due to the peripheral vasoconstriction^{6,14}. However, hypotension, caused by a significant reduction in the levels of circulating catecholamines, is the main effect of this drug¹⁵. This differentiated physiologic effect seems to have a temporal relationship with the dose (increasing doses of dexmedetomidine increase systemic vascular resistance and decrease cardiac output¹⁶), speed of administration, presence of hypovolemia¹⁷, or previous changes in the tonus of the sympathetic nervous system¹⁸. Its sympatholytic effect decreases the heart rate¹⁹. Due to the risk of bradycardia, dexmedetomidine is not recommended in patients with cardiac blocks, but its association with β -blockers does not seem to increase the risk of bradycardia²⁰.

Since this class of drugs has tranquilizing and analgesic properties and is capable of controlling tremors, it can be useful in myocardial protection. A recent meta-analysis, as well as animal experiments, suggest that this type of drug can reduce significantly the risk of cardiac mortality^{21,22}.

Dexmedetomidine has little effect on ventilation and, even in high doses, does not compromise lung function, and it can even cause bronchodilation²³. Venn et al., studying patients in the postoperative period of general and cardiac surgeries in the ICU, did not detect significant differences between placebo and dexmedetomidine regarding lung function when pulse oxymetry, PaCO₂, PaO₂:FiO₂, and respiratory rate were analyzed. In this blind study, the mean doses of dexmedetomidine were 0.42 ± 0.18 and 0.17 ± 0.13 µg.kg⁻¹.h⁻¹ before and after tracheal intubation, respectively. The placebo group received a solution of sodium chloride and, in both groups, when necessary to maintain patients with a score equal or above 2, according to the Ramsay sedation scale, morphine was administered²⁴.

Dexmedetomidine modulates the response to stress by reducing the neurohumoral response, with decreased serum levels of adrenaline and noradrenaline, as well as the activity of the sympathetic nervous system. However, if it is used for less than 24 hours, it does not seem to reduce significantly the inflammatory response, demonstrated by evaluating adrenocortical activity, cortisol production, and serum levels of interleukin-6 (IL-6)²⁵.

This drug increases urine flow. It was demonstrated, in experimental models, that this effect is possibly due to a reduction in the efferent sympathetic stimulus from the renal innervation²⁶, increased glomerular filtration rate, probably by the suppression of vasopressin²⁷, increased secretion of the atrial natriuretic peptide, and decreased release of rennin²⁸. The analgesic action of dexmedetomidine is mainly due to its interaction with α₂-adrenoreceptors in the spinal cord, especially α_{2A} and α_{2C}^{29,10}. The α_{2A} receptors are also responsible for the analgesic action in synergy with opioids, when descending noradrenergic pathways are activated³⁰. This drug causes a 30% to 50% reduction in the requirements of opioids, especially in the types of pain that have to be treated with high doses of these drugs, such as postoperative pain³¹. It seems to exert its sedative-tranquilizing effect through the activation of α₂-receptors in the *Locus coeruleus*, the most important noradrenergic interventional area of the central nervous system. It produces a unique sedation, in which the patient is cooperative, with an easy transition from sleep to awake and back to sleep, when the patient is not stimulated^{32,33}.

EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

The α₂-adrenoreceptors are widely distributed on cerebral vessels, and the systemic administration of α₂-adrenergic agonists can reduce cerebral blood flow (CBF) by a direct action on the receptors in the vessels, causing contraction of the vessel smooth muscle, and indirectly, by its action on neurological pathways that modulate vascular effects. Karlsson et al.³⁴ and Zornow et al.³⁵ showed that, in dogs, the intravenous administration of a 10 µg.kg⁻¹ dose of dexme-

detomidine caused a 40% to 45% reduction in CBF in anesthesia with halothane and isoflurane, which is not accompanied by a proportional reduction in brain metabolism. Reduction in CBF occurred despite a significant increase in mean arterial pressure, secondary to the activation of α_{2B}-receptors in the vascular smooth muscle.

McPherson et al.³⁶ demonstrated that dexmedetomidine causes a 30% reduction in cerebral oxygen transportation, calculated by multiplying the CBF by the arterial oxygen content (CaO₂), but the reduction in CaO₂ secondary to hypoxia does not accentuates the reduction in cerebral oxygen transportation, since this drug does not hinder increase in CBF and compensatory vasodilation in response to hypoxia. Besides, they verified that the reduction in CBF caused by dexmedetomidine depends on the synthesis of nitric oxide. Lam et al.³⁷ demonstrated a reduction in flow velocity in the middle cerebral artery, in healthy volunteers, during the administration of dexmedetomidine, with preserved reactivity to CO₂ and self-regulation of cerebral blood flow.

Cerebral vasodilation induced by isoflurane or sevoflurane is decreased by the prior administration of dexmedetomidine³⁸. Thus, the use of α₂-adrenergic agonists could be useful as adjuvant in inhalational anesthesia for neurosurgeries, in situations that an increase in CBF can be detrimental.

In subarachnoid hemorrhage, the increase in circulating catecholamines and the massive sympathetic discharge contribute to the cerebral vasospasm, and the blockade of this adrenergic effect can be protective. In animals, α₂-adrenergic agonists are more potent venous vasoconstrictors than arterial in the brain vasculature³⁹. Since the venous compartment encompasses most of the cerebral blood volume, α₂-adrenergic agonists could, probably, reduce intracranial pressure (ICP) without increasing significantly the cerebral arteriolar resistance. A minimal effect of clonidine on ICP in patients with brain tumors has been reported. In normocapnic rabbits without intracerebral changes, low doses of dexmedetomidine reduced the ICP by approximately 30%⁴⁰. With high doses of this drug, the ICP remained unchanged, despite the significant increase in blood pressure. A clinical study by Talke et al.⁴¹ showed that the target-controlled administration of dexmedetomidine during 60 minutes, to maintain a plasma concentration of 0.6 ng.mL⁻¹, in patients after transphenoidal hypophisectomy, had no effects on lumbar cerebrospinal fluid pressure, but reduced mean arterial pressure from 103 ± 10 mmHg to 86 ± 6 mmHg, and the heart rate from 77 ± 12 bpm to 64 ± 7 bpm.

Alpha₂-adrenergic agonists attenuate α and β waves on the electroencephalogram (EEG), and increase the activity of slow waves that are typically seen on deep anesthetic plane. Infusion of 0.6 µg.kg⁻¹.h⁻¹ of dexmedetomidine causes changes in the EEG that correspond to a bispectral index (BIS) of 60 (moderate to deep sedation)⁴²; however, patients are easily awoken with verbal stimuli. This suggests that EEG parameters might be inadequate to evaluate the depth of anesthesia in the presence of α₂-adrenergic agonists.

Dexmedetomidine has neuroprotective properties that were observed in several experimental models of cerebral ischemia, attenuating the hypoxic-ischemic lesion in developing brains that are highly susceptible to neuronal lesions⁴³⁻⁴⁵. The exact mechanism of neuroprotection is not clear. Cerebral ischemia is associated with increased levels of catecholamines in the circulation and in the brain. Thus, treatment with agents that reduce the release of noradrenaline in the brain can be a protective factor against lesions caused by ischemia. Engelhard et al.⁴⁶ suggested that the neuroprotective activity of dexmedetomidine results from the modulation of the balance between pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins. Several studies demonstrated that α_2 -adrenergic agonists reduce the release of excitatory neurotransmitters, especially glutamate^{47,48}. High levels of glutamate depolarize the neuronal membrane and allow calcium to enter the cell, triggering events that may damage the cell. Therefore, agents that reduce the release of glutamate are considered neuroprotectors. Laudenbach et al.⁴⁹ showed that both clonidine and dexmedetomidine protect developing brains against excitotoxic lesions.

CLINICAL APPLICATIONS

In neurosurgeries that require intraoperative functional evaluation, neurophysiological tests are necessary to determine the exact location of the surgical intervention or to evaluate the effect produced by the intended functional change, especially in situations in which the cortical surgery is done in eloquent areas of the brain⁵⁰. For this reason, it is often necessary the cooperation of the patient for the functional evaluation.

The drugs administered in those surgeries should allow the prompt variation in the level of sedation and analgesia during the periods of surgical stimulation, but should also allow the patient to remain awake, calm, and cooperative during the functional tests. Besides, anesthetic drugs should not change the self-regulation of cerebral blood flow, reactivity to CO₂, or metabolism⁵¹.

Besides those characteristics, the ideal drug for this type of intervention should also provide some degree of residual analgesia and produce minimal inhibition of the spontaneous epileptiform activity⁵².

Propofol associated with remifentanyl is the anesthetic combination used most often in functional neurosurgeries, and their infusion is interrupted to allow the patient to awake and cooperate with the surgical team. More recently, dexmedetomidine has also been used for this type of surgery^{50,52,53}.

Dexmedetomidine can be an attractive alternative, as a single agent or adjuvant, for the usual anesthetic techniques. Its properties include sedation, analgesia, reduction in the need for other anesthetic drugs, and it does not depress ventilation. Besides, the continuous infusion of low doses promotes sedation that can be easily reversed with verbal stimuli⁵⁴.

Dexmedetomidine has been successfully when used in patients undergoing carotid endarterectomy, allowing the realization of intraoperative neurological exam when a cooperative patient is needed. Patients sedated with dexmedetomidine were more comfortable and cooperative, and the incidence of postoperative hypertension was reduced than in patients sedated with midazolam, propofol, or fentanyl⁵⁵. Dexmedetomidine has also had a great impact on MRIs, especially in patients with Parkinson disease, in whom, to avoid artifacts and eliminate tremors, general anesthesia or high doses of propofol were necessary, carrying the risk of respiratory depression. This drug proved to be a safe alternative, providing sedation and reducing movements without affecting the respiratory drive and without significant residual effects⁵⁰.

Dexmedetomidine can also be used in interventional neuro-radiological procedures, since the patient can cooperate, when requested, and, unlike other drugs, it does not cause respiratory depression. However, the ideal dose that provides sedation and, at the same time, avoids side effects such as hypotension has not been established. Besides, reports in the literature have not demonstrated whether this drug interferes with the cognitive tests used in these procedures. Most of the studies have shown that dexmedetomidine interferes with test results only in patients that already showed some difficulty to communicate in the preoperative period; thus, it has been suggested that further studies should be undertaken^{50,51,56,57}.

For intracranial surgeries, the intense surgical stimulation associated with craniotomy frequently causes sympathetic activation and changes in BP, CBF, and ICP. The vascular response can cause an increase in ICP and a reduction in cerebral perfusion pressure, i.e., prevention and hemodynamic control in response to nociceptive stimuli are extremely important to preserve brain homeostasis in neurosurgical patients.

Antinociceptive and sympatholytic effects and a reduction in the doses of anesthetics are well documented^{9,14}. This range of properties would be compatible with the goal of a neuroanesthesia with hemodynamic stability and modulation of the intraoperative sympathetic response, attenuating cerebral and myocardial vascular risk, avoiding intracranial hemorrhage, and allowing immediate neurological evaluation in emergency situations.

Studies on the use of dexmedetomidine in patients undergoing craniotomy for the removal of brain tumors under general anesthesia, demonstrated that its intraoperative administration reduces the need of opioids and anti-hypertensive drugs, and can provide good hemodynamic stability during the incision and craniotomy, and during the period the patient is regaining consciousness⁵⁸.

Dexmedetomidine is frequently used in ICUs due to its sedative-analgesic action. Several studies demonstrated a significant reduction in the need for other sedative and analgesic drugs, besides providing hemodynamic stability

without respiratory depression. This drug has also an unique sedation, described as similar to normal sleep, providing a state of tranquility while at the same time the patient is able to understand and communicate upon a simple verbal stimulus from the medical team. This characteristic allows a better evaluation of the neurological status of the patients in mechanical ventilation, especially when compared with other sedatives used in ICUs. Thus, dexmedetomidine should be considered an option for the sedation of neurosurgical patients who need continuous evaluation of their neurological status.

CONCLUSION

The objective of this study was to review some of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dexmedetomidine that are responsible for its applicability in specific situations and types of surgeries, especially neurosurgeries. It does not increase ICP, reduces CBF secondary to cerebral vasoconstriction, maintains hemodynamic stability, and reduces the need for other anesthetics, especially opioids. Besides, dexmedetomidine can provide sedation without respiratory depression, and allows the fast arousal and neurological evaluation. For all these reasons, dexmedetomidine is an interesting and promising drug to be used in Anesthesiology, especially in neurosurgeries.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ — Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000;59:263-268.
02. Virtanen R, Savola JM, Saano V et al. — Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*, 1988;150:9-14.
03. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al. — Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, 2000;90:699-705.
04. Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA et al. — Dexmedetomidina e sufentanil como analgésicos per-operatórios. Estudo comparativo. *Rev Bras Anestesiologia*, 2002;52:525-534.
05. Marangoni MA, Castiglia YMM, Medeiros TP — Eficácia analgésica da dexmedetomidina comparada ao sufentanil em cirurgias intraperitoneais. Estudo comparativo. *Rev Bras Anestesiologia*, 2005;55:19-27.
06. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP et al. — Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 1992;77:1134-1142.
07. Dyck JB, Maze M, Haack C et al. — The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
08. Karol MD, Maze M — Pharmacokinetics and interaction of dexmedetomidine in humans. *Ballière Clin Anesthesiol*, 2000;14:261-269.
09. Kamibayashi T, Maze M — Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 2000;93:1345-1349.
10. Civantos Calzada B, Aleixandre de Artinano A — α_2 -adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res*, 2001;44:195-208.
11. Scheinin M, Pihlavis M — Molecular pharmacology of α_2 -adrenoceptor agonists. London, Balliere Tindall, 2000:247-260.
12. Hodgson PS, Liu SS — New developments in spinal anesthesia. *Anesthesiol Clin North Am*, 2000;18:235-249.
13. McCallum JB, Boban N, Hogan Q et al. — The mechanism of α_2 -adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg*, 1998;87:503-510.
14. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM — α_2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999;54:146-165.
15. Talke P, Chen R, Thomas B et al. — The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:834-839.
16. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al. — The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000;93:382-394.
17. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al. — Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1997;86:331-345.
18. Talke P, Lobo E, Brown R — Systemically administered α_2 -agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology*, 2003;99:65-70.
19. Villela NR, Nascimento Jr P, Carvalho LR — Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anestesiologia*, 2003;53:784-796.
20. Bekker A, Gold M, Basile J et al. — Hemodynamic and respiratory changes related to the use of dexmedetomidine in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesthesiology*, 2003;100:A136.
21. Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S — The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement an oxygen supply and demand. *Anesth Analg*, 1996;82:544-550.
22. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS — α_2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*, 2003;114:742-752.
23. Groeben H, Mitzner W, Brown RH — Effects of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology*, 2004;100:359-363.
24. Venn RM, Hell J, Grounds RM — Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care Med*, 2000;4:302-308.
25. Venn RM, Bryant A, Hall GM et al. — Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine, and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2001;86:650-656.
26. Xu H, Aibiki M, Seki K et al. — Effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J Auton Nerv Syst*, 1998;71:48-54.
27. Villela NR, Nascimento Jr P, Carvalho LR et al. — Efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema renal e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anestesiologia*, 2005;55:429-440.
28. Pettinger WA, Umemura S, Smyth DD et al. — Renal α_2 -adrenoceptors and the adenylate cyclase-cAMP system: biochemical and physiological interactions. *Am J Physiol*, 1987;252:F199-208.
29. Malmberg AB, Hedley LR, Jasper JR et al. — Contribution of α_2 receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br J Pharmacol*, 2001;132:1827-1836.
30. Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF et al. — The α_{2A} adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by α_2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci*, 1997;17:7157-7165.

31. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T et al. — The effect of pre-anesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol*, 2005;22:386-391.
32. Martin E, Ramsay G, Mantz J et al. — The role of alpha₂-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intens Care Med*, 2003;18:29-41.
33. Venn RM, Grounds RN — Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*, 2001;87:684-690.
34. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK et al. — Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha₂-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg*, 1990;71:125-129.
35. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS et al. — Dexmedetomidine, an alpha₂-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg*, 1990;70:624-630.
36. McPherson RW, Koehler RC, Traystman RJ — Hypoxia, alpha₂-adrenergic, and nitric oxide-dependent interactions on canine cerebral blood flow. *Am J Physiol*, 1994;266:H476-H482.
37. Lam AM, Bhatia S, Lee LA et al. — Influence of dexmedetomidine on CO₂ reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2001;95:A341.
38. Ohata H, Iida H, Dohi S et al. — Intravenous dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilatation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg*, 1999;89:370-377.
39. Ulrich K, Kuschinsky W — In vivo effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on pial veins of cats. *Stroke*, 1985;16:880-884.
40. Zornow MH, Scheller MS, Sheehan PB et al. — Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth Analg*, 1992;75:232-237.
41. Talke P, Tong C, Lee HW et al. — Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg*, 1997;85:358-364.
42. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al. — Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, 2000;90:699-705.
43. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J et al. — Neuroprotection by the alpha₂-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*, 1999;372:31-36.
44. Paris A, Tonner PH — Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005;18:412-418.
45. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R et al. — Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology*, 1997;87:371-377.
46. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E et al. — The effect of the alpha₂-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S (+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*, 2003;96:524-531.
47. Chen Y, Zhao Z, Code WE et al. — A correlation between dexmedetomidine-induced biphasic increases in free cytosolic calcium concentration and energy metabolism in astrocytes. *Anesth Analg*, 2000;91:353-357.
48. Talke P, Bickler PE — Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. *Anesthesiology*, 1996;85:551-557.
49. Laudenschlager V, Mantz J, Langercrantz H et al. — Effects of alpha₂-adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 2002;96:134-141.
50. Bekker A, Sturaitis MK — Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery*, 2005;57:1-10.
51. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E et al. — Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004;16:20-25.
52. See JJ, Manninen PH — Anesthesia for neuroradiology. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005;18:437-441.
53. Everett LL, Van Rooyen IF, Warner MH et al. — Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases. *Paediatr Anaesth*, 2006;16:338-342.
54. Venkatraghavan L, Manninen P, Mak P et al. — Anesthesia for functional neurosurgery. Review of complications. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2006;18:64-67.
55. 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.
56. Lee CZ, Young WL — Anesthetic considerations for interventional neuroradiology. *ASA Refresher Courses in Anesthesiol*, 2005;33:145-154.
57. Pasternak JJ, Lanier WL — Neuroanesthesiology review. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005;17:2-8.
58. Sturatis M, Kroin J, Swamidoss CS et al. — Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology*, 2002;97:A310.

RESUMEN

Herbert BAG, Ramaciotti PMG, Ferrari F, Navarro LHC, Nakamura G, Rodrigues Jr GR, Castiglia YMM, Braz JRC, Nascimento Jr P — Uso de Dexmedetomidina en Neurocirugía

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Los fármacos α_2 -agonistas son cada día más utilizados en Anestesiología, sea como adyuvantes o como agentes anestésicos únicos. Actualmente, el empleo de la dexmedetomidina se ha venido popularizando debido a su mayor selectividad a los receptores α_2 y, también, a su perfil farmacocinético. El objetivo de esta revisión fue hacer un análisis del empleo de la dexmedetomidina en Neurocirugía.

CONTENIDO: Además de las consideraciones y de la revisión de la literatura en cuanto al empleo de la dexmedetomidina específicamente en procedimientos neuro-quirúrgicos, fue realizada una descripción de los efectos del fármaco en los diversos sistemas del organismo.

CONCLUSIONES: La dexmedetomidina tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico que favorece su empleo en diversos procedimientos neuro-quirúrgicos. La utilización clínica en procedimientos quirúrgicos con craneotomía para el pinzamiento de aneurisma y la retirada de tumores va en aumento. Además, su uso en intervenciones quirúrgicas funcionales es promisorio.