

# Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos

Joana Afonso <sup>1</sup>, Flávio Reis <sup>2</sup>

**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  $\alpha$ -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. Todos os direitos reservados.

## 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  $\alpha$ -2 com propriedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas e analgésicas <sup>1,2</sup>, 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 <sup>3</sup>.

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  $\alpha$ -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 <sup>4</sup>.

O uso de agonistas dos adrenocetores  $\alpha$ -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 <sup>5</sup>, e grande parte do conhecimento atual foi obtido a partir desta aplicação. Recentemente, tornou-se evidente que a anestesia completa é possível empregando agonistas  $\alpha$ -2 novos e mais potentes como medetomidina e seu estereoisômero, dexmedetomidina.

A dexmedetomidina (Precedex<sup>®</sup>; 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  $\alpha$ -2 tem efeitos colaterais mais benéficos.

## FISIOLOGIA

### Agonista dos adrenoreceptores $\alpha$ -2

Os receptores adrenérgicos  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2 consiste de três isoreceptores  $\alpha$ -2 –  $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b e  $\alpha$ -2c – que se ligam a agonistas e antagonistas  $\alpha$ -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 <sup>6</sup>.

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

Os subtipos de receptor  $\alpha$ -2 específicos medeiam os vários efeitos farmacodinâmicos da dexmedetomidina. Por exemplo, o agonismo no receptor  $\alpha$ -2a parece promover sedação, hipnose, analgesia, simpátólise, neuroproteção e inibição de secreção de insulina. O agonismo no receptor  $\alpha$ -2b anula o tremor, promove analgesia na medula espinal e induz vasoconstrição nas artérias periféricas. O receptor  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2 <sup>3</sup>.

Esses receptores parecem ter locais de ação pré-sinápticos, pós-sinápticos e extra-sinápticos. De fato, os receptores adrenérgicos  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2 variam dependendo da sua localização. A estimulação de receptores  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2 incluem menos salivação, 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  $\alpha$ -2 diminui a entrada de cálcio nos terminais do nervo, o que pode contribuir para seu efeito inibidor na liberação do neurotransmissor <sup>8</sup>.

### Mecanismos de ação

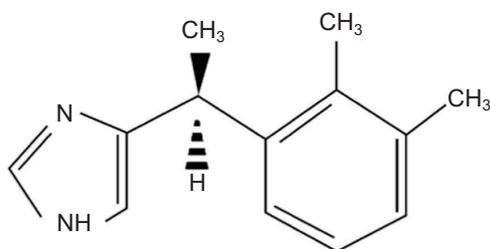
O efeito hipnótico da dexmedetomidina é mediado pela hiperpolarização dos neurônios noradrenérgicos no loco cerúleo do tronco cerebral (um pequeno núcleo bilateral que contém muitos receptores adrenérgicos), que é o local principal em modular a vigília. Quando o receptor  $\alpha$ -2 é ativado, inibe 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 <sup>9</sup>. 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 <sup>10</sup>. 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  $\alpha$ -2 e receptores opioides nesta área do cérebro contribuíram para a idéia de que também devem existir locais extraespinais 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 <sup>11</sup>.

## 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) <sup>12</sup>.



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  $\alpha$ -2:  $\alpha$ -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 <sup>12</sup>. Seus efeitos são revertidos, dependente da dose pela administração de antagonista  $\alpha$ -2 seletivo, como atipamezole <sup>3</sup>.

## 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 <sup>3</sup>. A ligação da proteína a albumina e glicoproteína  $\alpha$ -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 <sup>13</sup> e liberação de 39 L.h<sup>-1</sup>.

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 <sup>14</sup>. Entretanto, em pacientes com idade  $\geq$  65 anos, foi relatada uma incidência maior de hipotensão e bradicardia; por isso, uma redução de dose nessa população pode ser justificada <sup>12</sup>. 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 <sup>14</sup>.

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 <sup>15</sup>.

## FARMACODINÂMICA

### Efeitos hemodinâmicos

Foi relatada uma breve resposta cardiovascular bifásica dependente da dose após administração inicial de dexmedetomidina. A dose em bôlus 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  $\alpha$ -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 <sup>8</sup>.

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  $\alpha$ -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 <sup>10,16</sup>.

Então, os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina são previsíveis e podem ser derivados dos efeitos farmacológicos do adrenoceptor  $\alpha$ -2. A carga lenta do bólus ou omissão da carga do bólus<sup>17</sup> 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 segurança<sup>10</sup>.

### Efeitos no sistema nervoso central

Como outros  $\alpha$ -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<sup>10,18,19</sup>.

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 sedativo<sup>20</sup>. 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 retrógrada<sup>19</sup>.

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  $\alpha$ -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 espinais – a administração intra-articular durante cirurgia do joelho melhora a analgesia pós-operatória, com menos sedação que a via intravenosa<sup>21</sup>. Os mecanismos sugeridos são ativação dos receptores  $\alpha$ -2a<sup>22</sup>, inibição da condução dos sinais nervosos pelas fibras C e A $\delta$  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 uma grande margem de segurança<sup>23</sup>. 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 traqueal<sup>3</sup>. 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 intubados<sup>3</sup>.

### Efeitos metabólicos

A dexmedetomidina e outros agonistas  $\alpha$ -2 anulam tremores, possivelmente por sua atividade nos receptores  $\alpha$ -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 SNC<sup>24</sup>. Easley e col.<sup>25</sup>, 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<sup>9,25</sup>.

### 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  $\alpha$ -2 melhoram o perfil hemodinâmico durante o período perioperatório. Estudos anteriores mostraram que a estabilização hemodinâmica pela aplicação de agonistas adrenoceptores  $\alpha$ -2 no período perioperatório leva a redução dos episódios de isquemia miocárdica perioperatórios<sup>26</sup>.

Entretanto, considerações teóricas contra o uso dos agonistas adrenoceptores  $\alpha$ -2 foram as propriedades vasoconstritoras e hipotensivas que são possivelmente pró-isquêmicas<sup>10</sup>. 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 sistêmica<sup>27</sup>. Atualmente, a redução na isquemia miocárdica e melhores resultados para pacientes sob risco de eventos cardíacos foi apenas documentado para clonidina como agonista adrenoceptor  $\alpha$ -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 vascular<sup>28</sup>. 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 neuronais<sup>29</sup>. Além disso, foi demonstrada melhora significativa nos resultados neurológicos funcionais após o dano cerebral<sup>29</sup>. Os mecanismos exatos de neuroproteção não são claros, mas as estruturas catecolaminas têm um papel importante. Os adrenoceptores  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2 exercem um efeito diurético inibindo a ação antidiurética da vasopressina (HAD) no duto coletor, provavelmente através dos receptores  $\alpha$ -2a, acarretando a expressão reduzida dos receptores aquaporina-2 e a reabsorção reduzida de sal e água<sup>30</sup>. Eles também melhoram a depuração osmolar através de estruturas independentes de HAD, possivelmente mediadas pelo receptor  $\alpha$ -2b. Existem evidências experimentais de que a dexmedetomidina atenua a nefropatia por radiocontraste em ratos pela preservação do fluxo sanguíneo cortical<sup>31</sup>. 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 crianças<sup>4</sup>. Conforme esperado a partir do perfil farmacológico, bradicardia e hipotensão são os efeitos colaterais mais comuns da dexmedetomidina<sup>28</sup>. Entretanto, com o uso de altas concentrações também existe possibilidade de hipertensão pulmonar e sistêmica e bradicardia direta ou reflexa<sup>19,32</sup>.

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  $\alpha$ -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 grave<sup>8</sup>. Recentemente, foi relatada bradicardia grave levando a parada cardíaca com o uso de dexmedetomidina<sup>33,34</sup>. 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<sup>19,35</sup>. 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<sup>36,37</sup>.

### **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<sup>38,39</sup>. 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 Wernicke<sup>40</sup>. 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 acordada<sup>41</sup>: 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<sup>17,42</sup>. 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 UTI<sup>17</sup>. Em 2003, uma metanálise de 23 ensaios abrangendo 3395 pacientes concluiu que o uso de agonistas adrenérgicos  $\alpha$ -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 mortalidade<sup>43</sup>. 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 placebo<sup>44</sup>.

### **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 Unidos<sup>45</sup>. 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 voláteis<sup>46</sup>. Quando comparada com fentanil, a dexmedetomidina pareceu oferecer melhor analgesia pós-operatória e mudanças de pressão arterial atenuadas<sup>47</sup>. 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-operatório<sup>48</sup>. 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 mórbida<sup>48</sup>.

### **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 antissialogogo<sup>16</sup>. 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 respiratória<sup>49</sup>.

### **Sedação/analgesia na unidade de tratamento intensivo (UTI)**

A importância da orientação e excitabilidade do paciente é bem estabelecida no tratamento na UTI<sup>50</sup>. A dexmedetomidina é adequada ao uso no ambiente de tratamento intensivo, permitindo que pacientes sedados sejam rapidamente despertados e orientados a pedido do profissional<sup>51</sup>. Curiosamente, esse agente não exige descontinuação antes da retirada da ventilação mecânica<sup>16</sup>. 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<sup>16,52</sup>. Até hoje, a dexmedetomidina é aprovada pela *Food*

and Drug Administration (FDA) para sedação em pacientes inicialmente entubados por um período de 24h<sup>16</sup>. 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<sup>-1</sup>). 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<sup>53,54</sup>. 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.<sup>37</sup>, comparou o uso de dexmedetomidina *versus* lorazepam em 106 pacientes adultos na UTI médica e cirúrgica, mecanicamente ventilados<sup>37</sup>. 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 intensivo<sup>55</sup>. Tobias e col.<sup>56</sup>, em um ensaio prospectivo, randomizado, descobriu que a dexmedetomidina a uma dose de 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> ofereceu sedação mais eficaz que midazolam a 0.22 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup><sup>56</sup>. 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.<sup>57</sup>, 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 paciente<sup>57</sup>. Walker e col.<sup>58</sup>, usaram a dexmedetomidina em 65 pacientes com queimaduras que não foram sedados adequadamente com opioides ou benzodiazepinas<sup>58</sup>. 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<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (0.1-2 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>). 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<sup>59,60</sup>. 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 dexmedetomidina<sup>61</sup>.

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 intravenosa<sup>62</sup>. Além disso, mostrou-se que a administração nasal de dexmedetomidina é uma via tolerada e eficaz de sedação em adultos<sup>63</sup>, e também mostrou-se que é comparável com midazolam para reduzir a agitação pré operatória<sup>64</sup>.

### 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<sup>65,66</sup>, atenuando os efeitos hemodinâmicos durante a abstinência de drogas ilícitas e sedação por longos períodos na UTI. As duas maiores séries são de Tobias<sup>65</sup> (7 pacientes) e Baddigam e col.<sup>66</sup> (3 pacientes). A dose da infusão estava na faixa de 0.25-0.7 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> 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 aéreas<sup>67</sup>. A dexmedetomidina foi administrada até a anestesia geral ser obtida em doses até 10 mg.kg<sup>-1</sup> 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 obs-trutiva 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 craniotomia<sup>68</sup> e endarterectomia carotídea com o paciente acordado<sup>69</sup>. 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.<sup>70</sup>, descobriram que a dexmedetomidina era eficaz no controle das taquiarritmias supraventricular e juncional<sup>70</sup>.

## CONCLUSÕES

A dexmedetomidina é um agonista potente e altamente seletivo do adrenoceptor  $\alpha$ -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 anestesiológicos quanto 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

1. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U – Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-461.
2. 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.

3. 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.
4. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. – Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
5. Clarke KW, Hall LW – “Xylazine” – a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969;85:512-517.
6. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA – Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:221-226.
7. Paris A, Tonner PH – Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412-418.
8. Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J* 2008;76:335-339.
9. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM – Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
10. Kamibayashi T, Maze M – Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1349.
11. 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.
12. Chrysostomou C, Schmitt CG – Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:619-627.
13. Dyck JB, Shafer SL – Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Rev* 1993;1:238-245.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Scholz J, Tonner PH. – Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:437-442.
19. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al. – The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-394.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Venn RM, Hell J, Grounds RM – Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-308.
24. 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.
25. Easley RB, Brady KM, Tobias JD – Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:341-346.
26. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. – Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101:284-293.
27. 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 J, 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. Wijesundera 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 Anesth* 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.