

Dexmedetomidina: Um Fármaco Versátil da Anestesia Moderna

Dexmedetomidine: A Versatile Drug in Modern Anesthesia

Jedson dos Santos Nascimento^{1*}, Joaquim Muricy Neto¹,
Alvaro Wenâncio Pereira e Pereira¹

¹Programa de Residência Médica de Anestesiologia da Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses:

Dr. Jedson dos Santos Nascimento
jedsondosantossnascimento@gmail.com

Received: December 20, 2023

Revised: January 29, 2024

Accepted: February 28, 2024

Published: March 31, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução: face o cenário atual, é importante conhecermos as diversas possibilidades de fármacos no contexto perioperatório. A dexmedetomidina vem ganhando espaço relevante nesse contexto. Apresenta diversas aplicabilidades clínicas, com uma farmacocinética e farmacodinâmica peculiar. A dexmedetomidina tem início de ação após aproximadamente 15 minutos, possui meia-vida alfa e de 6 minutos e meia vida Beta de 2 a 2,5 horas. A droga é altamente ligada às proteínas, com uma fração livre de 6%, além de ser metabolizada no fígado. É um potente agonista altamente seletivo de receptor Alfa 2, produz hipnose com “sono reparador”. **Materiais e Métodos:** foi realizada uma pesquisa nas principais bases de dados da literatura (Pubmed, Lilacs, Scielo) dos termos “Dexmedetomidina” e “perioperatório”, com objetivo de realizar uma atualização sobre a dexmedetomidina para avaliar seus aspectos farmacológicos e aplicabilidade clínica no perioperatório. **Resultados e Discussão:** foi evidenciada redução no *delirium* pós-operatório em diversos ensaios clínicos randomizados e metanálise, participando como adjuvante em estratégias de sedo analgesia para cirurgia de fratura de fêmur e com impactos positivos na redução de déficit cognitivo pós-operatório. Além disso, reportamos estudos como adjuvante de anestésicos locais para prolongar a duração do bloqueio do nervo periférico e reduzir o consumo de opioide. A dexmedetomidina apresentou possíveis impactos na prevenção de depressão pós-parto precoce, com ênfase em efeito antidepressivo, e também parece atuar na recuperação acelerada do íleo pós-operatório. **Conclusão:** diante da literatura revisada, foram evidenciados dados promissores quanto ao benefício do uso da dexmedetomidina como uma alternativa em estratégias de sedação e adjuvante em anestesia geral e regional, com o objetivo de reduzir a incidência de disfunção cognitiva pós-operatória, aceleração da função gastrointestinal e poupar opioides no intraoperatório.

Palavras-chave: Dexmedetomidina; Perioperatório; *Delirium*.

Introduction: Given the current scenario, it is essential to explore the various possibilities of pharmacotherapy in the perioperative context. Dexmedetomidine has been gaining significant attention in this context. It presents several clinical applications with a peculiar pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Dexmedetomidine has an onset of action of approximately 15 minutes, with an alpha half-life of 6 minutes and a beta half-life of 2 to 2.5 hours. The drug is highly protein-bound, with a free fraction of 6%, and is metabolized in the liver. It is a potent and highly selective agonist of the Alpha 2 receptor, inducing a state of "restorative sleep." **Materials and Methods:** A search was conducted in the primary literature databases

(PubMed, Lilacs, Scielo) using the terms "Dexmedetomidine" and "perioperative," aiming to provide an update on dexmedetomidine to evaluate its pharmacological aspects and clinical applicability in the perioperative period. Results and Discussion: Reduction in postoperative *delirium* was evident in various randomized clinical trials and meta-analyses, with dexmedetomidine as an adjuvant in sedoanalgesia strategies for femur fracture surgery and showing positive impacts on reducing postoperative cognitive deficits. Additionally, studies were reported where dexmedetomidine was used as an adjuvant to local anesthetics to prolong the duration of peripheral nerve block and reduce opioid consumption. Dexmedetomidine showed potential impacts on preventing early postpartum depression, with an emphasis on its antidepressant effect, and also appears to act in the accelerated recovery of postoperative ileus. Conclusion: Based on the reviewed literature, promising data regarding the benefits of dexmedetomidine use were evident as an alternative in sedation strategies and as an adjuvant in general and regional anesthesia, aiming to reduce the incidence of postoperative cognitive dysfunction, accelerate gastrointestinal function, and spare opioids during the intraoperative period.

Keywords: Dexmedetomidine; Perioperative; *Delirium*.

Em face do cenário atual, é de extrema importância conhecermos as propriedades e o uso eficaz dos diversos fármacos mais usados no contexto da sedo-analgesia, entendendo de maneira clara a farmacologia e aplicabilidade clínica, buscando a melhor escolha ou combinação dos agentes anestésicos, minimizando riscos e potencializando efeitos desejados, para um cuidado integral ao paciente.

Diante do exposto, a dexmedetomidina vem desempenhando um papel importante no perioperatório com resultados positivos em desfechos clínicos nas mais diversas possibilidades cirúrgicas.

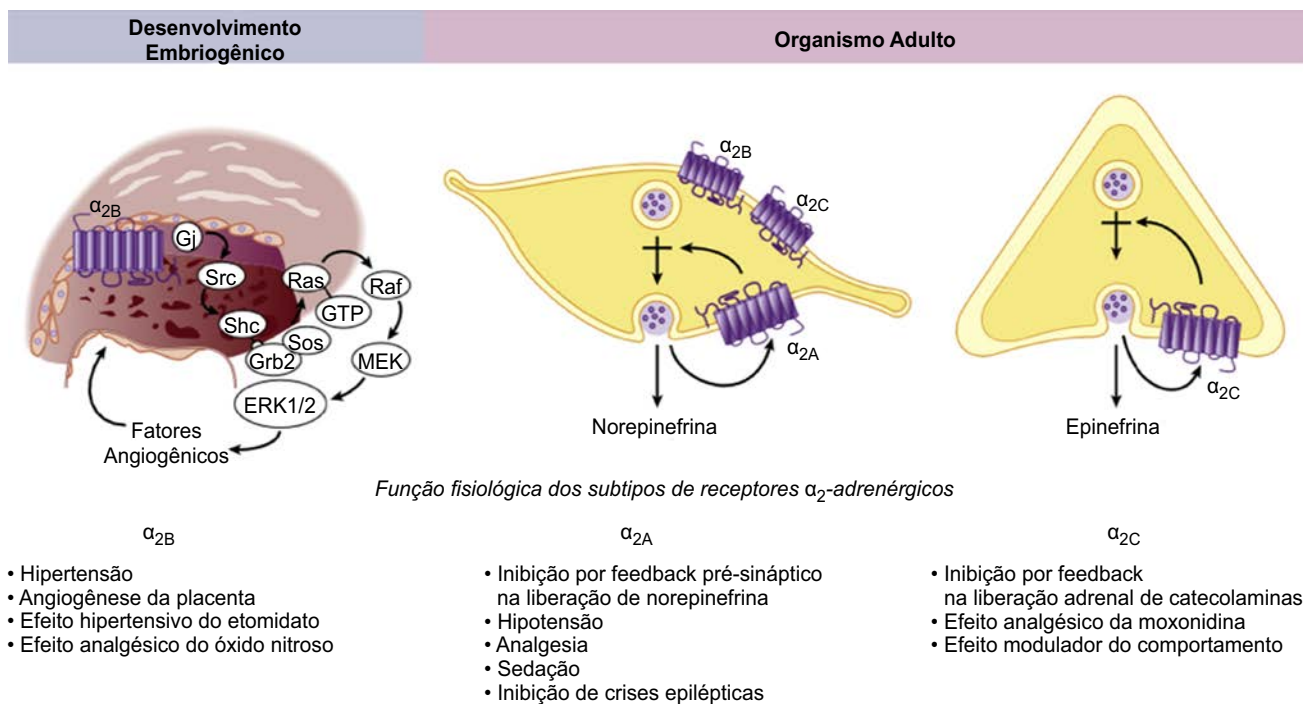
A dexmedetomidina é um agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos potente e altamente seletivo, com propriedades simpátolíticas, sedativas, amnésicas e analgésicas.^{1,2} Mostrando-se excelente opção como medicação para sedação e importante adjuvante com várias aplicações clínicas.

A dexmedetomidina é o agente mais recentemente desenvolvido e comercializado nesta classe farmacológica. Proporciona uma "sedação consciente" única (os pacientes parecem estar dormindo, mas são facilmente acordados), analgesia, sem depressão respiratória. Diminui o fluxo simpático do sistema nervoso central (SNC) de maneira dose-dependente e possui efeitos analgésicos melhor descritos como poupadores de opioides.³ Existem alguns trabalhos associando o uso da dexmedetomidina

à prevenção de *delirium* pós-operatório,⁴⁻⁷ prolongamento no tempo da analgesia em bloqueios periféricos com redução pós-operatória do consumo de opioides,⁸ melhora no período da extubação,⁹ possível fator de proteção sobre a depressão pós-parto em gestantes com diagnóstico prévio de depressão no pré-natal,¹⁰ possível impacto positivo no processo de recuperação intestinal pós-operatório,¹¹ medicação adequada para procedimentos cirúrgicos que requeiram colaboração do paciente.¹²

Farmacocinética (Figura 1)

Após injeção intravenosa (IV), a dexmedetomidina tem início de ação após aproximadamente 15 minutos. As concentrações máximas são geralmente alcançadas dentro de 1 hora após infusão venosa contínua, possui meia-vida alfa (meia vida de distribuição) de 6 minutos e meia vida Beta (meia vida de eliminação) de 2 a 2,5 horas. A droga é altamente ligada às proteínas, com uma fração livre de 6% e tem um volume de distribuição grande (1,33 L/kg). A dexmedetomidina é extensamente metabolizada no fígado através da conjugação do glicuronídeo e da biotransformação no sistema enzimático do citocromo P450. Não possui metabólitos ativos conhecidos. No hepatopata grave, sua depuração pode estar diminuída em até 50%. A farmacocinética não se altera em pacientes portadores de doença renal crônica.¹³

Figura 1. Farmacocinética da dexmedetomidina.

Fonte: Michael MA and colleagues.¹⁷

Farmacodinâmica

Uma dose em bólus de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ acarreta um aumento inicial na pressão sanguínea e uma queda de reflexo na frequência cardíaca. Essa resposta é vista com mais frequência em pacientes jovens e saudáveis. Supõe-se que a estimulação dos receptores alfa-2b no músculo vascular liso seja uma causa do aumento da pressão sanguínea. O aumento da pressão sanguínea pode ser atenuado por uma infusão lenta e evitando a administração do bólus da droga.^{3,14} Os receptores alfa-2 pré-sinápticos também são estimulados e, com isso, diminuem a liberação de norepinefrina, causando uma redução na pressão sanguínea e na frequência cardíaca. Como outros agonistas adrenoreceptores alfa-2, a dexmedetomidina proporciona sedação, hipnose, ansiólise, amnésia e analgesia. Os efeitos sedativos/hipnóticos dependentes da dose da dexmedetomidina são bem documentados em vários ensaios experimentais e clínicos. Com

doses crescentes de dexmedetomidina, foram descritas ações anestésicas profundas, sugerindo que a dexmedetomidina pode ser usada como anestésico total intravenoso.³

O objetivo dessa revisão é realizar uma atualização sobre a dexmedetomidina e seus aspectos farmacológicos e aplicabilidade clínica no perioperatório.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa nas principais bases de dados da literatura (Pubmed, Lilacs, Scielo) dos termos “Dexmedetomidina” e “perioperatório” nas versões originais mais recentes das principais referências internacionais atualmente reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia, dos últimos cinco anos. Foram selecionados para discussão os artigos cujos resultados apresentaram a farmacologia e desfechos clinicamente significativos.

Resultados e Discussão

O primeiro aspecto a ser relevado diz respeito ao *delirium* pós-operatório ou disfunção cognitiva pós-operatória. Este geralmente se manifesta 1 a 3 dias após a cirurgia e pode durar até 5 dias. A síndrome apresenta-se por meio de alterações agudas do estado mental e pode afetar a cognição, a atenção e o nível de consciência.¹⁵ Embora possa ser completamente aliviado na maioria dos casos, estudos recentes sugerem uma forte associação entre o *delirium* pós-operatório e o desenvolvimento de doenças cognitivas e não cognitivas de longo prazo.⁴ O *delirium* pós-operatório é caracterizado por um início agudo de alterações do estado mental com desatenção flutuante, pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência.⁵

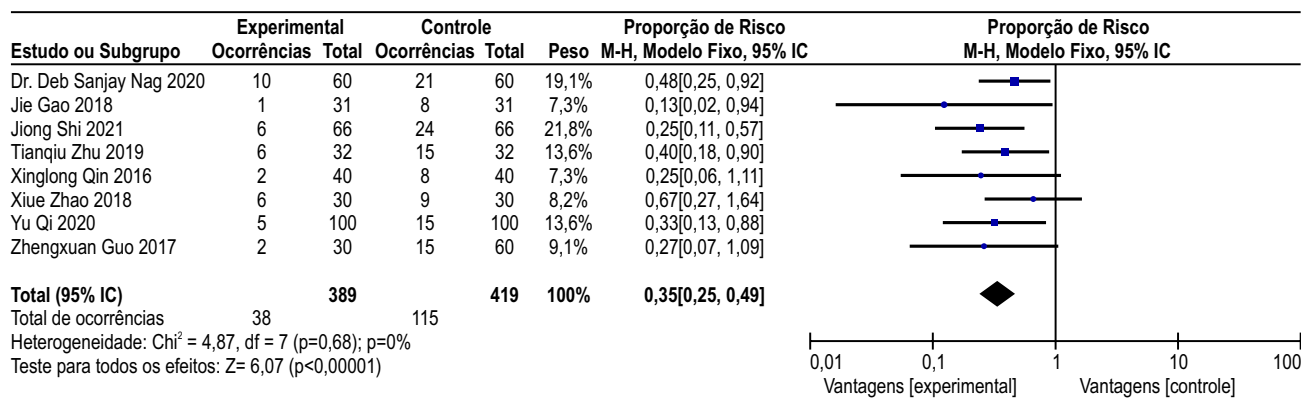
Uma metanálise foi utilizada para comparar a incidência de *delirium* pós-operatório entre quatro sedativos: sevoflurano, propofol, dexmedetomidina e midazolam. Huang e colaboradores relataram que a incidência de *delirium* pós-operatório com dexmedetomidina foi menor do que com placebo, propofol, sevoflurano e midazolam, independentemente do tempo de extubação ter sido maior que 1 ou 5 horas, ou se a cirurgia foi cardíaca ou não cardíaca. Sendo assim, indica que a dexmedetomidina tem um efeito positivo na prevenção do *delirium* pós-operatório. No entanto, deve-se notar que a dexmedetomidina apresenta um risco maior de redução da frequência cardíaca do que a solução salina normal⁴, além da possibilidade de tempo de extubação maior, devendo ser utilizado com cautela.¹¹

Wang e colaboradores, em um estudo de 2024, pesquisaram nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e China National Knowledge Infrastructure, realizados até junho de 2023, todos os ensaios clínicos randomizados disponíveis que avaliaram se a aplicação intravenosa de dexmedetomidina pode ajudar no *delirium* pós-operatório e na disfunção cognitiva pós-operatória em idosos com anestesia regional. Esta metanálise comparou o efeito da infusão

intravenosa de dexmedetomidina com outras medicações, ou sem controle medicamentoso, em pacientes idosos submetidos à anestesia regional, com o objetivo de determinar a incidência de *delirium* pós-operatório ou disfunção cognitiva pós-operatória. Os resultados demonstraram uma diminuição substancial no risco relativo de *delirium* pós-operatório e disfunção cognitiva pós-operatória em associação com infusão intravenosa de dexmedetomidina. Além disso, a análise de subgrupo forneceu evidências convincentes de que a dexmedetomidina teve um efeito preventivo consistente no *delirium* pós-operatório em pacientes submetidos à anestesia regional, independentemente da taxa de infusão após a dose de ataque (Figura 2).⁶

Corroborando o impacto da redução de *delirium* pós-operatório, segundo Zhu e colaboradores, a dexmedetomidina foi associada a menor incidência quando comparada ao propofol em estratégia de sedação associado a raquianestesia em pacientes idosos (maiores de 65 anos) em cirurgia de fratura de quadril em estudo clínico randomizado prospectivo (duplo cego na fase de avaliação de resultados), realizado em 2021 e 2022 em hospital acadêmico que avaliou quatro grupos de pacientes: dois grupos com dexmedetomidina (sedação leve e sedação profunda) e dois grupos com propofol (sedação leve e sedação profunda). Avaliou-se *delirium* como desfecho primário, havendo associação com menor incidência no grupo dexmedetomidina quando comparado ao grupo propofol com significância estatística.⁷ Admite-se que a dexmedetomidina, como descrita por Wang e colaboradores, estimula os astrócitos a liberar o fator neurotrófico derivado do cérebro, que atua como um fator para reduzir a ativação excessiva do receptor GABA-A nos neurônios, atenuando os déficits de memória e resolução de problemas pós anestesia.¹⁶ Além disso, os mecanismos neurofisiológicos que replicam o “sono restaurador” através da ativação do tronco cerebral e das vias normais do sono, em vez da supressão cortical alcançada com os sedativos gabaérgicos, a tornam clinicamente vantajosa, especialmente em pacientes vulneráveis.⁷

Figura 2. Forest plot de comparação, dexmedetomidina vs controle.



M-H Fixed = modelo de efeito fixo pelo teste de Mantel-Haenszel; IC = intervalo de confiança; df = grau de liberdade;

Fonte: Wang and colleagues.⁶

Dentre as diversas complicações do perioperatório, a dexmedetomidina também tem sido estudada quanto à recuperação da função gastrointestinal. Segundo Lai e colaboradores, em metanálise com 22 ensaios clínicos randomizados com 2566 pacientes, evidenciaram que a dexmedetomidina pode reduzir o tempo de início da função gastrointestinal.¹¹ O íleo pós-operatório é caracterizado por um atraso prolongado no retorno da motilidade gastrointestinal normal e tolerância de uma dieta oral, esta condição pode ocorrer em diversas cirurgias, incorrendo em aumento no tempo da permanência hospitalar, redução de satisfação do paciente e intensifica demanda por recursos médicos.^{18,19}

Portanto, a metanálise, realizada na China, mostrou que a dexmedetomidina está associado a tempos mais rápidos para flatos, alimentação oral e defecação, redução do risco de náusea e vômitos pós-operatórios e permanências hospitalares mais curtas, mas em discussão nesse estudo não foi mostrado resultados parecidos em estudos realizados em outros países.¹¹

A base fisiológica para tais resultados vem sendo discutida e aponta-se para um possível aumento de gastrina sérica e motilidade plasmática, que são benéficos para a função gastrointestinal e, em contrapartida, redução dos níveis de colecistocinina, que dificulta a motilidade do trato gastrointestinal²⁰.

Vale ressaltar que a influência positiva da aceleração da recuperação gastrointestinal não se limita a cirurgias abdominais bem como cirurgias não abdominais com uso da dexmedetomidina, segundo o estudo de metanálise Chinesa.¹¹

Estudos recentes mostraram que a dexmedetomidina pode ser usada como adjuvante de anestésicos locais para prolongar a duração do bloqueio do nervo periférico.²¹ Vorobeichik e colaboradores realizaram uma metanálise de 32 ensaios clínicos e descobriram que a dexmedetomidina perineural pode melhorar a qualidade do bloqueio nervoso regional, estendendo as durações do bloqueio sensitivo e motor, além de reduzir a latência.

O uso da dexmedetomidina também vem ganhando espaço na área obstétrica sendo apontada como possível efeito na prevenção de depressão pós-parto precoce, com ênfase em efeito antidepressivo. Segundo Zhou e colaboradores, em estudo clínico randomizado e duplo cego, mostraram que a dexmedetomidina reduziu significativamente a ideação suicida 7 dias após o parto (sendo partos cesariano eletivos), bem como redução em escores de dor pós-operatória, qualidade do sono e manteve bom perfil de segurança.¹⁰ Esses resultados benéficos são postulados pelo aumento significativo de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) que está intimamente relacionado à patogênese e prognóstico da depressão pós-parto.²²

Conclusão

Diante da literatura revisada, foram evidenciados dados promissores quanto ao benefício do uso da dexmedetomidina como uma alternativa em estratégias de sedação e adjuvante em anestesia geral com o objetivo de reduzir a incidência de disfunção cognitiva pós-operatória, aceleração da função gastrointestinal e poupar opioides no intraoperatório. O uso dessa medicação é versátil com inúmeras possibilidades de aplicabilidade clínica e nos mais variados contextos cirúrgicos e especialidades. Embora ainda exista a necessidade de intensificação em estudos clínicos randomizados para uma forte comprovação com desfechos clínicos.

Referências

1. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U – Dexmedetomidina: uma revisão de aplicações clínicas. *Curr Opin Anesthesiol.* 2008;21:457-461.
2. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al. Experiência preliminar no Reino Unido com dexmedetomidina, um novo agente para sedação pós-operatória na unidade de terapia intensiva. *Anestesia* 1999;54:1136-1142.
3. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012 Jan-Feb;62(1):118-33. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70110-1. PMID: 22248773.
4. Huang JX, Zhang SS, Wang SX, Xi DS, Luo FR, Liu CJ, Li H. The role of perioperative sedative anesthetics in preventing postoperative *delirium*: a systematic review and network-meta analysis including 6679 patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Mar 6;24(1):147. doi: 10.1186/s12872-024-03783-5. PMID: 38448835; PMCID: PMC10916082.
5. Huet O, Gargadennec T, Oilleau JF, Rozec B, Nessler N, Bouglé A, Kerforne T, Lasocki S, Eljezi V, Dessertaine G, Amour J, Chapalain X; EXACTUM and the Atlanrea Study Group. Prevention of post-operative *delirium* using an overnight infusion of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: a pragmatic, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care.* 2024 Feb 29;28(1):64. doi: 10.1186/s13054-024-04842-1. PMID: 38419119; PMCID: PMC10902989.
6. Wang D, He X, Li Z, Tao H, Bi C. The role of dexmedetomidine administered via intravenous infusion as adjunctive therapy to mitigate postoperative *delirium* and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing regional anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2024 Feb 23;24(1):73. doi: 10.1186/s12871-024-02453-5. PMID: 38395794; PMCID: PMC10885557.
7. Zhu S, Liu Y, Wang X, Wang L, Li J, Xue X, Li Z, Liu J, Liu X, Zhao S. Different sedation strategies in older patients receiving spinal anesthesia for hip surgery on postoperative *delirium*: a randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther.* 2023 Dec 29;17:3845-3854. doi: 10.2147/DDDT.S439543. PMID: 38169975; PMCID: PMC10759919
8. Khan MK, Hafeez A, Feroze F, Tahir AA, Abbasi S, Faheem MSB, Farooq S. Effect of perineural administration of dexmedetomidine with bupivacaine *versus* bupivacaine alone in ultrasound guided supraclavicular block for upper extremity orthopaedic operations. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2023 Jul-Sep;35(3):384-389. doi: 10.55519/JAMC-03-12044. PMID: 38404077.
9. Zheng L, Fang T, Zhang W, Zhang X, Ren Z, Qin W, Liang W, Ma Q, Yin N. Beneficial effects of low-dose intravenous dexmedetomidine premedication in patient undergoing laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia: a prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2024 Feb 13;18:443-452. doi: 10.2147/DDDT.S452077. PMID: 38370564; PMCID: PMC10874235.
10. Zhou Y, Bai Z, Zhang W, Xu S, Feng Y, Li Q, Li L, Ping A, Chen L, Wang S, Duan K. Effect of dexmedetomidine on postpartum depression in women with prenatal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024 Jan 2;7(1):e2353252. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.53252. PMID: 38270949; PMCID: PMC10811555.
11. Lai YC, Wang WT, Hung KC, Chen JY, Wu JY, Chang YJ, Lin CM, Chen IW. Impact of intravenous dexmedetomidine on postoperative gastrointestinal function recovery: an updated meta-analysis. *Int J Surg.* 2024 Mar 1;110(3):1744-1754. doi: 10.1097/JS9.0000000000000988. PMID: 38085848; PMCID: PMC10942148.
12. Goettel N, Bharadwaj S, Venkatraghavan L, Mehta J, Bernstein M, Manninen PH. Dexmedetomidine *vs* propofol-remifentanil conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2016 Jun;116(6):811-21. doi: 10.1093/bja/aew024. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27099154.
13. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin.* 2009 Jul;25(3):451-69, vii. doi: 10.1016/j.ccc.2009.04.004. PMID: 19576524.

14. Dyck JB, Shafer SL – Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Rev* 1993;1:238-245.
15. Evered L et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated With Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesth. Analg.*, v. 127, n. 5, p. 1189–1195, 2018.
16. Wang DS, Kaneshwaran K, Lei G et al. A dexmedetomidina impede a função excessiva do receptor do ácido gama-aminobutirico tipo a após a anestesia. *Anesthesiologia*. 2018;129(3):477–489. doi: 10.1097/ALN.00000000000002311 [PubMed] [CrossRef] [Google Acadêmico].
17. Michael MA. Gropper, LI, Eriksson L, Miller's A. *Anesthesia* 2019;2:671.
18. Chapman SJ, Pericleous A, Downey C et al. Íleo pós-operatório após grande cirurgia colorretal. *Br J Surg*. 2018;105:797–810.
19. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, et al. Impacto do uso pós-cirúrgico de opioides e íleo nos resultados econômicos em cirurgias gastrointestinais. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:677–686.
20. Ou C, Kang S, Xue R et al. Efeito da anestesia intravenosa assistida por dexmedetomidina na motilidade gastrointestinal em pacientes com câncer de cólon após colectomia aberta. *Front Surg* 2022;9:842776.
21. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Base de evidências para o uso de dexmedetomidina perineural para melhorar a qualidade dos bloqueios do nervo do plexo braquial: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Brit J Anaesth*. 2017;118(2):167–181. doi: 10.1093/bja/aew411.
22. Lee Y, Kim KH, Lee BH, Kim YK. Nível plasmático de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes com depressão pós-parto. *Prog Neuropsicofarmacol Biol Psiquiatria* 2021;109:110245. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110245.