

REVISÃO SISTEMÁTICA

Dexmedetomidina reduz alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias de adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas: metanálise de ensaios clínicos randomizados

Catia Sousa Govêia^{a,b,c}, Denismar Borges de Miranda^{d,*}, Lucas Valente de Brito Oliveira^a, Felícia Benevides Praxedes^a, Larissa Govêia Moreira^{a,b}, Gabriel Magalhães Nunes Guimarães^{a,b,e}

^a Universidade de Brasília, Centro de Ensino e Treinamento - Centro de Anestesiologia, Brasília, DF, Brazil

^b Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Brazil

^c Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil

^d Universidade Federal de Goiás, Instituto de Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, GO, Brazil

^e Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

PALAVRAS-CHAVE:

Dexmedetomidina;
Delirium;
Agitação psicomotora;
Anestesia geral;
Metanálise.

RESUMO:

Justificativa e objetivos: A dexmedetomidina (DEX) tem sido associada à diminuição de transtornos cognitivo-comportamentais pós-operatórios de pacientes submetidos à anestesia geral, tanto inalatória, quanto venosa total. Assim, foram avaliados os efeitos da DEX sobre a agitação e delirium pós-operatórios em pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas. **Método:** Metanálise de ensaios clínicos randomizados e duplamente encobertos, em adultos submetidos a procedimentos eletivos sob anestesia geral que usaram DEX ou placebo. Buscaram-se artigos em língua inglesa na base de dados Pubmed e Web of Science com termos como dexmedetomidina, delirium e agitação. Artigos duplicados, com cirurgias cardíacas ou estudos que usaram controle ativo (diferente de solução salina) foram excluídos. Adotou-se modelo de efeitos aleatórios com testes de DerSimonian-Laird e cálculo de odds ratio (OR) para variáveis dicotômicas e diferença de média ponderada para variáveis contínuas, com seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%).

Resultados: Dos 484 estudos identificados, 15 foram selecionados, com 2.183 pacientes (1.079 no grupo DEX e 1.104 controles). O uso da DEX foi considerado fator de proteção para alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias (OR=0,36; IC 95% 0,23-0,57 e p<0,001), independentemente da técnica anestésica utilizada.

Conclusão: O uso da dexmedetomidina reduziu em pelo menos 43% a chance da ocorrência de alterações cognitivo-comportamentais no pós-operatório de pacientes adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas.

Autor correspondente: (D.B. Miranda).

E-mail: denismarmiranda@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.020>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

Delirium é um déficit agudo do nível de atenção associado a comprometimento cognitivo, mudanças no estado mental e no ciclo sono-vigília, assim como também de comportamento, podendo deixar o paciente em estado hipo ou hiperativo.^{1,2} Possui fatores de risco como idade avançada, pós-operatório, comorbidades prévias, déficits neurológicos prévios e déficits sensoriais.^{1,3} O delirium está associado a um maior período de internação, redução funcional, menor chance de retornar à autonomia, e maior morbi-mortalidade, como relatam artigos seminais e também mais atualizados sobre o tema.^{4,5,6} Estima-se que cerca de 20% dos pacientes hospitalizados com mais de 65 anos desenvolvam delirium pós-operatório.¹

A agitação é um estado de consciência em que o paciente se encontra em uma condição de inquietude, não cooperativo e incoerente.⁷ Pode ser atribuída a uma ideação paranoica com desorientação no tempo e má interpretação de estímulos neurosensoriais como efeito das medicações anestésicas residuais.⁸ A agitação pós-operatória está associada com eventos adversos como sangramento do sítio cirúrgico, retirada acidental de drenos ou acessos venosos e até comprometimento da operação realizada.⁹

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista do receptor α_2 adrenérgico, apresentando relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ de 1600:1. Atua nos receptores α_2 do locus coeruleus, promovendo sedação, e no corno dorsal da medula espinhal, diminuindo a liberação de substância P e causando analgesia.¹⁰ Proporciona excelente sedação e analgesia, com mínima depressão respiratória.^{11,12} A DEX é relacionada também à diminuição de delirium e estresse pós-operatórios, bem como o aumento da satisfação do paciente.¹³

À DEX tem sido atribuída a diminuição da agitação^{14,15} e do delirium pós-operatórios^{16,17}, trazendo benefícios sobre as alterações de morbimortalidade associadas às duas condições citadas, que serão chamadas neste estudo de transtornos cognitivo-comportamentais pós-operatórios. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da dexmedetomidina sobre a agitação e delirium pós-operatórios em pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos sobre os efeitos da DEX nos transtornos cognitivo-comportamentais pós-operatórios em pacientes adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas. Foram seguidas as diretrizes Prisma18 para elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Foram selecionados artigos em língua inglesa, publicados entre janeiro de 2013 a março de 2020, nas bases de dados PubMed e Web of Science. A pesquisa foi realizada com os unitermos “dexmedetomidine, delirium e agitação” ou seus sinônimos, separados por interlocutores AND e OR com a seguinte estratégia de busca: (((Deliri*) OR agit*) AND dexmedetomidine))). Para complementar

a busca, foi realizada a análise manual das referências dos estudos que preencheram os critérios de inclusão, com o objetivo de identificar estudos originais não encontrados previamente.

Foram incluídos os ensaios clínicos randomizados, duplamente encobertos, com adultos de idade maior ou igual a 18 anos, submetidos a procedimentos eletivos sob anestesia geral e que usaram DEX ou placebo. Artigos duplicados, com cirurgias cardíacas ou estudos que usaram controle ativo (diferente de solução salina) foram excluídos.

Dois pesquisadores independentes fizeram avaliação preliminar dos títulos/resumos e extração dos dados. Para os selecionados, usou-se leitura completa do texto em obediência aos critérios de inclusão e exclusão. No caso de discordância, um terceiro pesquisador fez a avaliação final. Os dados referentes aos pacientes (idade), anestesia, dose e modo de administração da DEX, tipos de procedimentos e desfechos foram registrados em formulário padronizado elaborado pelos autores. Para este estudo, o desfecho primário foi dado por alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias, considerando o conjunto de delirium e/ou agitação (presentes ou ausentes). Os desfechos secundários incluíram tempo para o despertar e tempo para extubação (intervalo de tempo em minutos).

Planejou-se análise de sensibilidade para explorar fontes de heterogeneidade entre os estudos na avaliação geral e nos subgrupos que avaliaram desfecho cognitivo quanto à idade e à técnica anestésica. A heterogeneidade estatística foi calculada pelo método qui-quadrado (χ^2) e pelo teste de Higgins (I^2).¹⁹ Considerou-se presença de heterogeneidade $p < 0,05$ e $I^2 \geq 50\%$. A razão de chances, odds ratio (OR), com intervalo de 95% de confiança (IC 95%), foi usada para quantificar a diferença estatística entre os grupos para variáveis dicotômicas e diferença de média (DM) para variáveis contínuas (tempo em minutos). Após análise qualitativa dos estudos e da heterogeneidade estatística, adotou-se o modelo de efeitos aleatórios por meio do método DerSimonian-Laird²⁰ e análise estatística pelo software Comprehensive Meta-analyses® v.3.3. Avaliação de potencial viés de publicação foi feita por meio da análise visual do gráfico de funil e dos testes de Begg²¹ e Egger²²; adotou-se significância estatística de 5%. Para avaliação do impacto do estudo foi utilizado o protocolo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) aplicado ao programa GRADEpro GDT®, segundo as diretrizes metodológicas do sistema GRADE fornecido pelo Ministério da Saúde.²³

Resultados

Foram identificados 484 estudos (397 no Web of Science e 87 no PubMed), dos quais 15 foram selecionados para compor esta metanálise, conforme a Figura 1.

Os 15 estudos^{14-16,24-35} incluíram 2.183 pacientes (1.079 no grupo intervenção e 1.104 no grupo controle, com suas características demonstradas na Tabela I. Sete estudos foram desenvolvidos na China, seis na Coreia do Sul, um nos Estados Unidos e um no Irã.

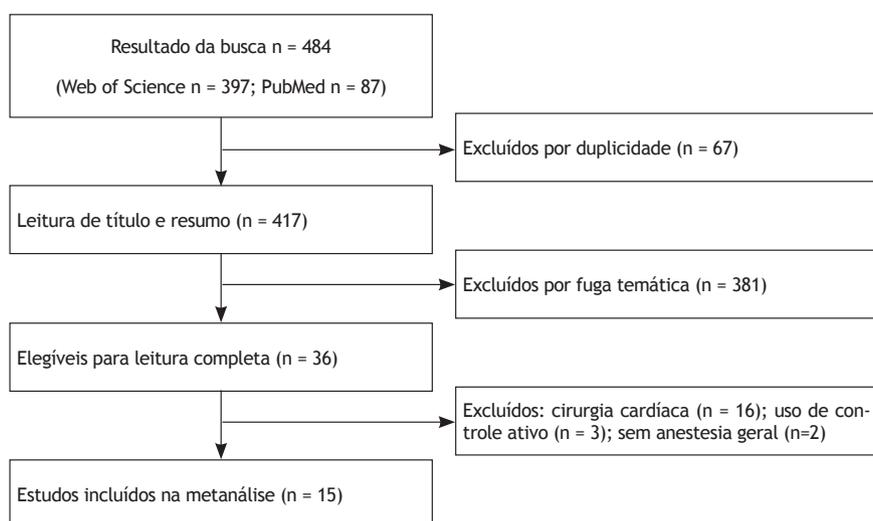
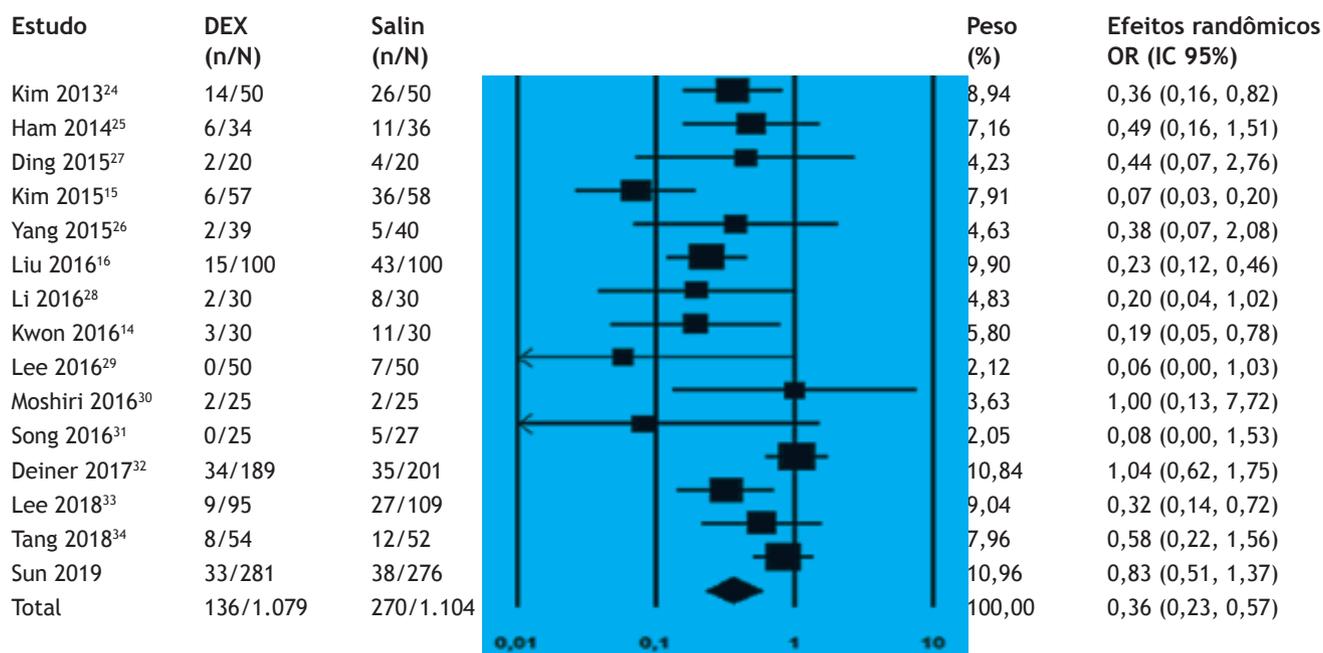


Figura 1 Diagrama dos estudos selecionados



Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2 = 39,80$; GL = 14 ($p < 0,001$); $I^2 = 64,82\%$

Favorável a
DEX

Favorável a
Salina

Teste de efeito global:
 $Z = -4,35$ ($p < 0,001$)

Figura 2 Metanálise do efeito da dexmedetomidina sobre alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias de adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não cardíacas.

As alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias foram avaliadas nos 15 estudos^{14-16,24-35}, e o uso de DEX foi considerado fator de proteção (OR=0,36; IC 95% 0,23-0,57 e $p < 0,001$), conforme Figura 2. Delirium e agitação pós-operatórias foram avaliados isoladamente e o uso de DEX foi eficaz na redução de ambas as complicações (6 estudos^{16,27,32-35}; OR=0,53; IC 95% 0,31-0,92 e $p = 0,023$; e 9 estudos^{14,15,24-26,28-31}; OR=0,24; IC 95% 0,13-0,42 e $p < 0,001$, respectivamente).

A análise por subgrupos de idade (adultos < 60 anos em relação a idosos ≥ 60 anos) mostrou que o emprego da DEX reduziu a ocorrência de transtornos cognitivo-comportamentais pós-operatórios tanto em adultos abaixo de 60 anos (4 estudos^{24,25,30,31}; OR=0,40; IC 95% 0,22-0,75 e $p = 0,004$), quanto em idosos (5 estudos^{15,16,32,33,35}; OR=0,52; IC 95% 0,39-0,69 e $p = 0,018$), conforme Figura 3.

Quanto à verificação por subgrupos de técnica anestésica (venosa ou inalatória), dois estudos^{28,35} foram excluídos

Tabela 1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo ano	Detalhes dos estudos	N	Idade (anos)	Procedimento
Kim 2013 ²⁴	DEX 0,4mcg/kg/h	50	20-58	Cirurgia nasal
	Salina	50		
Ham 2014 ²⁵	DEX 0,1mcg/kg	34	20-45	Cirurgia ortognática
	Salina	36		
Kim 2015 ¹⁵	DEX 0,4mcg/kg/h	57	≥ 65	Cirurgia ortopédica
	Salina	58		
Yang 2015 ²⁶	DEX 0,5mcg/kg/h e 0,2-0,7 mcg/kg/h	39	18-80	Bucamaxilo
	Salina	40		
Ding 2015 ²⁷	DEX 0,8mcg/kg/h	20	45-80	Cistectomia
	Salina	20		
Liu 2016 ¹⁶	DEX 0,2-0,4mcg/kg/h	100	65-80	Cirurgias ortopédicas
	Salina	100		
Li 2016 ²⁸	DEX 0,6mcg/kg/h	30	18-65	Gastrectomia aberta
	Salina	30		
Lee 2016 ²⁹	DEX 0,1mcg/kg/h	50	≥ 20	Toracosopia
	Salina	50		
Kwon 2016 ¹⁴	DEX 0,5mcg e 0,5 mcg/kg/h	30	30-80	Ressecção transuretral da próstata
	Salina	30		
Moshiri 2016 ³⁰	DEX 0,5mcg/kg/h	25	18-50	Eletroconvulsoterapia
	Salina	25		
Song 2016 ³¹	DEX 0,5mcg/kg/h	25	18-60	Craniotomia
	Salina	27		
Deiner 2017 ³²	DEX 0,5mcg/kg/h	189	≥ 68	Cirurgias eletivas não cardíacas
	Salina	201		
Lee 2018 ³³	DEX 0,1mcg/kg e 0,2-0,7 mcg/kg/h	95	≥ 65	Cirurgia não cardíaca
	Salina	109		
Tang 2018 ³⁴	DEX 0,1mcg/kg e 0,3 mcg/kg/h	54	18-70	Neurocirurgia
	Salina	52		
Sun 2019 ³⁵	DEX 0,1mcg/kg/h	281	≥ 65	Cirurgia não cardíaca
	Salina	276		
Total		2.183		

por terem envolvido pacientes submetidos a ambas as técnicas indistintamente. Por outro lado, um estudo¹⁵ foi incluído na subanálise das duas modalidades, por distingui-las entre os grupos. A DEX mostrou beneficiar contra alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias em ambos os procedimentos: anestesia geral venosa (5 estudos^{15,16,28,30,31}; OR=0,18; IC 95% 0,08-0,40 e p<0,001) e anestesia inalatória (9 estudos^{14,15,24-27,29,33,34}; OR=0,28; IC 95% 0,17-0,47 e p<0,001) (Figura 3).

Tempo para despertar foi avaliado em cinco estudos^{14,25,28,29,34} e não houve diferença significativa entre os grupos (DM=1,19; IC 95% -0,97 a 3,36; p=0,280). O tempo para extubação foi diferente, com duração mais prolongada para o grupo da DEX (4 estudos^{24,28,29,31}; DM=1,43; IC 95% 0,76 a 2,11; p<0,001), conforme mostra a Figura 4.

Com base na análise do gráfico de funil (Figura 5), observa-se uma assimetria, com ausência de estudos com pequena e média amostra à direita do efeito sumário, porém os testes de Begg (p=0,458) e Egger (p=0,050) refutam a hipótese de existência de viés de publicação. A avaliação pelo protocolo GRADE demonstrou que o estudo tem alta segurança na pesquisa realizada.

Discussão

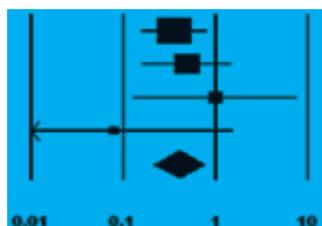
Esta metanálise foi composta por 15 ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2013 e 2019, que avaliaram o efeito da DEX sobre alterações cognitivo-comportamentais no pós-operatório de pacientes adultos submetidos à anestesia geral.

Observou-se variação na dose utilizada de DEX e também nos modelos em que foi empregada, havendo estudos

Adultos < 60 anos

Estudo	DEX (n/N)	Salin (n/N)
Kim 2013 ²⁴	14/50	26/50
Ham 2014 ²⁵	6/34	11/36
Moshiri 2016 ³⁰	2/25	2/25
Song 2016 ³¹	0/25	5/27
Total	22/134	44/138

Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2 = 2,09$; GL=3 ($p < 0,001$); $I^2 = 0\%$



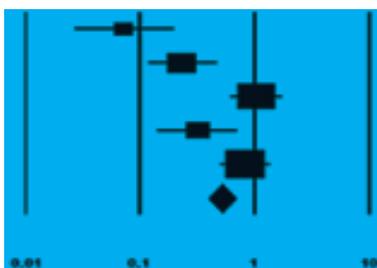
Peso (%)	Efeitos randômicos OR (IC 95%)
56,11	0,36 (0,16, 0,82)
30,19	0,49 (0,16, 1,50)
9,26	1,00 (0,13, 7,72)
4,44	0,08 (0,00, 1,53)
100,00	0,40 (0,22, 0,75)

Teste de efeito global:
 $Z = -2,85$ ($p = 0,004$)

Adultos > 60 anos

Estudo	DEX (n/N)	Salin (n/N)
Kim 2015 ¹⁵	6/57	36/58
Liu 2016 ¹⁶	15/100	43/100
Deiner 2017 ³²	34/189	35/201
Lee 2018 ³³	9/95	27/109
Sun 2019 ³⁵	33/281	38/276
Total	97/722	179/744

Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2 = 32,10$; GL=4 ($p < 0,001$); $I^2 = 87,54\%$



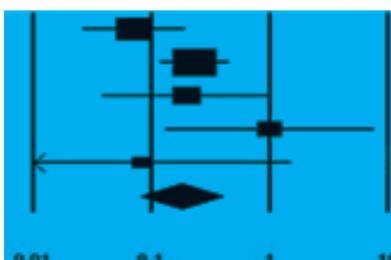
Peso (%)	Efeitos randômicos OR (IC 95%)
8,08	0,07 (0,03, 0,20)
17,59	0,23 (0,12, 0,46)
29,77	1,04 (0,62, 1,75)
12,20	0,32 (0,14, 0,72)
32,35	0,83 (0,51, 1,37)
100,00	0,52 (0,39, 0,69)

Teste de efeito global:
 $Z = -2,36$ ($p = 0,018$)

Anestesia venosa

Estudo	DEX (n/N)	Salin (n/N)
Kim 2015 ¹⁵	6/57	36/58
Liu 2016 ¹⁶	15/100	43/100
Li 2016 ²⁸	2/30	8/30
Moshiri 2016 ³⁰	2/25	2/25
Song 2016 ³¹	0/25	5/27
Total	25/237	94/240

Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2 = 6,83$; GL=4 ($p = 0,145$); $I^2 = 41,40\%$



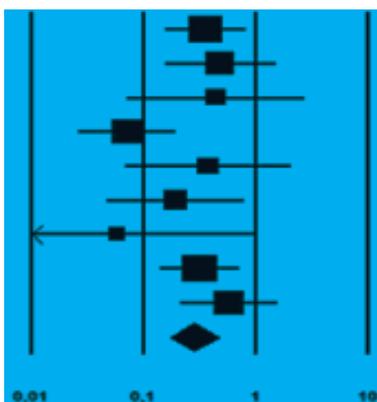
Peso (%)	Efeitos randômicos OR (IC 95%)
28,44	0,07 (0,03, 0,20)
37,76	0,23 (0,12, 0,46)
15,93	0,20 (0,04, 1,02)
11,59	1,00 (0,13, 7,72)
6,28	0,08 (0,00, 1,53)
100,00	0,18 (0,08, 0,40)

Teste de efeito global:
 $Z = -4,26$ ($p < 0,001$)

Anestesia inalatória

Estudo	DEX (n/N)	Salin (n/N)
Kim 2013 ²⁴	14/50	26/50
Ham 2014 ²⁵	6/34	11/36
Ding 2015 ²⁷	2/20	4/20
Kim 2015 ¹⁵	6/57	36/58
Yang 2015 ²⁶	2/39	5/40
Kwon 2016 ¹⁴	3/30	11/30
Lee 2016 ²⁹	0/50	7/50
Lee 2018 ³³	9/95	27/109
Tang 2018 ³⁴	8/54	12/52
Total	50/429	139/445

Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2 = 12,32$; GL=8 ($p = 0,137$); $I^2 = 35,09\%$



Favorável a DEX Favorável a Salina

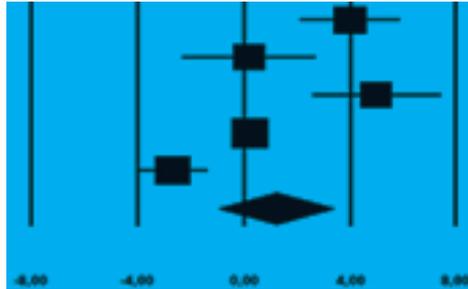
Peso (%)	Efeitos randômicos OR (IC 95%)
17,26	0,36 (0,16, 0,82)
12,17	0,49 (0,16, 1,51)
6,01	0,44 (0,07, 2,76)
14,17	0,07 (0,03, 0,20)
6,73	0,38 (0,07, 2,08)
9,04	0,19 (0,05, 0,78)
2,69	0,06 (0,00, 1,03)
17,61	0,32 (0,14, 0,72)
14,32	0,58 (0,22, 1,56)
100,00	0,28 (0,17, 0,47)

Teste de efeito global:
 $Z = -4,990$ ($p < 0,001$)

Figura 3 Metanálise do efeito da dexmedetomidina sobre alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias por subgrupos de idade e técnica anestésica em adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas.

Tempo para despertar

Estudo	DEX		Salin		p-valor	Peso (%)	Efeitos randômicos OR (IC 95%)
	Média (min)	N	Média (min)	N			
Ham 2014 ²⁵	11,0	34	7,0	36	0,000	19,73	4,00 (2,10, 5,90)
Li 2016 ²⁸	6,3	30	6,1	30	0,877	17,67	0,20 (-2,32, 2,72)
Lee 2016 ²⁹	15,4	50	10,4	50	0,000	18,03	5,00 (2,58, 7,42)
Kwon 2016 ¹⁴	7,4	30	7,2	30	0,161	23,15	0,20 (-0,08, 0,48)
Tang 2018 ³⁴	7,7	54	10,4	52	0,000	21,42	-2,70 (-4,01, -1,39)
Total		198		198		100,00	1,19 (-0,97, 3,36)

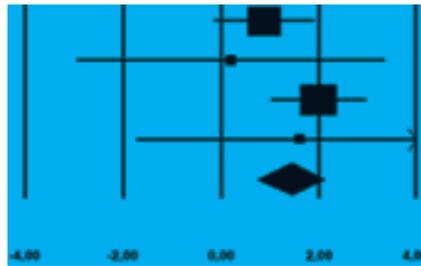


Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2= 49,47$; GL=4 (p<0,001); I²=91,92%

Teste de efeito global:
 Z= -2,36 (p=0,018)

Tempo para extubar

Estudo	DEX		Salin		p-valor	Peso (%)	Efeitos randômicos OR (IC 95%)
	Média (min)	N	Média (min)	N			
Kim 2013 ²⁴	8,7	50	7,8	50	0,092	42,45	0,90 (-0,14, 1,94)
Li 2016 ²⁸	7,3	30	7,1	30	0,902	4,54	0,20 (-2,97, 3,37)
Lee 2016 ²⁹	20,0	50	18,0	50	0,000	48,86	2,00 (1,03, 2,97)
Song 2016 ³¹	38,4	25	36,8	27	0,349	4,15	1,60 (-1,72, 4,92)
Total		155		157		100,00	1,43 (0,76, 2,11)



Teste de Heterogeneidade:
 $\chi^2= 2,93$; GL=3 (p=0,403); I²=0%

Favorável a DEX Favorável a Salina

Teste de efeito global:
 Z= 4,163 (p<0,001)

Figura 4 Metanálise do efeito da dexmedetomidina sobre o tempo para despertar e para extubação em adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas.

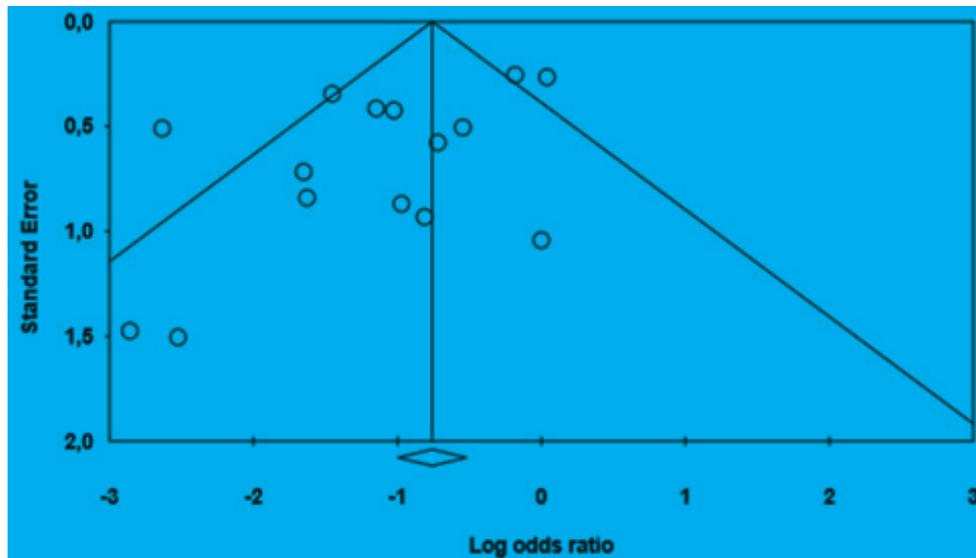


Figura 5 Gráfico de funil do efeito da dexmedetomidina sobre os alterações cognitivo-comportamentais em adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não cardíacas.

em que foi administrada em todo o intraoperatório, outros em que se utilizou apenas no momento da indução anestésica e outros ainda que se estenderam além da cirurgia, em pós-operatório. Tais estudos obtiveram resultados semelhantes em relação à incidência das alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias, o que corrobora não haver um momento ideal para a administração da DEX em relação ao seu efeito benéfico contra tal complicação.

O delírium tem causas multifatoriais e as estratégias de prevenção mais eficazes envolvem abordagens farmacológicas e não farmacológicas.¹⁻³ Entre as opções farmacológicas, a DEX mostrou-se eficaz em reduzir a incidência do quadro quando comparada com placebo.^{16,33}

Esta metanálise apresenta a DEX como fator protetor contra delírium e agitação pós-operatórios em adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas. Resultado semelhante já foi descrito por outros autores^{15,24,26,28}. Embora o real mecanismo para esse efeito permaneça desconhecido, acredita-se que a ação analgésica e sedativa da DEX contribua para tal fenômeno.^{13,36} Estudos tem demonstrado a diminuição da concentração plasmática da interleucina 6 e do fator de necrose tumoral alfa, expressando uma atividade antiinflamatória perioperatória da DEX.³⁷ Há evidências também de que a DEX diminua a concentração plasmática de enolase específica do neurônio e da proteína S100 β , marcadores de lesão neural, durante o período perioperatório, resultando em um efeito neuroprotetor.³⁴ Assim, deve-se considerar que a DEX, além de sua ação conhecida no locus coeruleus, possua atividade subjacente de proteção neurocitológica^{28,34,37}, contribuindo para manutenção do status neurológico pré-operatório³², diminuindo agitação e delírium pós-operatórios.

Idosos são mais sujeitos a delírios e disfunção cognitiva no pós-operatório, porém a DEX atuou como adjuvante anestésico benéfico na prevenção dessas complicações para ambos os grupos etários da subanálise, adultos até 60 anos e idosos. Esse resultado também foi encontrado por outros autores, porém ao avaliarem a ação da DEX em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e não-cardíacas.³⁸ A eficácia da DEX na prevenção das alterações cognitivo-comportamentais mostra-se, assim, independente da idade.

Na análise por subgrupo de técnica anestésica, observou-se que a DEX foi fator de proteção para os transtornos cognitivo-comportamentais tanto na anestesia geral venosa quanto na técnica inalatória. Tal achado reforça a ideia de que a redução do stress endócrino-metabólico e a analgesia desempenham um papel mais influente que a escolha da técnica anestésica em si.³⁹

Este estudo não encontrou diferença entre o tempo para despertar com uso da DEX, o que está em desacordo com a literatura.^{25,29} Devido à sua meia vida de eliminação de 2 a 2,5 horas e meia vida contexto sensitiva ascendente, a DEX mantém atividade sedativa por meio de propriedades simpaticolíticas⁴⁰, e somando-se à sua capacidade de intensificar os efeitos dos analgésicos coadministrados⁴¹, tem-se, então, este potencial de aumentar o período de ação anestésica e prolongar, assim, o tempo para despertar. Por outro lado, encontrou-se diferença significativa no tempo de extubação, porém com significado clínico

irrelevante, com cerca de menos de dois minutos. Tal efeito concorda com a literatura.³⁸ O motivo para não haver uma maior diferença pode recair na heterogeneidade dos modos e momentos de administração do fármaco nos estudos primários aqui incluídos.

A qualidade da metanálise depende da seleção de estudos relevantes, da heterogeneidade e do viés de detecção.¹⁸ Apesar de diferentes estratégias adotadas neste estudo para minimizar possíveis vieses, esses não podem ser descartados. Foi feita busca em duas importantes bases de dados, bem como busca manual, e os trabalhos selecionados foram submetidos à apreciação de dois avaliadores independentes. Apenas estudos clínicos, duplamente encobertos e randomizados foram incluídos. Este estudo adiciona importante contribuição ao demonstrar o efeito protetor da DEX contra alterações cognitivo-comportamentais em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. A literatura traz outras revisões sistemáticas com metanálise, porém que incluem pacientes internados em unidades de terapia intensiva, submetidos cirurgias cardíacas ou apenas em idosos.^{38,42,43}

Os autores desta metanálise consideraram que os estudos foram heterogêneos, uma vez que a dose da DEX variou entre os grupos, bem como devido ao tipo de cirurgia a que os pacientes foram submetidos. Ainda assim, a heterogeneidade foi testada e confirmada com o valor de χ^2 alto e I^2 maior que 64%, indicando média heterogeneidade.

Para realização do protocolo GRADE²³, os autores consideraram que o estudo não possui viés de publicação considerável, visto que foram utilizadas duas bases de dados importantes em associação à execução de análise manual das referências. O resultado do GRADE indica que o estudo tem impacto considerável e alta segurança quanto à proteção da DEX sobre as alterações cognitivo-comportamentais pós-operatórias.

A DEX confere boa estabilidade hemodinâmica e tem sido cada vez mais utilizada na prática anestésica por seu fácil uso nos períodos pré-anestésico, intraoperatório e até mesmo pós-operatório, bem como em ampla gama de formas posológicas.¹¹ Além dos benefícios cognitivo-comportamentais avaliados neste estudo, há descrição de sua ação poupadora de anestésicos inalatórios e de uso de opióide.³¹

Conclusão

Esta revisão sistemática com metanálise evidencia que o uso da dexmedetomidina reduziu de 43% até 77% a chance da ocorrência de alterações cognitivo-comportamentais no pós-operatório de pacientes adultos submetidos à anestesia geral para cirurgias não-cardíacas.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Inouye SK - Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1157-65. <https://doi:10.1056/NEJMra052321>.

2. Fitzpatrick S and Owen K: Postoperative cognitive disorders: Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia tutorial of the week*, 2018. Available at: https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/8c6f8f69fda03c9f78a3eca904980fa6-atow-385-00-01.pdf
3. Müller A, Lachmann G, Wolf A, et al - Peri- and postoperative cognitive and consecutive functional problems of elderly patients. *Curr Opin Crit Care*, 2016; 22: 406-11. <https://doi:10.1097/MCC.0000000000000327>.
4. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al - Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet*, 1998; 351: 857-61. [https://doi:10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi:10.1016/s0140-6736(97)07382-0).
5. Schenning KJ, Deiner SG - Postoperative delirium in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin*, 2015; 33(3): 505-16. <https://doi:10.1016/j.anclin.2015.05.007>.
6. Iamaroon A, Wongviriyawong T, Sura-arunsumrit P, et al - Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr*, 2020; 20(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1449-8>.
7. Vljakovic GP, Sindjelic RP - Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg*, 2007; 104: 84-91. <https://doi:10.1213/01.ane.0000250914.91881.a8>.
8. Wells LT, Rasch DK - Emergence 'delirium' after sevoflurane anesthesia: a paranoid delusion? *Anesth Analg*, 1999; 88:1308-10. <https://doi:10.1097/0000539-199906000-00020>.
9. Singh R, Sood N, Chatterji C, et al - Comparative evaluation of incidence of emergence agitation and post-operative recovery profile in paediatric patients after isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Indian J Anaesth*, 2012; 56:156-61. <https://doi:10.4103/0019-5049.96325>.
10. Villela NR, Nascimento Junior P - Uso de dexmedetomidina em anesthesiologia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003; 53: 97-113. <https://doi:10.1590/s0034-70942003000100013>.
11. Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, et al - A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011; 25: 233-7. <https://doi:10.1053/j.jvca.2010.06.006>.
12. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al - Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg*, 2010; 110: 47-56. <https://doi:10.1213/ane.0b013e3181ae0856>.
13. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al - Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*, 2009; 111:1075-84. <https://doi:10.1097/ALN.0b013e3181b6a783>.
14. Kwon SY, Joo JD, Cheon GY, et al - Effects of dexmedetomidine infusion on the recovery profiles of patients undergoing transurethral resection. *J Korean Med Sci*, 2016; 31: 125-30. <https://doi:10.3346/jkms.2016.31.1.125>.
15. Kim DJ, Kim SH, So KY, et al - Effects of dexmedetomidine on smooth emergence from anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *BMC Anesthesiol*, 2015; 15: 139. <https://doi:10.1186/s12871-015-0127-4>.
16. Liu Y, Ma L, Gao M, et al - Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*, 2016; 28: 729-36. <https://doi:10.1007/s40520-015-0492-3>.
17. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al - Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016; 388: 1893-902. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(16\)30580-3](https://doi:10.1016/S0140-6736(16)30580-3).
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009; 6:e1000097. <https://doi:10.1371/journal.pmed.1000097>.
19. Higgins JP, Thompson SG - Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002; 21:1539-58. <https://doi:10.1002/sim.1186>.
20. DerSimonian R, Laird N - Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986; 7:177-88 (1986). [https://doi:10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2).
21. Begg CB, Mazumdar M - Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1994; 50:1088-101.
22. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al - Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997; 315: 629-34. <https://doi:10.1136/bmj.315.7109.629>.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72p. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf [acessado em 18 de outubro de 2019].
24. Kim SY, Kim JM, Lee JH, et al - Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *Br J Anaesth*, 2013; 111: 222-8. <https://doi:10.1093/bja/aet056>.
25. Ham SY, Kim JE, Park C, et al - Dexmedetomidine does not reduce emergence agitation in adults following orthognathic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014; 58: 955-60. <https://doi:10.1111/aas.12379>.
26. Yang X, Li Z, Gao, C, et al - Effect of dexmedetomidine on preventing agitation and delirium after microvascular free flap surgery: a randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015; 73:1065-72. <https://doi:10.1016/j.joms.2015.01.011>.
27. Ding L, Zhang H, Mi W, et al - Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *Int J Clin Exp Med*, 2015; 8:11388-95.
28. Li Y, Wang B, Zhang LL, et al - Dexmedetomidine combined with general anesthesia provides similar intraoperative stress response reduction when compared with a combined general and epidural anesthetic technique. *Anesth Analg*, 2016; 122:1202-10. <https://doi:10.1213/ANE.0000000000001165>.
29. Lee SH, Lee CY, Lee JG, et al - Intraoperative dexmedetomidine improves the quality of recovery and postoperative pulmonary function in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: a CONSORT-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine*, 2016; 95: e2854 (2016). <https://doi:10.1097/MD.0000000000002854>.
30. Moshiri E, Modir H, Bagheri N, et al - Premedication effect of dexmedetomidine and alfentanil on seizure time, recovery duration, and hemodynamic responses in electroconvulsive therapy. *Ann Card Anaesth*, 2016; 19: 263-8. <https://doi:10.4103/0971-9784.179618>.
31. Song J, Ji Q, Sun Q, et al - The opioid-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine infusion after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016; 28:14-20. <https://doi:10.1097/ANA.0000000000000190>.
32. Deiner S, Luo X, Lin HM, et al - Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium

- and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2017; 152: e171505. [https://doi: 10.1001/jamasurg.2017.1505](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1505).
33. Lee C, Lee CH, Lee G, et al - The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: a double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth*, 2018; 47:27-32. [https://doi: 10.1016/j.jclinane.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.03.007).
 34. Tang C, Juan L, Zhe-tao Z, et al - Neuroprotective effect of bispectral index-guided fast-track anesthesia using sevoflurane combined with dexmedetomidine for intracranial aneurysm embolization. *Neural Regen Res*, 2018; 13: 280-8. [https://doi: 10.4103/1673-5374.226399](https://doi.org/10.4103/1673-5374.226399).
 35. Sun Y, Jiang M, Ji Y, et al - Impact of postoperative dexmedetomidine infusion on incidence of delirium in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther*, 2019; 13:2911-22. [https://doi:10.2147/DDDT.S208703](https://doi.org/10.2147/DDDT.S208703).
 36. Amorim MAS, Govêia CS, Magalhães E, et al - Effect of dexmedetomidine in children undergoing general anesthesia with sevoflurane: a meta-analysis. *Rev Bras Anesthesiol*, 2017; 67:193-8. [https://doi: 10.1016/j.bjan.2016.02.015](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2016.02.015).
 37. Chen W, Bo L, Feng Z, et al - The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med*, 2015; 8: 4601-5.
 38. Duan X, Coburn M, Rossaint R, et al - Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*, 2018; 121:384-97. [https://doi: 10.1016/j.bja.2018.04.046](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.046).
 39. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al - European society of anaesthesiology evidence - based and consensus - based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017; 34:192-214. [https://doi:10.1097/EJA.0000000000000594](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594).
 40. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al - Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1998; 89:574-84. [https://doi: 10.1097/0000542-199809000-00005](https://doi.org/10.1097/0000542-199809000-00005).
 41. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, et al - Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*, 2009; 102:117-22. [https://doi:10.1093/bja/aen320](https://doi.org/10.1093/bja/aen320).
 42. Ng KT, Shubash CJ, Chong JS - The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 2019; 74:380-92. [https://doi:10.1111/anae.14472](https://doi.org/10.1111/anae.14472).
 43. Janssen TL, Alberts AR, Hoofst L, et al - Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*, 2019; 14:1095-117. [https://doi:10.2147/CIA.S201323](https://doi.org/10.2147/CIA.S201323).