



ESTUDO CLÍNICO

Avaliação de alterações de temperatura relacionadas à anestesia com dexmedetomidina: estudo observacional retrospectivo preliminar

Felipe Aparecido Ferreira da Cruz , Luiz Fernando dos Reis Falcão , José Luiz Gomes do Amaral , Helga Cristina Almeida da Silva*

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 19 de fevereiro de 2020; aceito em 27 de fevereiro de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Dexmedetomidina;
Anestesia;
Temperatura corporal

RESUMO:

Justificativa e objetivo: Dexmedetomidina é potente agonista alfa-2 adrenérgico com ação analgésica, sedativa, ansiolítica e simpatolítica. Como há relatos de alteração da temperatura associada à dexmedetomidina, eventos esses associados a complicações, nosso objetivo foi descrever variação de temperatura, tanto aumento como diminuição, intra e pós-operatória (primeiras 24 horas), e fatores associados em pacientes que receberam dexmedetomidina para anestesia/sedação em centro cirúrgico.

Método: Estudo observacional retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes ≥ 18 anos submetidos a anestesia/sedação com dexmedetomidina, entre 1/1/2017 e 31/12/2017. Considerou-se como limite o aumento de temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ e diminuição da temperatura $< 35^\circ\text{C}$. A associação à dexmedetomidina foi avaliada pelo teste de causalidade OMS/UMC e pela escala Naranjo.

Resultados: A amostra incluiu 42 pacientes que usaram dexmedetomidina cujos dados de temperatura estavam disponíveis, com predomínio de homens (26(62%)) de 49,4/16,5 anos (média/desvio padrão) e peso de 65/35,8 kg. Nenhum paciente apresentou temperatura intraoperatória maior ou igual a $37,8^\circ\text{C}$ ou menor que 35°C . No pós-operatório, um paciente apresentou aumento $\geq 37,8^\circ\text{C}$ (2,4%) e três, diminuição da temperatura $< 35^\circ\text{C}$ (7%). Tempo de cirurgia/anestesia e tempo de exposição à dexmedetomidina não foram bons preditores lineares da temperatura máxima. Idade mais avançada ($p < 0,01$), maior tempo de exposição à dexmedetomidina ($p < 0,05$) e menor tempo de cirurgia ($p < 0,01$) foram previsores lineares significantes para temperatura mínima mais baixa.

Conclusões: Aumento $\geq 37,8^\circ\text{C}$ / diminuição $< 35^\circ\text{C}$ da temperatura possivelmente associadas à dexmedetomidina não ocorreram no intraoperatório e tiveram baixa frequência no pós-operatório.

Autor correspondente:

E-mail: halsilva@uol.com.br (H.C. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.062>

© 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

Dexmedetomidina é um agonista alfa-2 adrenérgico, analgésico/sedativo/ansiolítico/simpatolítico¹. É frequentemente usado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para sedação leve/desmame ventilatório e no centro cirúrgico como sedativo/adjuvante, diminuindo consumo de opioide/inalatórios^{1,2}. Pacientes sedados com dexmedetomidina despertam/cooperam quando solicitados e doses elevadas não produzem depressão respiratória¹. Os principais efeitos colaterais são hipotensão/bradicardia¹.

Tanto a diminuição como a elevação da temperatura foram associadas à dexmedetomidina^{2,3,4,5,6,7,8}. Diminuição da temperatura decorreria da ação agonista no receptor alfa-2 central, reduzindo limiares de vasoconstricção/tremor e respostas fisiológicas para aumentar temperatura corporal^{1,8,9}. A concentração plasmática de dexmedetomidina de 0,8 ng/mL reduz o limiar de tremor para cerca de 34°C⁹. O aumento de temperatura resultaria de alteração da termorregulação (discreto aumento do limiar para sudorese) e/ou da resposta imunológica (reação febril alérgica à droga)^{2,3,4,5,6,7,10}. Esse aumento de temperatura não se correlaciona à hipertermia maligna (HM), pois não há sinais de hipermetabolismo; além disso, pacientes suscetíveis à HM anestesiados com dexmedetomidina não apresentaram quadro característico/complicações^{11,12}. Adicionalmente, a dexmedetomidina é opção para pacientes suscetíveis à HM e que tenham alergia à proteína do ovo, contraindicando propofol¹¹.

Há escassez de dados detalhados sobre efeito, na temperatura, da dexmedetomidina administrada na anestesia geral em adultos. Revisão Cochrane¹³ sobre alfa-adrenérgicos para prevenção de calafrios após anestesia geral ressalta não ser possível estabelecer relação entre uso de dexmedetomidina e diminuição de temperatura porque, dos sete artigos analisados, dois não referiram temperatura e apenas um relatou frequência de diminuição de temperatura (44,1%)¹⁴. Nos quatro outros artigos houve diminuição da temperatura com dexmedetomidina, mas dois artigos não detalharam estudo estatístico^{15,16}, um artigo relatou ausência de diferença entre grupos sem/com dexmedetomidina¹⁷ e outro referiu maior queda da temperatura no grupo com dexmedetomidina apenas no pós-operatório¹⁸. Adicionalmente, estudo retrospectivo do efeito da dexmedetomidina na inflamação pós-operatória após nefrolitotomia percutânea mostrou diminuição significativa da febre/síndrome da resposta inflamatória sistêmica¹⁹. Finkel (2007) relata diminuição de temperatura durante uso de dexmedetomidina na UTI, em neonato⁸.

Em relação ao aumento de temperatura associado à dexmedetomidina, dados resultam de estudos em UTI^{2,3,4,5,7} ou modelos experimentais, além de relato em anestesia de criança com suspeita de HM na ausência de agentes desecadeantes⁶. Cachorros anestesiados com sevoflurano/opioide versus sevoflurano/dexmedetomidina apresentaram tanto aumento como diminuição de temperatura nos dois grupos, mas sem diferença significativa, tanto no intra como no pós-operatório²⁰. Em roedores, a temperatura

foi significativamente menor com isoflurano do que com dexmedetomidina/ketamina/midazolam e mais animais apresentaram diminuição de temperatura com isoflurano, levando os autores a proporem que a dexmedetomidina poderia proteger contra perda cutânea de calor pela vasoconstricção periférica e preservar temperatura central pela redistribuição do sangue para o centro²¹.

Assim, existe lacuna no estudo detalhado dos efeitos da dexmedetomidina sobre temperatura no período intra/pós-operatório.

Objetivo

Descrever variação de temperatura intra/pós-operatória (primeiras 24 horas), tanto aumento como diminuição, e fatores associados em pacientes que receberam dexmedetomidina para anestesia/sedação em centro cirúrgico.

Casuística e metodologia

A pesquisa foi realizada conforme o Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração Helsinque), com aprovação na Comissão de Ética e Pesquisa (CAAE 08688512.0.0000.5505; 115.960, 05/10/2012), e dispensa da obtenção de consentimento informado por ser retrospectiva. Segundo diretrizes STROBE, realizou-se estudo observacional retrospectivo, em hospital terciário, de pacientes que usaram dexmedetomidina no intraoperatório em centro cirúrgico no período entre 01/01/2017-31/12/2017.

Primeiro, o autor revisou banco de dados eletrônico das fichas anestésicas/prontuários de todos pacientes incluídos, registrando temperatura máxima/mínima/amplitude térmica no intraoperatório/primeiras 24 horas do pós-operatório, sendo os dados do intraoperatório coletados a partir do boletim de anestesia e os dados do pós-operatório, das anotações da enfermagem. O limite de 24 horas baseou-se em detecção de aumento de temperatura, em pacientes adultos em UTI, até 24 horas após dexmedetomidina e normotermia até 12 horas após sua suspensão². Os critérios de inclusão foram uso de dexmedetomidina e disponibilidade de dados de controle de temperatura. Critério de exclusão foi idade menor de 18 anos devido à peculiaridade da termogênese em crianças, com produção de calor pela gordura marrom, além da maior superfície corporal relativa à massa²².

Os seguintes dados foram colhidos dos prontuários: dados demográficos (idade/gênero), pondero-estaturais, história da doença atual e cirurgia proposta, doenças prévias, medicações em uso, tipo de anestesia/sedação, drogas anestésicas usadas, início/fim dos procedimentos (anestesia/sedação, cirurgia), intercorrências/complicações do início da anestesia/sedação até a saída da recuperação pós-anestésica, dados de temperatura máxima e mínima. A temperatura diurna varia entre 36,5–37,5°C e valores < 36°C e > 38°C marcam pontos onde a termorregulação foi comprometida e/ou superada pelas mudanças de tempe-

ratura ambientais/termogênese²². Para amplificar qualquer possível associação entre dexmedetomidina e alteração da temperatura, considerou-se o aumento a temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ e diminuição a temperatura $< 35^\circ\text{C}$ como limites. Temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ foi adotada por definir limite aceito para febre, enquanto $34,6^\circ\text{C}$ foi a temperatura que induziu resposta termorregulatória de vasoconstricção periférica em indivíduos normais expostos a resfriamento^{9,23}.

Para melhor avaliar a relação entre o uso de dexmedetomidina e a alteração de temperatura, foram consideradas possíveis causas infecciosas/não infecciosas de aumento de temperatura. Associação entre dexmedetomidina e aumento/diminuição de temperatura foi avaliada por dois algoritmos: sistema de avaliação padronizada de causalidade da Organização Mundial de Saúde/Centro de Monitoramento de Uppsala (World Health Organization (WHO)/Uppsala Monitoring Centre (UMC) system for standardised case causality assesment) e escala Naranjo^{24,25}. Critérios WHO-UMC realizam comparação da relação fármaco-efeito em questão, com tabela de declarações pré-definidas e seis categorias: inclassificável, não classificada, improvável, possível, provável e definida (material suplementar: Tabela I)²⁴. Escala Naranjo é sistema de pontuação com questionário (0–13 pontos), classificando relação droga-efeito em quatro categorias: duvidosa (0), possível (1–4), provável (5–8) e definitiva (≥ 9) (material suplementar: Tabela II)²⁵. Dois métodos de avaliação foram aplicados porque o nível de causalidade foi relatado como diferente entre vários algoritmos de farmacovigilância².

Para cálculo do tamanho amostral, optamos pela variável aumento de temperatura por ser menos estudada/frequente. Considerou-se que o aumento de temperatura com dexmedetomidina ocorreu em até 6,5% dos pacientes em estudos prévios de adultos em UTI²⁶; assim, para replicar essa proporção com erro máximo de estimação de 5% e nível de confiança de 80%, uma amostra de 40 pacientes seria suficiente (cálculo baseado em amostragem aleatória simples sem reposição). Dados categóricos foram descritos em frequência absoluta (n) e relativa (%), e dados contínuos e semi-contínuos gaussianos, na forma de média e desvio padrão. Dados foram verificados quanto à sua normalidade pelo teste de distância K-S. Teste *t* não pareado foi utilizado para comparação entre amostras independentes. Correlações foram calculadas/testadas pelo teste de Pearson. Para melhor averiguar a relação entre uso de dexmedetomidina e temperatura do paciente, foram realizadas regressões lineares incluindo variáveis que apresentaram correlação significativa no teste de Pearson. Com hipótese de que tempo de dexmedetomidina e temperatura do paciente se correlacionam em relação linear, realizou-se regressão linear para determinar quanto da variação nas temperaturas dos pacientes seria explicada pelo tempo de uso de dexmedetomidina, tempo de cirurgia e idade em anos, separadamente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes

Resultados

Estudo incluiu 42 pacientes que receberam dexmedetomidina no intraoperatório e nos quais o controle da tempera-

tura estava disponível, com 49,4/16,5 anos (média/desvio padrão; variação 19–81 anos), 65/35,8 kg (dado disponível para 39 pacientes; variação 42–115 Kg) e 26 (62%) do sexo masculino e 16 do feminino (38%). Sete pacientes que receberam dexmedetomidina no intraoperatório foram excluídos por indisponibilidade de dados de controle de temperatura.

Dois pacientes (4,76%) apresentavam quadros infecciosos de base (foco infeccioso abordado cirurgicamente em metástases pulmonares e infecção pulmonar). Nenhum paciente estava séptico. Intubações em paciente acordado foram realizadas em oito deles (19%). Procedimentos eletivos predominaram (36) sobre urgências (6). Cirurgias de sistema nervoso central foram mais frequentes (13), seguidas de cabeça/pescoço (8), gastrointestinal (5), ortopédica (4), otorrinolaringológica (3), vascular (2), urológica (2), plástica (2), oftálmica (1), ginecológica (1) e cardíaca (1). A abertura de cavidade abdominal ocorreu em três cirurgias (7,14%), e nenhuma teve abertura de cavidade torácica. Nenhum paciente usou circulação extracorpórea ou apresentava queimadura. Um paciente faleceu no hospital 21 dias após o procedimento. Média para alta após procedimento cirúrgico foi de 3,46/3,29 dias (variação 1–14 dias).

Utilizou-se dexmedetomidina como sedação em nove casos (21%) e como adjuvante na anestesia nos outros 33 (25 receberam também isoflurano, opioide e propofol; sete, opioide e propofol; e um, anestésico local). Como adjuvante, dexmedetomidina foi empregada isoladamente em 76,2%, associada à clonidina em 7,1%, e à cetamina em 16,7% dos casos. Dexmedetomidina foi usada durante 202,73/150,9 minutos (variação 30–660 minutos), na dose de 0,47/0,09 microgramas/kg/h (variação 0,3–1).

Temperaturas foram medidas durante anestesia/sedação com termômetro esofágico e, no pós-operatório, com termômetro axilar. Todos os pacientes usaram manta térmica ajustada em 38°C para aquecimento após indução da anestesia geral ou início da sedação. Nenhum paciente foi resfriado. Entre temperaturas máximas, a maior foi $37,9^\circ\text{C}$, e a menor, $35,6^\circ\text{C}$ (média $36,7/0,54^\circ\text{C}$) (Figura 1). Entre temperaturas mínimas, a maior foi $36,6^\circ\text{C}$ e menor, $34,6^\circ\text{C}$ (média $35,6/0,56^\circ\text{C}$). A maior variação de temperatura (temperatura máxima menos temperatura mínima) em um mesmo paciente foi de $2,9^\circ\text{C}$, e a menor, de 1°C (média $1,03/0,61^\circ\text{C}$).

Nenhum paciente apresentou aumento de temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ no período intraoperatório e apenas um paciente apresentou aumento de temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ no período pós-operatório. Correlação entre aumento de temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ e uso de dexmedetomidina nesse paciente foi considerada como possível pelo teste de causalidade WHO-UMC e pelo algoritmo Naranjo (Tabela I).

Nenhum paciente apresentou temperatura $< 35^\circ\text{C}$ no período intraoperatório, mas três pacientes (7%) apresentaram no período pós-operatório. Nesses pacientes, a correlação entre temperatura $< 35^\circ\text{C}$ e o uso de dexmedetomidina foi considerada pelo teste de causalidade WHO-UMC como possível nos três, e pelo algoritmo Naranjo, como possível em dois e provável em um (Tabela I). A relação

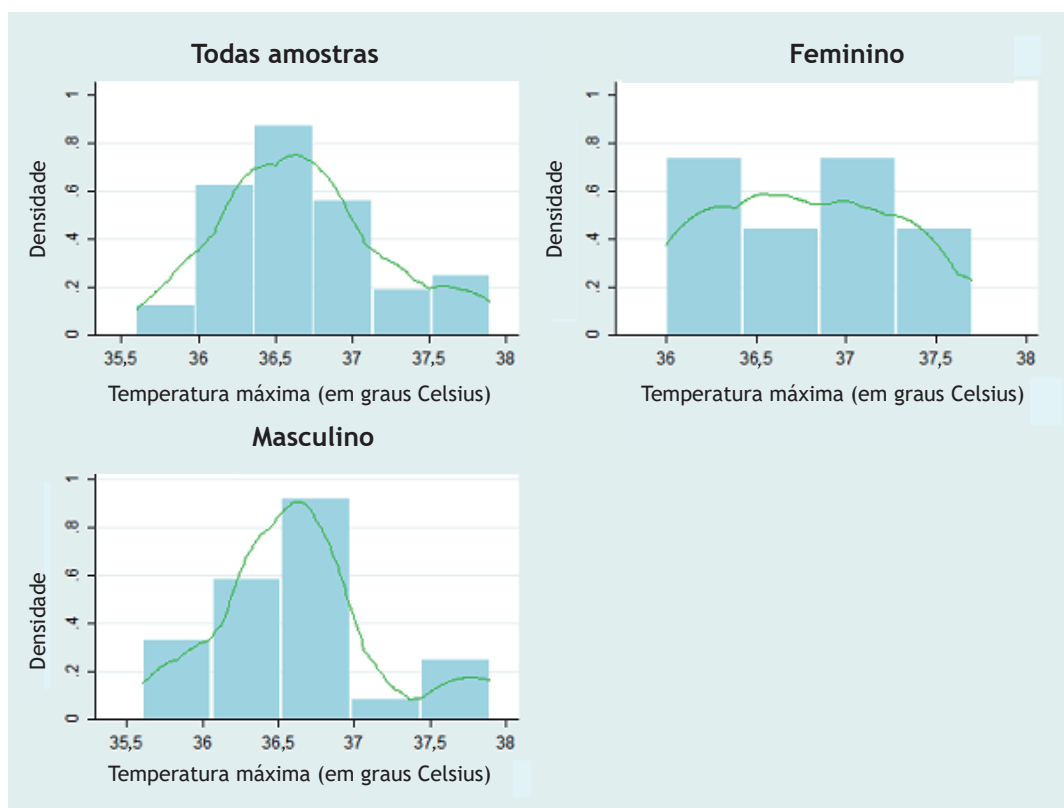


Figura 1 Histograma da distribuição da temperatura máxima para toda a amostra e por gênero.

entre diminuição de temperatura e dexmedetomidina foi classificada como possível quando houve outras medicações/situações que poderiam explicar o aumento/diminuição de temperatura. Adicionalmente, nenhum paciente apresentou temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ no período intraoperatório, mas 20 pacientes apresentaram temperatura de $35\text{--}35,9^{\circ}\text{C}$ nas primeiras 24 horas do pós-operatório.

Não houve diferença entre grau de temperatura máxima entre sexos feminino ($36,8/0,5^{\circ}\text{C}$) e masculino ($36,6/0,5^{\circ}\text{C}$) (teste t não pareado, $p = 0,15$) (Figura 1), nem entre pacientes com idade até 49 anos ($36,8/0,1^{\circ}\text{C}$) e aqueles com 50 anos ou mais ($36,6/0,1^{\circ}\text{C}$) (teste t não pareado, $p = 0,19$). Da mesma forma, não houve diferença entre grau de temperatura mínima entre os sexos nem entre pacientes acima/abaixo de 50 anos. Não houve diferença significativa na temperatura mínima (respectivamente $35,49/0,16^{\circ}\text{C}$ vs. $35,68/0,93^{\circ}\text{C}$; $p = 0,19$, teste t não pareado) ou máxima ($36,64/0,12^{\circ}\text{C}$ vs. $36,68/0,1^{\circ}\text{C}$; $p = 0,33$, teste t não pareado) entre grupo que só recebeu dexmedetomidina ($n = 9$) e o grupo em que a dexmedetomidina foi associada a outros anestésicos ($n = 33$).

O tempo de uso de dexmedetomidina apresentou correlação positiva baixa com temperatura máxima (r (coeficiente de correlação) $0,3$; $p < 0,05$; correlação Pearson), e alta com tempo cirúrgico ($r 0,7$; $p < 0,05$; correlação Pearson) (Figura 2; Tabela II). A temperatura máxima apresentou correlação positiva baixa com tempo de cirurgia ($r 0,3$; $p < 0,05$; correlação Pearson) e com temperatura mínima (r

$0,3$; $p < 0,05$; correlação Pearson), mas correlação positiva alta com amplitude térmica ($r 0,7$; $p < 0,05$; correlação Pearson) (Tabela II). A temperatura mínima teve correlação positiva baixa com tempo cirúrgico ($r 0,3$; $p < 0,05$; correlação Pearson), correlação negativa baixa com idade ($r 0,3$; $p < 0,05$; correlação Pearson) e correlação negativa alta com amplitude térmica ($r 0,7$; $p < 0,05$; correlação Pearson) (Figura 3; Tabela II).

A regressão linear da temperatura em função de tempo de uso de dexmedetomidina, tempo de cirurgia e idade (Tabela III) apresentou taxa de inflação de variação (VIF: *variance inflation rate*) < 10 ($1,04\text{--}2,44$), afastando possibilidade de colinearidade. Analisando primeiramente a regressão em que a variável explicada é temperatura máxima, a tabela III mostra que tanto o tempo de cirurgia como o tempo de dexmedetomidina e idade não têm relação estatisticamente significativa com a temperatura máxima do paciente. Por sua vez, ao se analisar a temperatura mínima dos pacientes, nota-se que o tempo de uso de dexmedetomidina tem relação negativa com temperatura mínima do paciente (quanto maior tempo de uso dexmedetomidina, menor temperatura mínima do paciente). Relação similar é encontrada para a idade, ou seja, pessoas mais idosas têm temperatura mínima menor. Por sua vez, quanto maior for o tempo de cirurgia, maior é temperatura mínima. Não houve relação estatisticamente significativa da variável dexmedetomidina isolada/associada com temperatura mínima/máxima.

Tabela 1 Paciente com temperatura $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ou $< 35^\circ\text{C}$ no pós-operatório.

Paciente	Alteração	Valor Temp.	WHO UMC	Naranjo#			
				Classificação	Relatos conclusivos anteriores dessa reação (sim: +1, não: 0)	Evento adverso apareceu após medicamento (sim: +2; não: -1)	Havia outras causas possíveis para reação (sim: -1, não: +2)
1	Temp. $\geq 37,8^\circ\text{C}$	37,9	Possível *	Possível † 2 pontos	Sim (+1)	Sim (+2)	Sim (-1): infecção
2	Temp. $< 35^\circ\text{C}$	34,8	Possível *	Possível † 2 pontos	Sim (+1)	Sim (+2)	Sim (-1): anestésico inalatório/propofol/opioide
3	Temp. $\geq 35^\circ\text{C}$	34,6	Possível *	Possível † 5 pontos	Sim (+1)	Sim (+2)	Não (+2)
4	Temp. $\geq 35^\circ\text{C}$	34,8	Possível *		Sim (+1)	Sim (+2)	Sim (-1): anestésico inalatório/propofol/opioide

Temp.: temperatura, Who-UMC: sistema de avaliação padronizada de causalidade da Organização Mundial de Saúde/Centro de Monitoramento de Uppsala (World Health Organization (WHO)/Uppsala Monitoring Centre (UMC) system for standardised case causality assesment): “Possível” na Who-UMC equivale a “evento ou anormalidade de teste de laboratório que tem relação de tempo razoável com ingestão de drogas, mas também pode ser explicado por doenças ou outros medicamentos, e onde as informações sobre retirada de medicamento podem estar ausentes ou pouco claras”.

Naranjo: foram listadas apenas as perguntas que compuseram a pontuação; não foram listadas as perguntas que não pontuaram, ou seja, tiveram valor zero. † “Possível” na escala Naranjo equivale à pontuação de 1-4. ‡ “Provável” na escala Naranjo equivale à pontuação de 5-8.

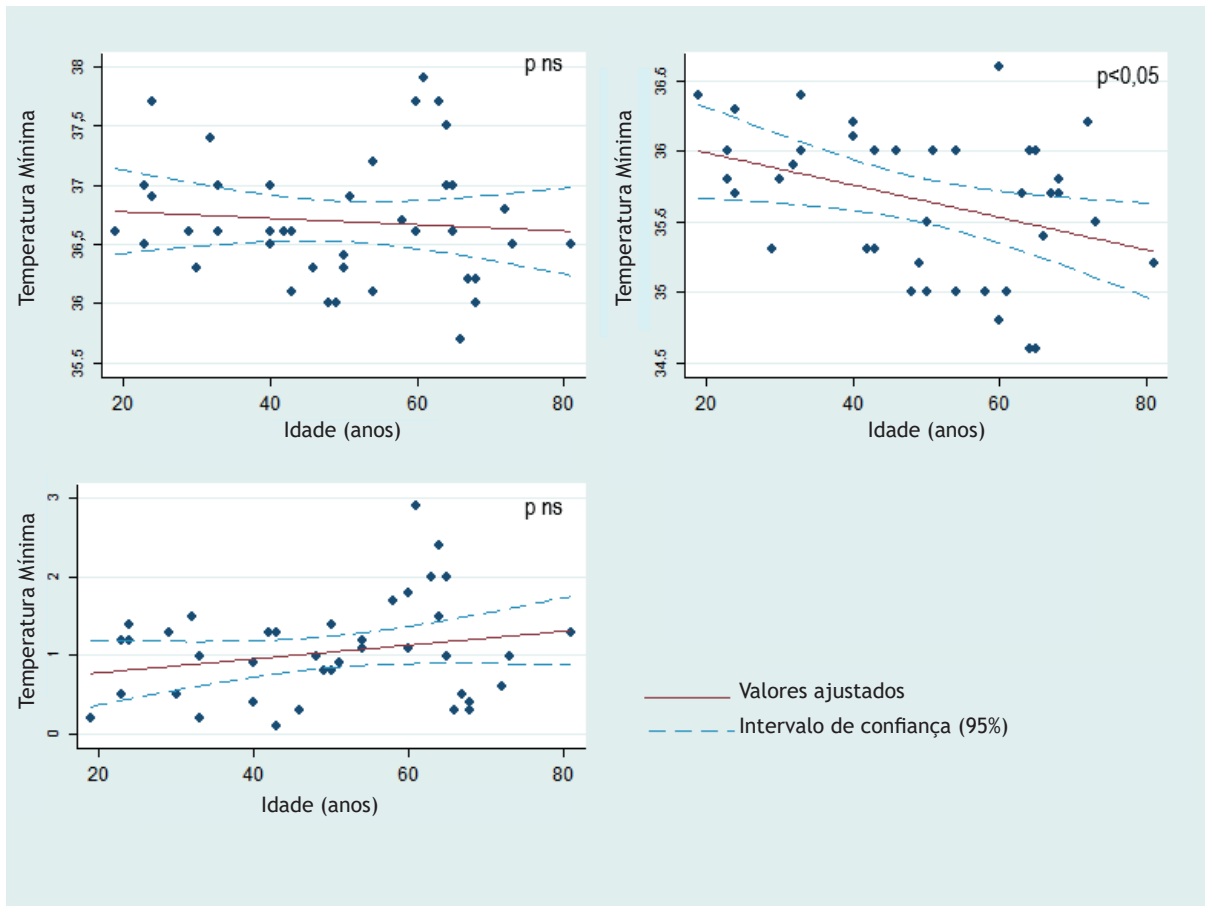


Figura 1 Dispersão e previsão linear de temperatura máxima, temperatura mínima e amplitude térmica, por idade.

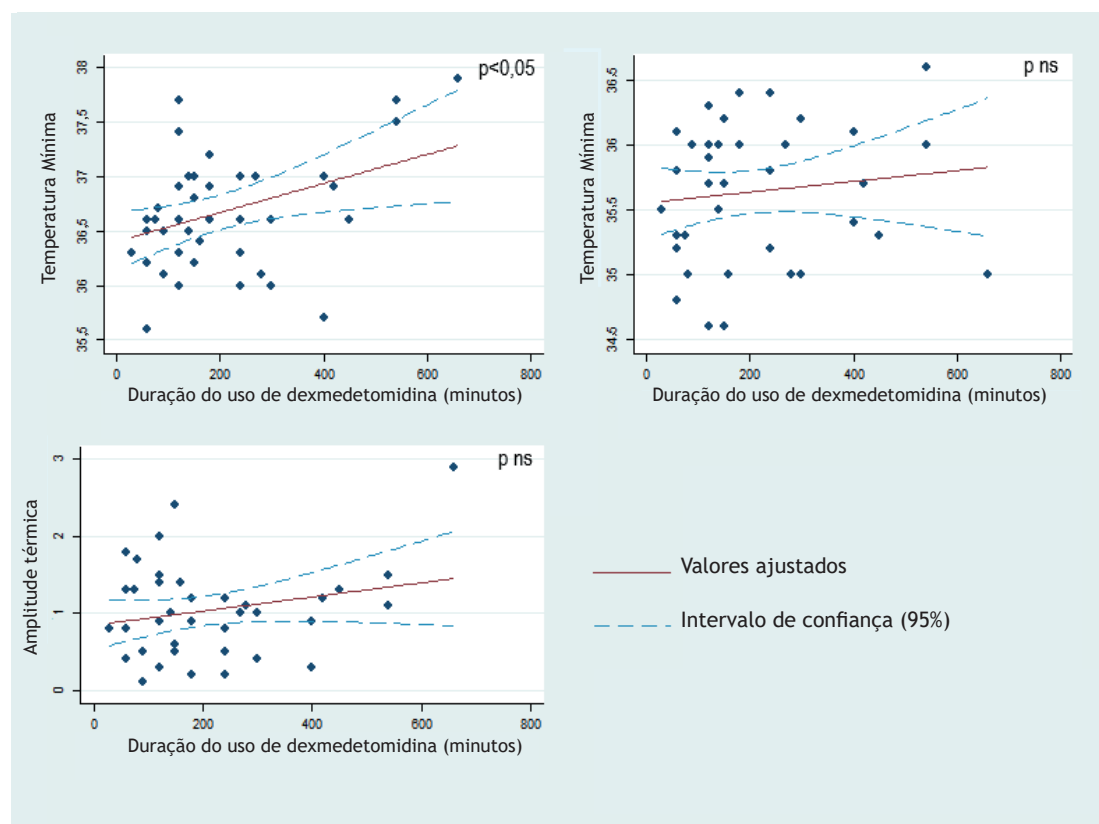
Tabela 2 Matriz de correlação de Pearson das variáveis de interesse (valores referem-se aos coeficientes de correlação r).

Correlação	T. máxima	T. mínima	Amplitude térmica	Idade	Tempo cirurgia	Tempo uso dexmedetomidina	Concentração dexmedetomidina
T.máxima	1	-	-	-	-	-	-
T. mínima	0,3310**	1	-	-	-	-	-
Amplitude térmica	0,5964***	0,5600***	1	-	-	-	-
Idade	-0,0848	-0,3654**	0,2291	1	-	-	-
Tempo cirúrgico	0,3702**	0,3344**	0,0405	0,0498	1	-	-
Tempo uso dexmedetomidina	0,3699**	0,1185	0,2239	-0,042	0,7089***	1	-
Concentração dexmedetomidina	-0,0935	0,1855	-0,2291	-0,3205	-0,079	-0,2372	1

T.: temperatura;

** p<0,05;

*** p< 0,01.

**Figura 3** Dispersão e previsão linear de temperatura máxima, temperatura mínima e amplitude térmica, por tempo uso da dexmedetomidina.

Discussão

Detectou-se, em menos de 10% da amostra, tanto temperatura > 37,8°C como < 35°C. Na presente modelagem estatística, diminuição de temperatura poderia ser decorrente, de forma independente, tanto da idade mais avançada como do maior tempo de uso de dexmedetomidina e maior tem-

po de cirurgia. Por outro lado, o aumento de temperatura aparentemente dependeu da ação conjunta de dexmedetomidina com tempo de cirurgia.

Sessler (2008) ressalta que indivíduos sem alteração da termorregulação não apresentariam diminuição de temperatura somente por fatores como baixa temperatura da sala cirúrgica, exposição de cavidades, hemorragia/transfusão,

Tabela 3 Regressão linear de temperatura máxima e temperatura mínima em função de tempo de dexmedetomidina, tempo de cirurgia, idade (desvio padrão entre parênteses). Adicionalmente, foi feito controle pela variável dexmedetomidina isolada ou associada a outros anestésicos.

	Temperatura (Grau Celsius)	
	Máxima	Mínima
Tempo uso dexmedetomidina (minutos)	0,0001 (0,00079)	-0,0014** (0,0007)
Tempo Cirurgia (minutos)	0,00143 (0,00067)	0,0018*** (0,0006)
Idade (anos)	-0,005 (0,0051)	-0,0139*** (0,00454)
Dexmedetomidina isolada/associada	0,1694 (0,663)	-0,471 (0,591)
Dexmedetomidina isolada/associada e Tempo uso dexmedetomidina (minutos)	0,0041 (0,005)	0,0036 (0,004)
Dexmedetomidina isolada/associada e Tempo Cirurgia (minutos)	-0,0029 (0,0024)	0,0004 (0,0021)
R ²	0,23	0,36

** p<0,05;

***p<0,01.

doenças prévias (ASA 3-4), desnutrição, neuropatias e idade avançada.^{10,22} A diminuição de temperatura intraoperatória implicaria em inibição da termorregulação pelos anestésicos como dexmedetomidina, com consequente diminuição do limiar para tremor e vasoconstrição, perda de temperatura do compartimento central para periferia pela vasodilatação e diminuição de até 30% do metabolismo^{10,22}. Isso explicaria nosso achado de menor temperatura mínima associada a maior tempo de exposição à dexmedetomidina quando isolamos os efeitos do tempo de cirurgia e idade⁹. Adicionalmente, mecanismos que predispueram a diminuição de temperatura na anestesia aparentemente se sobressaíram aos que provocariam aumento de temperatura pela dexmedetomidina, situação diferente daquela dos estudos que foram realizados em UTI. A prevenção da diminuição de temperatura se impõe pelos riscos associados, como coagulopatia (disfunção plaquetária/fatores de coagulação), retardo da recuperação anestésica, complicações cardíacas (aumento de noradrenalina, hipertensão arterial e taquicardia), deslocamento da curva de dissociação de hemoglobina para a esquerda e maior incidência de infecção na ferida cirúrgica¹⁰.

Uma série de 200 pacientes de UTI em uso de dexmedetomidina detectou aumento de temperatura em nove, em média, após seis horas (variação 4-10 horas) do início da dexmedetomidina na dose média de 1,0 mcg/kg/h (0,8-1,3), com queda da temperatura após descontinuação da dexmedetomidina para valor $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$ em média, em 3 horas (1-8) e para $\leq 38,0^{\circ}\text{C}$ após 4 horas (3-9)². Autores sugeriram que a dexmedetomidina poderia estar associada à ocorrência de aumento de temperatura clinicamente relevante². Grayson et al mostraram correlação significante entre o uso de dexmedetomidina na UTI e aumento de temperatura, principalmente no pós-cirúrgico de procedimento cardíacos e de obesos²⁷. Essa mesma correlação não foi encontrada no presente estudo com uso intraoperatório da medicação, porém, em concordância com Grayson et al, também detectamos aumento da temperatura máxima associado ao maior tempo de exposição à dexmedetomidina²⁷.

Hipertermia maligna (HM) e síndrome neuroléptica maligna (SNM) devem ser consideradas como parte do diagnóstico diferencial em qualquer febre de causa desconhecida. Entretanto, o aumento de temperatura associado à dexmedetomidina se diferencia delas, pois creatinquinase elevada nem sempre é presente e sintomas tendem a cessar após sua interrupção²⁷. Além de fatores externos que podem aumentar a temperatura, infecções podem explicar elevações térmicas, como no caso do paciente com febre pós-operatória e infecção em metástases cervicais. A relação entre aumento de temperatura e dexmedetomidina foi classificada como possível nesse paciente, porque há outra doença que poderia explicar o aumento de temperatura. Aumento de temperatura decorrente de drogas constitui um desafio diagnóstico que frequentemente só é feito por exclusão, quando dispenderam-se tempo/recursos em culturas/antibioticoterapia; com infecção subjacente, esse diagnóstico torna-se ainda mais difícil e algumas vezes não é feito, mesmo evolutivamente.

Medidas para minimizar a diminuição de temperatura na anestesia/sedação, como mantas térmicas, são fatores confundidores neste estudo, por limitar a ocorrência de diminuição de temperatura no intraoperatório. Maior tempo de cirurgia associado a maiores temperaturas mínimas/máximas sugere que o uso de manta talvez seja um fator predominante nessa relação. Outro fator confundidor neste estudo foi o uso de métodos distintos de medida de temperatura, esofágica no centro cirúrgico e cutânea nas primeiras 24 horas do pós operatório; assim, apesar da temperatura intraoperatória ser fidedigna, ela pode ter sido subestimada no pós-operatório. A temperatura cutânea possui baixa correspondência com a esofágica, mais eficiente por ser mais próxima da temperatura central²⁸. Falta de dados sobre mensuração de temperatura em todos os pacientes que usaram dexmedetomidina limitou nosso trabalho, por diminuir casuística analisada. Adicionalmente, este estudo apresenta limitações decorrentes do seu caráter retrospectivo, com amostra heterogênea quanto a variáveis como tipo

de procedimento cirúrgico, sem protocolo de monitorização/anestesia estabelecido previamente, com anestésias/sedações realizadas/registradas por diferentes anesthesiologistas e sem controle da temperatura da sala. Para melhor determinação de relação causa-efeito, seria importante a realização futura de estudos prospectivos com controle de todas as variáveis. Entretanto, informações do presente estudo são importantes no sentido de alertar sobre o tema e fornecer dados em que estudos prospectivos possam se basear, principalmente para cálculo de tamanho amostral.

A grande variação de temperatura encontrada nos pacientes do nosso estudo pode se relacionar ao aumento do intervalo entre limiares para resposta ao frio/calor que é induzido pelos anestésicos, passando de 0,2–0,4°C para 2–4°C²². Variações de temperatura com dexmedetomidina poderiam levar a considerar motorização de temperatura durante seu uso. O Conselho Federal de Medicina orienta determinação da temperatura e dos meios de assegurar a normotermia, em procedimentos acima de 60 minutos e, independentemente do tempo de procedimento, nas condições de alto risco (prematuros, recém-nascidos, história anterior/risco de HM e SNM)²⁹.

Embora a temperatura máxima tenha apresentado correlação significativa positiva com tempo de cirurgia e de exposição à dexmedetomidina, essas variáveis não foram significantes na regressão linear, indicando que não são independentemente boas preditoras lineares da temperatura máxima. Já idade, tempo de cirurgia e tempo de exposição à dexmedetomidina foram previsores lineares significantes para a temperatura mínima, de forma que maior idade e maior tempo de exposição à dexmedetomidina relacionaram-se a temperaturas mínimas mais baixas, enquanto maior tempo de cirurgia ligou-se a temperaturas mínimas mais altas. Esses resultados devem ser vistos com parcimônia, por não ser possível a inferência sobre causalidade e porque a magnitude/direção desses efeitos podem variar ao se controlar por outras características dos pacientes/procedimento. Além disso, o número de observações foi pequeno, com pouca variabilidade, e os coeficientes encontrados foram baixos, indicando relação fraca entre as variáveis.

A relação significativa entre maior idade e menor temperatura máxima/mínima explica-se pela termorregulação central menos eficiente nos idosos do que em adultos jovens, por diminuição de metabolismo basal, massa muscular, tremores, sensibilidade ao frio e resposta vasoconstritora^{10,30}. O limiar de vasoconstricção entre 60–80 anos reduz-se 1°C frente a 30–50 anos²². Talvez a dexmedetomidina necessite de cuidado em idosos pela exacerbação de tendência para diminuição de temperatura, em especial no pós-operatório, quando o paciente não está sujeito a controle da temperatura e medidas de controle da temperatura implementadas pelo anesthesiologista.

Conclusão

Nenhum paciente apresentou aumento $\geq 37,8^\circ\text{C}$ /diminuição $< 35^\circ\text{C}$ de temperatura intraoperatória. Aumento $\geq 37,8^\circ\text{C}$ /diminuição $< 35^\circ\text{C}$ de temperatura pós-opera-

tórias possivelmente associadas à dexmedetomidina (teste causalidade OMS/UMC, algoritmo Naranjo) tiveram baixa frequência.

Conflito de interesses

Os autores negam haver conflitos de interesse.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brazil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

- Villela NR, Junior PN. Dexmedetomidine in Anesthesiology. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:97-113. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942003000100013>
- Krüger BD, Kurmann J, Corti N, et al. Dexmedetomidine-Associated Hyperthermia: A Series of 9 Cases and a Review of the Literature. *Anesth Analg.* 2017;125:1898-906. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002353>
- Harding A, Heine A, Gerlach A. Dexmedetomidine induced hyperthermia. *Crit Care Med.* 2013;41:A340. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000440549.50828.78>
- Okabe T, Takeda S, Akada S, et al. Postoperative intensive care unit drug fever caused by dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 2009;108:1589-91. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819f1985>
- Straw LB, Dodson CR, Schrift DS. Dexmedetomidine - induced fever and delirium: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43:430-3. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12680>
- Shukry M, Guruli ZV, Ramadhyani U. Case Report: Suspected malignant hyperthermia in a child with laminin a2 (merosin) deficiency in the absence of a triggering agent. *Paediatr Anesth.* 2006;16:462-5. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2005.01742.x>
- Faust AC, Sutton SE. Dexmedetomidine - associated fever in the intensive care unit. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6:234-7. <https://doi.org/10.1177/2042098615612661>
- Finkel JC, Quezado ZMN. Hypothermia-induced bradycardia in a neonate receiving dexmedetomidine. *J Clin Anesth.* 2007;19:290-2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2006.08.011>
- Talke P, Tayefeh F, Sessler DI et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology.* 1997;87:835-41. <https://doi.org/10.1097/0000542-199710000-00017>
- Lopes CG, Nunes RR. Temperatura corporal e anestesia. In: Manica JT, editor. *Anesthesiologia: Princípios e Técnicas.* 4.ed. Porto Alegre, RS: Artmed; 2018, p. 554-62.
- Dewhirst E, Naguib A, Tobias JD. Dexmedetomidine as Part of Balanced Anesthesia Care in Children with Malignant Hyperthermia Risk and Egg Allergy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2011;16:113-7. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-16.2.113>
- Naguib A, McKee C, Phillips A, et al. Dexmedetomidine as the primary anesthetic agent during cardiac surgery in an infant with a family history of malignant hyperthermia. *Saudi J Anaesth.* 2011;5:426-9. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.87276> <https://doi.org/10.5812/aapm.28804>
- Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following

- general anaesthesia. *Cochrane Database of Sys Rev.* 2015;8:CD011107. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011107.pub2>.
14. Abdelmageed WM, Al Taher WM. Intramuscular dexmedetomidine for prevention of shivering after general anesthesia in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Ain-Shams J Anesthesiol.* 2014;07:156-62. <https://doi.org/10.4103/1687-7934.133386>.
 15. Karaman S, Gunusen I, Ceylan MA, et al. Dexmedetomidine infusion prevents postoperative shivering in patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery. *Turk J Med Sci* 2013;43:232-7. <https://doi.org/10.3906/sag-1204-80>.
 16. Kim YS, Kim YI, Seo KH, Kang HR. Optimal dose of prophylactic dexmedetomidine for preventing postoperative shivering. *Int J Med Sci* 2013;10(10):1327-32. <https://doi.org/10.7150/ijms.6531>.
 17. Bicer C, Esmaglu A, Akin A, Boyaci A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(2):149-53. <https://doi.org/10.1017/S0265021505002061>.
 18. Elvan EG, Oc B, Uzun S, Karabulut E, Coskun F, Aypar U. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:357-64. <https://doi.org/10.1017/S0265021507003110>.
 19. Tan F, Gan X, Deng Y, et al. Intraoperative dexmedetomidine attenuates postoperative systemic inflammatory response syndrome in patients who underwent percutaneous nephrolithotomy: a retrospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Feb 14;14:287-293. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S157320>.
 20. Marquez-Grados F, Vettorato E, Corletto F. Sevoflurane with opioid or dexmedetomidine infusions in dogs undergoing intracranial surgery: a retrospective observational study. *J Vet Sci.* 2020; 21:e8. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e8>.
 21. Browning GR, Eshar D, Beaufriere H. Comparison of Dexmedetomidine-Ketamine-Midazolam and Isoflurane for Anesthesia of Black-tailed Prairie Dogs (*Cynomys ludovicianus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2019;1;58:50-57. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000001>.
 22. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008;109:318-38. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f6d76>.
 23. Santana LFE, Rodrigues MS, Silva MPA, et al. Fever of unknown origin in special groups. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65:1308-13. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.10.1308>.
 24. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994;10:93-102. <https://doi.org/10.2165/00002018-199410020-00001>.
 25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
 26. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307:1151-1160.
 27. Grayson K, Tobin AE, Lim TK, et al. Dexmedetomidine-associated hyperthermia: a retrospective cohort study of intensive care unit admissions between 2009 and 2016. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45:727-36. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500613>.
 28. Patel N, Smith CE, Pinchak AC, et al. Comparison of esophageal, tympanic, and forehead skin temperatures in adult patients. *J Clin Anesth.* 1996;8:462-8. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(96\)00103-1](https://doi.org/10.1016/0952-8180(96)00103-1).
 29. Ribeiro MLB, Silva HB. Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.174, de 14 de dezembro de 2017. Dispõe sobre a prática do ato anestésico e revoga a Resolução CFM nº 1.802/2006. *Diário Oficial da União.* Publicado em 27/02/2018. Edição 39. Seção 1. Página 75-76-84. Disponível em https://www.sbahq.org/wp-content/uploads/2018/03/RESOLUC%CC%A7A%CC%83O-2_174-de-14-de-dezembro-de-2017-Dia%CC%81rio-Oficial-da-Unia%CC%83o-Imprensa-Nacional.pdf [último acesso: 06/04/2020].
 30. Carretiero DC, Santiago FE, Motzko-Soares AC, et al. Temperature and toxic Tau in Alzheimer's disease: new insights. *Temperature.* 2015;2:491-8 <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1096438>.