

# Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia \*

## Dexmedetomidine in Anesthesiology

Nivaldo Ribeiro Villela<sup>1</sup>, Paulo do Nascimento Júnior, TSA<sup>2</sup>

### RESUMO

Villela NR, Nascimento Jr P - Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia

**Justificativa e Objetivos** - A dexmedetomidina é um novo agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico que apresenta relação de seletividade entre os receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, com importante ação sedativa e analgésica, bom controle hemodinâmico frente ao estresse e que pode produzir, por si só, anestesia. Este agente tem sido empregado para promover analgesia e sedação no período pós-operatório e nas unidades de tratamento intensivo. Devido à suas propriedades, recentemente, a dexmedetomidina passou a ser utilizada também na sala de operações, como fármaco coadjuvante em anestesia. Assim, este artigo faz uma revisão da literatura com relação ao uso da dexmedetomidina na prática anestésica.

**Conteúdo** - São apresentados os principais trabalhos com o emprego da dexmedetomidina em Anestesiologia, seja como medicação pré-anestésica, ou durante o ato anestésico-cirúrgico. O mecanismo de ação dos fármacos  $\alpha_2$ -agonistas e as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dexmedetomidina também são revistos neste artigo.

**Conclusões** - O uso da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica, durante anestesia, ou no período pós-operatório, promove boa estabilidade hemodinâmica. Há redução do consumo de anestésicos durante a anestesia. Os pacientes sedados com a dexmedetomidina podem ser despertados, quando solicitados, e tornarem-se cooperativos. Mesmo doses elevadas do fármaco não provocam depressão respiratória. Bradicardia é um efeito adverso observado com frequência, problema amenizado pela administração lenta da droga. Assim, a dexmedetomidina torna-se importante recurso adicional para a prática clínica da Anestesiologia, com possibilidade de uso em diversos tipos de pacientes e procedimentos cirúrgicos.

UNITERMOS: ANALGÉSICOS: dexmedetomidina

### SUMMARY

Villela NR, Nascimento Jr P - Dexmedetomidine in Anesthesiology

**Background and Objectives** - Dexmedetomidine is a new  $\alpha_2$ -adrenergic agonist with a selectivity ratio of 1600:1 ( $\alpha_2:\alpha_1$ ). It has important sedative and analgesic effects, good hemodynamic control at stress situations and may, by itself, induce anesthesia. This drug has been used to promote postoperative and intensive care sedation and analgesia. Due to such properties, dexmedetomidine has recently become a co adjuvant drug for anesthesia. So, this is a review of the literature about dexmedetomidine in anesthesia.

**Contents** - Major studies on dexmedetomidine in Anesthesiology are presented, both as premedication and during anesthesia. Action mechanisms of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists and dexmedetomidine pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are also reviewed in this paper.

**Conclusions** - Dexmedetomidine premedication, infusion during anesthesia or in the postoperative period improves hemodynamic stability. Anesthetic consumption is decreased during anesthesia. Patients sedated with dexmedetomidine may awake, when requested and become cooperative. Even high dexmedetomidine doses do not cause respiratory depression. Bradycardia is a frequent side effect which may be minimized by slow drug infusion. So, dexmedetomidine is an important additional resource to anesthetic practice that may be used in different patients and surgical procedures.

KEY WORDS: ANALGESICS: dexmedetomidine

### INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina, o enantiômero dextrógiro da medetomidina, é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico superseletivo, apresentando relação de seletividade entre os receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, com importante ação sedativa e analgésica, diminuindo em até 95% a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano em estudos experimentais<sup>1</sup>. O efeito sedativo, mesmo em doses elevadas, não é acompanhado de depressão respiratória e também permite que os pacientes sejam facilmente despertados, permanecendo cooperativos, tornando a dexmedetomidina muito útil para promover analgesia e sedação no período pós-operatório e na unidade de tratamento intensivo<sup>2</sup>.

Os fármacos  $\alpha_2$ -agonistas foram sintetizados no início da década de 60 e utilizados na prática clínica inicialmente como descongestionantes nasais e, posteriormente, como agentes anti-hipertensivos<sup>3</sup>. Com o surgimento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos mais seletivos, seu uso passou a ser menos difundido, sendo, então, classificados como drogas de terceira linha para tratamento da hipertensão arterial<sup>4</sup>. Estudos subsequentes mostraram que esse grupo farmacológico também apresentava atividade analgésica, sedativa, ansio-

\* Recebido do (**Received from**) Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

1. Pós-Graduando do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

2. Professor Assistente Doutor do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado (**Submitted**) em 18 de março de 2002

Aceito (**Accepted**) para publicação em 28 de maio de 2002

Correspondência para (**Mail to**):

Dr. Paulo do Nascimento Júnior

Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Distrito de Rubião Júnior

18618-970 Botucatu, SP

E-mail: pnasc@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

lítica e simpatolítica, surgindo interesse no seu emprego em Anestesiologia<sup>5</sup>, pela possibilidade de reduzir o consumo de anestésicos e opióides, bem como pela profilaxia e tratamento da isquemia miocárdica no período per-operatório<sup>6,7</sup>. Embora vários estudos experimentais e clínicos mostrem grandes benefícios no seu uso durante anestesia e tenhamos mais conhecimentos a respeito dos seus mecanismos fundamentais de ação do que de outros vários agentes anestésicos em uso<sup>8</sup>, essas drogas permanecem ainda sendo muito pouco utilizadas pelos anestesiológicos, talvez pela pouca familiaridade com o fármaco, dificuldade de acesso ao medicamento, ou mesmo, receio dos efeitos colaterais<sup>4</sup>. Com o desenvolvimento de agentes que apresentam maior especificidade pelos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como a dexmedetomidina, com ação mais intensa sobre a vigília, bom controle hemodinâmico frente ao estresse e que produz, por si só, anestesia<sup>9</sup>, surge novo interesse na utilização destes fármacos em Anestesiologia<sup>9,10</sup>. Depois de vários estudos experimentais e clínicos, o uso da dexmedetomidina em humanos foi aprovado nos Estados Unidos em 1999<sup>11</sup>. Sua utilização, neste país, tem sido para promover analgesia e sedação em pacientes acamados em unidades de cuidados intensivos. Contudo, a possibilidade de obter-se maior estabilidade hemodinâmica, em resposta a intubação traqueal e ao estresse cirúrgico, redução da necessidade de anestésicos, sedação e analgesia<sup>10</sup>, bem como a disponibilidade de um antagonista específico, o atipamezol<sup>12</sup>, tornam esta droga bastante promissora como coadjuvante da anestesia. Este artigo faz uma revisão da literatura com relação ao uso da dexmedetomidina na prática anestésica.

### MECANISMO DE AÇÃO

Os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos são classificados em  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  e  $\alpha_2C$ , conforme sua ação farmacológica e em  $\alpha_2C10$ ,  $\alpha_2C2$  e  $\alpha_2C4$ , conforme a localização cromossômica dos genes que os codificam e correspondem, respectivamente, aos  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  e  $\alpha_2C$ <sup>13</sup>.

Os receptores  $\alpha_2$  pré-juncionais são principalmente os  $\alpha_2A$ , embora possam estar presentes também os  $\alpha_2C$ <sup>14</sup>. Eles inibem a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e nos neurônios noradrenérgicos no sistema nervoso central<sup>15</sup>. Todos os três subtipos de receptores podem ser identificados nas terminações pós-sinápticas dos músculos lisos dos vasos e promovem vasoconstrição, sendo que os  $\alpha_2C$  estão localizados principalmente nas veias<sup>14</sup>. São encontrados em grande número de tecidos, como fígado, pâncreas, plaquetas, rins, tecido adiposo e olhos, promovendo diferentes funções fisiológicas<sup>15</sup>.

O receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico é um receptor transmembrana e funcionalmente ligado à proteína G sensível à toxina pertussis<sup>16</sup>. Sua ação pré-juncional ocorre principalmente por inibição dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio pré-sinápticos e modulação direta de componentes do aparato de liberação vesicular de noradrenalina na terminação nervosa. Uma vez estimulado, esse receptor bloqueia a ade-

nilciclase, diminuindo a formação de AMPc, que regula várias funções celulares<sup>17</sup>.

A dexmedetomidina liga-se também aos receptores imidazolinínicos. Estes receptores são classificados em I1, localizados no cérebro e I2, localizados no cérebro, rins e pâncreas. Eles promovem hipotensão arterial de origem central e apresentam atividade antiarrítmica. É provável que algumas alterações provocadas pelos fármacos  $\alpha_2$ -agonistas sejam mediadas por esses receptores<sup>17</sup>.

### FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A meia vida de distribuição da dexmedetomidina é de 9 minutos e a de eliminação, 2,25 horas. A depuração é 0,529 l.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup><sup>11,18</sup>. Cerca de 94% da dexmedetomidina ligam-se a albumina e a  $\alpha_1$ -glicoproteína. É metabolizada no fígado e eliminada, após metilação e glicoronidação, principalmente pelos rins<sup>19</sup>.

Cunnigham e col. observaram aumento importante na meia vida de eliminação (7,5 horas) e diminuição na depuração da dexmedetomidina em pacientes com insuficiência hepática<sup>20</sup>.

Em estudo realizado por Dutta e col.<sup>21</sup>, que avaliaram o débito cardíaco de voluntários que receberam doses progressivas de dexmedetomidina, foi observada redução na depuração da dexmedetomidina em até 20%, concomitante à diminuição do débito cardíaco. Redução só evidenciada quando se atingiram concentrações plasmáticas da droga bem acima das utilizadas clinicamente (cerca de 14 vezes).

Wolf e col.<sup>22</sup> avaliaram a farmacocinética da dexmedetomidina em 5 voluntários com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 24 horas menor que 30 ml.min<sup>-1</sup>) que receberam infusão venosa de 0,6  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>, em 10 minutos. Houve diminuição da meia vida de eliminação da droga e os pacientes permaneceram sedados por um período maior que o grupo controle. Os autores justificaram o aumento no tempo de sedação, embora tenha havido diminuição na meia vida de eliminação, pela menor ligação protéica do medicamento nestes pacientes.

Ala-Kokko e col.<sup>23</sup> compararam a transferência placentária da dexmedetomidina e da clonidina em modelo experimental de cotilédones placentários humanos perfundidos. Houve maior retenção placentária da dexmedetomidina, diminuindo a exposição da droga do lado fetal. Esta alteração pode ser explicada por ser a droga mais lipofílica que a clonidina ou, conforme a segunda possibilidade proposta pelo grupo, a dexmedetomidina ter maior afinidade pelos receptores imidazolinínicos, já que a placenta os possui em abundância.

Kallio e col.<sup>24</sup> publicaram o primeiro trabalho sobre os efeitos da dexmedetomidina em seres humanos. Neste estudo, 5 voluntários receberam doses crescentes de dexmedetomidina em quatro momentos. As doses foram 12,5  $\mu$ g, 25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g e 75  $\mu$ g, por via venosa, injetadas em um intervalo de 30 segundos. Observaram diminuição da pressão arterial, sistólica e diastólica, em até 18%. Houve discreto aumento da pressão arterial, com posterior diminuição, após a injeção da dose mais alta (75  $\mu$ g). Ocorreu diminuição da frequência

cardíaca nas três maiores doses, sendo a diminuição mais acentuada nas duas maiores doses. A noradrenalina plasmática diminuiu em até 92%. O nível sérico do hormônio do crescimento aumentou significativamente, em relação dose-dependente, enquanto o cortisol plasmático diminuiu, sem haver, contudo, relação entre o nível sérico e a dose de dexmedetomidina empregada.

Khan e col.<sup>18</sup> estudaram a farmacocinética e a farmacodinâmica de duas doses de dexmedetomidina, em comparação com placebo, em 9 voluntários anestesiados com isoflurano. As concentrações plasmáticas da droga foram  $0,3 \text{ ng.ml}^{-1}$  e  $0,6 \text{ ng.ml}^{-1}$ . A CAM do isoflurano para prevenir resposta motora foi de 0,72% no grupo que recebeu  $0,3 \text{ ng.ml}^{-1}$  de dexmedetomidina, 0,52% no de  $0,6 \text{ ng.ml}^{-1}$  e 1,05% no grupo placebo. Após 0,36 horas, 1,62 horas e 2,22 horas do término da infusão da droga e do agente inalatório, 50% dos indivíduos ainda apresentavam algum grau de sedação nos grupos placebo, baixa dose e alta dose de dexmedetomidina, respectivamente. O grupo placebo apresentou recuperação das funções cognitivas mais rápido, mas ao término de 3 horas da infusão, os grupos de baixa dose e placebo apresentaram comprometimento cognitivo semelhante. Após 4 horas, os três grupos se igualaram. As médias da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica foram menores nos grupos que receberam a droga, mesmo antes de iniciar a anestesia com o isoflurano. Houve 12 episódios de hipotensão arterial que necessitaram de intervenção medicamentosa, sendo que nenhum no grupo placebo. Não ocorreu diferença nos parâmetros respiratórios e a incidência de náuseas e vômitos foi semelhante entre os grupos.

Dyck e col.<sup>25</sup> estudaram as alterações hemodinâmicas e a farmacocinética da dexmedetomidina em dez voluntários, que receberam a dose de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , em infusão venosa e, após duas semanas, a mesma dose por via muscular. A droga apresentou perfil farmacológico muito semelhante ao fentanil, com grande distribuição tecidual e depuração hepática. Quando utilizada a via muscular, apresentou biodisponibilidade de 70% a 80% e o pico de concentração plasmática ocorreu em cerca de 15 minutos. A infusão venosa em 5 minutos promoveu alteração bifásica da pressão arterial, com aumento inicial, acompanhada de bradicardia, provavelmente reflexa, e posterior diminuição da pressão arterial. Estas alterações não foram observadas quando foi empregada a via muscular.

Ebert e col.<sup>26</sup> pesquisaram o comportamento hemodinâmico, o grau de sedação, a memória e a analgesia em dez indivíduos que receberam dexmedetomidina através de infusão alvo controlada para manter sete concentrações plasmáticas diferentes ( $0,5, 0,8, 1,25, 2,0, 3,2, 5,0$  e  $8 \text{ ng.ml}^{-1}$ ), de forma progressiva. O nível plasmático de noradrenalina diminuiu 66%, mesmo na concentração sanguínea mais baixa da droga. A adrenalina plasmática diminuiu 60%. Houve redução da pressão arterial em 13% nas duas primeiras etapas do experimento. Com o aumento da concentração plasmática da droga, ocorreu aumento da pressão arterial, em média 12%. Ao se atingir o nível plasmático da droga de cerca de  $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$ , houve aumento significativo da pressão venosa cen-

tral, pressão da artéria pulmonar ocluída, pressão média da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar e sistêmica. O grau de sedação aumentou concomitantemente à concentração sanguínea do fármaco, sendo que, ao se atingir a concentração mais alta, os pacientes permaneceram não responsíveis, mesmo com estímulos vigorosos. Ressalta-se o fato de que não ocorreu depressão respiratória durante o experimento. Quatro horas após o término da infusão, todos os pacientes apresentavam grau de sedação semelhante ao momento controle. A partir de concentrações plasmáticas acima de  $1,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ , houve comprometimento da memória recente. A pontuação da escala análoga visual para mensuração subjetiva da dor diminuiu em 14%, já no primeiro momento. O aumento da concentração plasmática da dexmedetomidina promoveu diminuição linear na resposta a dor, sendo que os indivíduos que receberam a dose mais alta não responderem ao estímulo doloroso.

Talke e col.<sup>27</sup> estudaram os efeitos da dexmedetomidina sobre o limiar de sudorese, vasoconstrição e tremores em 9 voluntários que receberam, através de infusão alvo controlada, concentrações sanguíneas da droga de  $0,3$  e  $0,6 \text{ ng.ml}^{-1}$ , em comparação com placebo. Os indivíduos foram aquecidos até evidenciar sudorese e, depois, resfriados para promover vasoconstrição e tremores. A dexmedetomidina não alterou o limiar de sudorese, mas modificou o de vasoconstrição e tremores de forma significativa, mostrando ser a droga capaz de produzir hipotermia nos pacientes expostos a temperaturas baixas dentro da sala de cirurgia, bem como eficaz em evitar os tremores pós-anestésicos.

Dutta e col.<sup>28</sup> avaliaram a interação farmacodinâmica entre o propofol e a dexmedetomidina em indivíduos sadios que receberam placebo ou dexmedetomidina, através de infusão alvo controlada, para manter a concentração sérica em  $0,7 \text{ ng.ml}^{-1}$ . Foi realizada, então, administração de propofol em concentrações plasmáticas progressivas até que os indivíduos estivessem sedados a ponto de não mais conseguir segurar uma seringa, que houvesse perda do reflexo ciliar e ausência de resposta motora a um estímulo elétrico. No grupo controle, a dose de propofol para perda de resposta motora ao estímulo elétrico, perda do reflexo ciliar e incapacidade de segurar a seringa foi de  $6,63, 1,98$  e  $1,14 \mu\text{g.ml}^{-1}$ , respectivamente. Nos indivíduos que receberam a dexmedetomidina, as doses de propofol foram de  $3,89 \mu\text{g.ml}^{-1}$  para perda da resposta motora ao estímulo elétrico,  $0,64 \mu\text{g.ml}^{-1}$  para perda do reflexo ciliar e  $0,28 \mu\text{g.ml}^{-1}$  para incapacidade de segurar a seringa.

Talke e col.<sup>29</sup> pesquisaram o efeito da dexmedetomidina, em concentração plasmática de  $0,68$  a  $1,24 \text{ ng.ml}^{-1}$ , sobre o bloqueio neuromuscular com rocurônio em voluntários anestesiados com propofol e alfentanil. Houve diminuição no valor de  $T_1$  (contração muscular do 1º estímulo) de 51% para 44%, aumento na concentração plasmática de rocurônio durante a infusão da dexmedetomidina, aumento da pressão arterial sistólica e diminuição do fluxo sanguíneo periférico. Os autores concluíram que a vasoconstrição induzida pela dexmedetomidina pode interferir com a farmacocinética do rocurônio. Embora estas alterações tenham sido estatisticamente

significativas, é improvável que tenham algum significado clínico.

## USO EM ANESTESIA

Adexmedetomidina é apresentada sob a forma de cloridrato, em solução límpida, incolor e isotônica, com pH de 4,5 a 7. A solução não contém conservantes, aditivos ou estabilizantes químicos. Pode ser empregada como medicação pré-anestésica ou associada à anestesia. Há relatos de seu uso por via venosa<sup>25,26</sup>, muscular<sup>25</sup> ou peridural<sup>30</sup>.

Quando a via venosa é utilizada, a dose inicial deve ser administrada, de preferência, em intervalo mínimo de 10 minutos<sup>21</sup>. A injeção rápida está associada com aumento inicial da pressão arterial, acompanhada, freqüentemente, por diminuição reflexa da freqüência cardíaca, decorrente da ativação periférica dos receptores  $\alpha_2$ -agonistas<sup>25</sup>.

### Medicação Pré-Anestésica

O primeiro relato do uso da dexmedetomidina em anestesia foi como medicação pré-anestésica em 20 mulheres que foram submetidas à curetagem uterina<sup>31</sup>. As pacientes foram divididas em quatro grupos e receberam 0,167, 0,33, 0,67 e 1  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina, por via venosa, 15 minutos antes da indução da anestesia. A anestesia foi realizada com tiopental sódico e  $\text{N}_2\text{O}$ . Houve diminuição dose-dependente da necessidade de tiopental sódico, tanto na indução quanto na manutenção da anestesia. A pressão arterial sistólica diminuiu em todos os grupos após a infusão da droga, porém não apresentou correlação com a dose. A pressão arterial diastólica também diminuiu sem relação com a dose e, no grupo que recebeu 1  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , permaneceu abaixo dos valores iniciais por período mais prolongado. Ocorreu diminuição da freqüência cardíaca 10 minutos após a administração das duas maiores doses de dexmedetomidina e discreto aumento na freqüência cardíaca das pacientes que receberam a menor dose. A concentração plasmática de noradrenalina diminuiu em um terço nos grupos que receberam 0,67 e 1  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e não se alterou no grupo de menor dose. Não houve alteração do nível plasmático da adrenalina em nenhum grupo. O cortisol plasmático não apresentou alteração após a infusão ou logo após o procedimento cirúrgico, porém aumentou 30 minutos após a cirurgia, em todos os grupos. A dexmedetomidina diminuiu, em relação direta com a dose, o tempo necessário para recuperação da consciência ao término da administração de óxido nítrico. Os principais efeitos colaterais foram boca seca e sonolência. Os autores concluíram que, provavelmente, a dose entre 0,33 e 0,67  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  seja a dose ideal quando a dexmedetomidina é utilizada como medicação pré-anestésica em cirurgias de pequeno porte.

Aho e col.<sup>32</sup> avaliaram três doses de dexmedetomidina (0,6, 1,2 e 2,4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ), por via muscular, comparando-as com dois grupos que receberam oxícodona (0,13  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) ou placebo. Cada grupo foi constituído por 20 mulheres que seriam submetidas à cirurgia laparoscópica ginecológica. A injeção foi realizada 45 a 60 minutos antes da indução da anestesia. A

anestesia foi realizada com tiopental sódico, isoflurano,  $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$  (70%/30%) e vecurônio. O pneumoperitônio foi mantido com pressão de 10 a 12 mmHg. O grau de sedação após 45 a 60 minutos da medicação pré-anestésica foi semelhante entre os grupos que receberam dexmedetomidina e oxícodona. As pacientes que receberam a maior dose de dexmedetomidina permaneceram mais calmas, porém quando avaliada a fadiga, através do preenchimento de um questionário antes e após a medicação pré-anestésica, as pacientes que receberam a dose de 2,4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  apresentaram pontuação maior. Houve diminuição da pressão arterial média (PAM) no grupo da dexmedetomidina, de forma dose-dependente, bem como controle significativo e dose-dependente da PAM após a intubação traqueal. Durante a laparoscopia, ocorreu aumento da PAM em todos os grupos, sendo este aumento menor nos pacientes que receberam a dose de 2,4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina. Este grupo também apresentou menor aumento da freqüência cardíaca após a intubação traqueal e na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Oito das vinte pacientes deste grupo necessitaram de atropina por apresentarem freqüência cardíaca menor que 40 bpm. A concentração do cortisol plasmático foi menor antes da indução, nos grupos de 2,4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina e da oxícodona. A dexmedetomidina promoveu diminuição de 70% do nível plasmático da noradrenalina e minimizou o aumento da adrenalina plasmática após a intubação traqueal. Não houve diferença entre os grupos na necessidade de analgésicos no período pós-operatório.

Levanen e col.<sup>33</sup> compararam a dexmedetomidina (2,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) e o midazolam (0,07  $\text{mg.kg}^{-1}$ ), por via muscular, como medicação pré-anestésica em pacientes anestesiados com cetamina, óxido nítrico e vecurônio, para cirurgias eletivas superficiais (hérnia inguinal, varicocele ou hidrocele). O grupo da dexmedetomidina apresentou diminuição da freqüência cardíaca antes da indução da anestesia. Após a intubação traqueal, a pressão arterial sistólica aumentou em 38 mmHg, enquanto no grupo do midazolam aumentou 47 mmHg. Não houve diferença na pressão arterial diastólica, mas a freqüência cardíaca apresentou aumento menor no grupo da dexmedetomidina após a laringoscopia e a intubação traqueal. Durante a cirurgia, no grupo da dexmedetomidina, a freqüência cardíaca, a pressão arterial sistólica e a diastólica mantiveram-se próximas aos valores basais, enquanto no grupo do midazolam houve aumento em torno de 15 mmHg e 10 bpm. Apenas 10% dos pacientes que receberam dexmedetomidina necessitaram de dose complementar de cetamina e 70% dos pacientes que receberam midazolam necessitaram de outras doses. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes que receberam dexmedetomidina e 5% dos que receberam midazolam necessitaram de atropina para tratar bradicardia (freqüência cardíaca menor que 45 bpm). Dois pacientes que receberam o agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico apresentaram hipotensão arterial, que foi revertida apenas com reposição hídrica. Seis horas após o procedimento, ainda havia diferença significativa nos parâmetros hemodinâmicos entre os dois grupos. Não houve diferença no tempo de despertar entre os dois grupos. O grupo da dexmedetomi-



dina apresentou melhor desempenho psicomotor antes da indução da anestesia, pois embora estivessem sedados, respondiam adequadamente ao serem estimulados, voltando a dormir quando deixados tranquilos. Este grupo permaneceu mais sedado na SRPA. Alterações do sistema nervoso central, decorrentes da ação da cetamina, foram mais frequentes no grupo do midazolam (55%) que no da dexmedetomidina (5%), sendo o sintoma mais comum sonhos desagradáveis. Amnésia anterógrada foi mais frequente com o midazolam. Não houve diferença entre os dois grupos no consumo de analgésicos na SRPA.

Aantaa e col.<sup>34</sup> avaliaram 49 mulheres que foram submetidas à histerectomia abdominal sob anestesia geral, distribuindo-as em três grupos para receber placebo ou infusão de dexmedetomidina, suficiente para manter concentrações plasmáticas em 0,3 ng.ml<sup>-1</sup> ou 0,6 ng.ml<sup>-1</sup>. A infusão foi iniciada 15 minutos antes da indução e interrompida após a incisão da pele. A anestesia foi realizada com tiopental sódico e alfentanil. Após a intubação traqueal, foi administrado isoflurano com concentração de 1 CAM para o grupo controle, 0,6 CAM no grupo com 0,3 ng.ml<sup>-1</sup> e 0,3 CAM no grupo com 0,6 ng.ml<sup>-1</sup> e, após 15 minutos, foi avaliada a resposta motora do paciente à incisão da pele. Caso houvesse ou não reação das pacientes, a CAM do isoflurano era ajustada em 0,1%, para mais ou para menos, na próxima paciente. A CAM do isoflurano foi 47% e 35% menor nos grupos de 0,6 ng.ml<sup>-1</sup> e 0,3 ng.ml<sup>-1</sup> de dexmedetomidina, respectivamente. Ocorreu diminuição da necessidade de tiopental em 17% e 30% nos grupos de baixa e alta dose de dexmedetomidina, quando comparados com o controle.

Lawrence e De Lange<sup>35</sup>, em comparação com placebo, avaliaram os efeitos da dexmedetomidina, na dose venosa única de 2 µg.kg<sup>-1</sup>, como medicação pré-anestésica, em pacientes submetidos a pequenas cirurgias ortopédicas e gerais. Os pacientes foram anestesiados com tiopental, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, fentanil e isoflurano, conforme a necessidade. Apenas 24% dos pacientes que receberam dexmedetomidina necessitaram de complementação com o agente inalatório, enquanto que no grupo controle foram 72%. A concentração média necessária do isoflurano foi expressivamente diminuída com a dexmedetomidina. A laringoscopia e a intubação traqueal não alteraram a pressão arterial sistólica no grupo tratado, que aumentou em 31 mmHg no grupo controle. A pressão arterial diastólica aumentou em 1 mmHg e 26 mmHg e a frequência cardíaca em 13 bpm e 29 bpm nos grupos da dexmedetomidina e controle, respectivamente. Com a dexmedetomidina, houve diminuição de 70% da noradrenalina e adrenalina plasmáticas. Os pacientes estudados necessitaram de menos analgésicos e antieméticos que os do grupo controle. Na SRPA, ocorreu bradicardia (frequência cardíaca menor que 45 bpm) em 56% dos pacientes que receberam dexmedetomidina contra nenhum do grupo controle. Um paciente que recebeu dexmedetomidina desenvolveu frequência cardíaca menor que 33 bpm e hipotensão arterial sistólica (71 mmHg) 2 horas após sua chegada na SRPA.

Fragen e Fitzgerald<sup>36</sup> estudaram o efeito de duas doses de dexmedetomidina sobre a CAM do sevoflurano em adultos,

durante a incisão da pele. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo um grupo controle (placebo) e os outros dois receberam infusão de dexmedetomidina para manter a concentração plasmática em 0,3 ng.ml<sup>-1</sup> e 0,6 ng.ml<sup>-1</sup>. A CAM do sevoflurano foi mantida no grupo controle em 2% e em 1,5% e 1% nos grupos de maior e menor dose de dexmedetomidina, respectivamente. Após a manutenção por 15 minutos dessas concentrações, foi feita a incisão na pele do paciente e, conforme houvesse reação ou não do paciente, haveria aumento ou diminuição na concentração expirada do agente inalatório em 0,25% no próximo sujeito. Houve diminuição de 17% na CAM do sevoflurano no grupo com concentração plasmática da dexmedetomidina de 0,6 ng.ml<sup>-1</sup>. Não houve diferença significativa na CAM do sevoflurano no grupo controle e no grupo com a dose menor de dexmedetomidina.

Em pacientes submetidos à cirurgia plástica sob anestesia geral, as alterações hemodinâmicas e o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) per-operatório foram estudados conforme o uso, como medicação pré-anestésica, de clonidina (4 µg.kg<sup>-1</sup>), dexmedetomidina (2,5 µg.kg<sup>-1</sup>) ou placebo, por via muscular<sup>37</sup>. Observou-se diminuição no VO<sub>2</sub> em 8% no momento da indução anestésica, nos dois grupos que receberam os α<sub>2</sub>-agonistas, e 17% após a cirurgia. Durante o procedimento cirúrgico, não houve diferença significativa entre os três grupos, provavelmente pelo fato da VO<sub>2</sub> ter sido influenciada pela técnica anestesia. Tanto a clonidina quanto a dexmedetomidina promoveram diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca de magnitude semelhante, porém, uma paciente que recebeu dexmedetomidina apresentou parada sinusal durante a laringoscopia.

A eletroconvulsoterapia (ECT) é um, tipo de tratamento utilizado para distúrbios depressivos graves e está frequentemente associada com respostas hemodinâmicas agudas (hipertensão arterial e taquicardia)<sup>38</sup>. Fu e White<sup>39</sup> avaliaram o benefício da utilização da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica nestes procedimentos. Foram estudados 24 tratamentos com ECT em seis pacientes idosos, divididos em 3 grupos, sendo um grupo controle (placebo) e os outros dois com doses de 0,5 e 1 µg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina por infusão venosa, 10 a 30 minutos antes da realização dos procedimentos. A anestesia consistiu em 0,1 a 0,2 mg de glicopirrolato, 10 mg de labetalol, 1 mg.kg<sup>-1</sup> de metohexalol e 1,3 a 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> de succinilcolina. Os autores não encontraram diferença nas variáveis hemodinâmicas entre os grupos tratados e o controle, antes ou após a ECT. Houve discreto aumento no tempo de atividade convulsiva, motora e eletroencefalográfica, nos pacientes tratados com dexmedetomidina. Estes pacientes também apresentaram maior nível de sedação e permaneceram por tempo mais prolongado na SRPA.

Peden e col.<sup>40</sup> avaliaram o efeito da dexmedetomidina sobre a concentração plasmática necessária de propofol para suprimir a consciência e a resposta motora durante anestesia com propofol e alfentanil, em pacientes submetidos a cirurgias gerais superficiais. Nesse estudo houve necessidade de redução das doses de dexmedetomidina por duas vezes, por razão do surgimento de efeitos adversos (bradicardia sinu-

sal e parada sinusal). Os pacientes receberam dose inicial de  $0,45 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , em 15 minutos seguidos de infusão de  $0,18 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , até que se realizasse a incisão da pele. Esses pesquisadores encontraram diminuição de 40% na dose total de propofol necessária para produzir perda da consciência, em comparação com os resultados de outros autores que, em modelo semelhante, avaliaram a perda da consciência de indivíduos com o uso de doses progressivas de propofol.

Na tabela I estão resumidos os dados dos artigos sobre o uso da dexmedetomidina como medicação pré-anestésica.

#### Uso Durante Anestesia

Aho e col.<sup>41</sup> relataram o uso de dexmedetomidina para manutenção da anestesia em pacientes submetidas à histerectomia abdominal. Inicialmente, em análise aberta, foram utilizados quatro regimes de infusão de dexmedetomidina, com início da administração 10 minutos antes da indução da anestesia e doses variando entre  $120 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (dose inicial) +  $6 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (dose de manutenção) e  $270 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  +  $13,5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . A anestesia foi realizada com fentanil, tiopental,  $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$  (70%/30%) e isoflurano, conforme a necessidade, para manter a PAM entre -30% a +15% e a frequência cardíaca entre -40% a +20% dos valores basais. Houve aumento dose-dependente da PAM, após a

dose inicial. Os pacientes que receberam as maiores doses apresentaram aumento da PAM acima de 30% dos valores iniciais. Houve redução dose-dependente da frequência cardíaca, sendo que a menor frequência cardíaca ocorreu cerca de 8 minutos após o início da infusão. Houve redução no consumo do agente inalatório em todas as pacientes. A segunda etapa do estudo envolveu comparação da dose de dexmedetomidina de  $170 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (dose inicial) +  $8,5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (dose de manutenção) com placebo, seguindo-se o mesmo esquema de anestesia realizado na primeira etapa. Não houve necessidade de complementação com isoflurano no grupo da dexmedetomidina em 50% dos pacientes. Houve diminuição de mais de 90% na CAM do isoflurano no grupo tratado e nenhum paciente relatou lembranças durante a anestesia. Não houve alteração significativa na PAM após a intubação traqueal, durante a cirurgia ou uma hora após o término do procedimento. A frequência cardíaca diminuiu significativamente após a infusão inicial, após a laringoscopia e uma hora após a cirurgia no grupo tratado, sendo que 40% das pacientes apresentaram frequência cardíaca menor que 40 bpm, necessitando de tratamento com atropina. Não houve diferença no tempo de despertar entre os grupos.

Talke e col.<sup>42</sup>, em comparação com placebo, estudaram três doses de dexmedetomidina, em concentração plasmática de  $0,15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $0,30 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  e  $0,45 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , iniciadas uma

Tabela I - Uso da Dexmedetomidina como Medicação Pré-Anestésica. Dose, Via de Administração, Procedimento Cirúrgico e Principais Efeitos

Autor e ano de publicação	Dose de dexmedetomidina	Via de administração e procedimento cirúrgico	Principais efeitos
Aantaa e col., 1990 <sup>31</sup>	0,167; 0,33; 0,67 e $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	IV, curetagem uterina	↓ dose-dependente da necessidade de tiopental; ↓ da PA e FC
Aho e col., 1992 <sup>32</sup>	0,6; 1,2 e $2,4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	IM, cirurgias laparoscópica ginecológica	↓ do aumento da PA e FC após IOT; ↓ de 70% da noradrenalina plasmática
Levanen e col., 1995 <sup>33</sup>	$2,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	IM, cirurgias eletivas superficiais	Estabilidade hemodinâmica após IOT; bradicardia (55% dos pacientes); ↓ incidência de alterações do SNC
Aantaa e col., 1997 <sup>34</sup>	CPA de 0,3 e $0,6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	IV, histerectomia abdominal	↓ da CAM do isoflurano em até 47%; ↓ da necessidade de tiopental em até 30%
Lawrence e col., 1997 <sup>35</sup>	$2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	IV, cirurgias ortopédicas e gerais	Estabilidade hemodinâmica após IOT; ↓ necessidade de isoflurano; ↓ em 70% da noradrenalina e adrenalina plasmáticas; ↓ necessidade de analgésicos e antieméticos; bradicardia freqüente
Fragen e col., 1999 <sup>36</sup>	CPA de 0,3 e $0,6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	IV, cirurgia geral	↓ em 17% da CAM do sevoflurano
Taittonen e col., 1997 <sup>37</sup>	$2,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	IM, cirurgias plásticas	↓ 8% $\text{VO}_2$ antes da cirurgia; ↓ 17% $\text{VO}_2$ no pós-operatório; um caso de parada sinusal
Fu e col., 1999 <sup>39</sup>	0,5 e $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	IV, eletroconvulsoterapia	Sem proteção da resposta hemodinâmica; ↑ tempo da atividade convulsiva
Peden e col., 2001 <sup>40</sup>	$0,45 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + $0,18 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	IV, cirurgias gerais superficiais	↓ 40% na dose total de propofol; bradicardia e parada sinusal

CPA = concentração plasmática alvo, ↑ = aumento, ↓ = redução, PA = pressão arterial, FC = frequência cardíaca, CAM = concentração alveolar mínima, IM = intramuscular, IV = intravenoso,  $\text{VO}_2$  = consumo de oxigênio, IOT = intubação orotraqueal

hora antes da indução da anestesia e mantidas até 48 horas no período pós-operatório, de pacientes submetidos a grandes cirurgias vasculares. A anestesia foi realizada com alfentanil, tiopental, vecurônio, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (70%/30%) e isoflurano, conforme a necessidade para manter os parâmetros hemodinâmicos dentro de limites previamente determinados. Houve diminuição na frequência cardíaca (menor dose, 11%; dose intermediária, 5%; e maior dose, 20%) e da pressão arterial sistólica (menor dose, 3%; dose intermediária, 12%; e maior dose, 20%) nos pacientes que receberam dexmedetomidina, sendo que estes pacientes necessitaram uso de drogas vasoativas com mais frequência no per-operatório para manter estabilidade hemodinâmica. Quarenta e quatro por cento dos pacientes tratados necessitaram de anticolinérgico para tratar a bradicardia durante a cirurgia, contra nenhum do grupo controle. No período pós-operatório, os grupos tratados apresentaram menor incidência de taquicardia, tendo sido necessário o uso de esmolol no grupo controle e no de menor dose de dexmedetomidina.

Jalonen e col.<sup>43</sup> estudaram o uso de dexmedetomidina, em comparação com placebo, em pacientes selecionados para cirurgia de revascularização do miocárdio. A dose inicial de dexmedetomidina foi de 50 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> por 30 minutos, antes da indução da anestesia, e 7 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, até o final da cirurgia. Os pacientes receberam escopolamina e morfina como medicação pré-anestésica e a anestesia foi realizada com fentanil e enflurano. Trinta e oito por cento dos pacientes tratados e 82% dos pacientes do grupo controle apresentaram rigidez muscular após a infusão de fentanil. Durante a indução da anestesia, a pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca permaneceram maior no grupo controle e após a intubação traqueal aumentaram expressivamente apenas no grupo controle. Após a incisão da pele, a pressão arterial sistólica, diastólica e a frequência cardíaca permaneceram mais elevadas no grupo controle. Durante os primeiros 60 minutos da circulação extracorpórea (CEC) a PAM foi menor no grupo tratado. Após a CEC, a pressão arterial sistólica permaneceu menor no grupo da dexmedetomidina, não havendo diferença entre os grupos na frequência cardíaca. A dose total de fentanil e a concentração expirada de enflurano foram maiores no grupo controle. Os pacientes tratados necessitaram de maior volume de líquidos para tratamento de hipotensão arterial durante a cirurgia e, também, mais vasopressores durante a CEC. Os pacientes do grupo placebo necessitaram de esmolol para tratamento de taquicardia durante a cirurgia e metoprolol no período pós-operatório. Não houve diferença significativa na incidência de isquemia do miocárdio entre os grupos. Tremores pós-operatórios ocorreram em 32,5% dos pacientes que receberam a dexmedetomidina e em 57,5% dos pacientes do grupo controle. Houve maior diurese no grupo tratado.

Badner e col.<sup>44</sup> avaliaram 249 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho, dividindo-os em dois grupos: placebo e dexmedetomidina, na concentração plasmática de 0,6 ng.ml<sup>-1</sup>, iniciada 15 minutos antes da indução da anestesia e mantida até 2 horas após a cirurgia. Foi realizada anestesia geral com infusão contínua de fentanil. Os pacientes que re-

ceberam dexmedetomidina relataram estar mais satisfeitos com o alívio da dor na primeira hora e meia em que permaneceram na SRPA. A incidência de tremores, náuseas e vômitos foi menor no grupo tratado. Não houve diferença no tempo de extubação ou de despertar entre os grupos, porém os pacientes que receberam dexmedetomidina permaneceram mais confortáveis na SRPA, segundo a avaliação da equipe de enfermagem.

Talke e col.<sup>45</sup> avaliaram a possibilidade da dexmedetomidina atenuar a resposta hemodinâmica, durante a emergência da anestesia, em pacientes submetidos à cirurgia vascular. Os autores compararam 19 pacientes que receberam placebo com 22 pacientes que receberam dexmedetomidina, no seguinte esquema de infusão, com início 20 minutos antes da indução da anestesia: 1,2 µg.min<sup>-1</sup> nos primeiros 20 minutos; 0,8 µg.min<sup>-1</sup>, do 20º ao 60º minuto; 0,35 µg.min<sup>-1</sup>, do 60º ao 300º minuto e 0,15 µg.min<sup>-1</sup> do 300º minuto até 48 horas após a cirurgia. A anestesia foi realizada com fentanil, tiopental, vecurônio, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (50%) e isoflurano. Durante a emergência da anestesia, a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica elevaram-se a valores acima dos basais no grupo controle, porém não apresentaram alterações no grupo tratado. Após a extubação traqueal e 60 minutos depois de estar na SRPA, a concentração plasmática de noradrenalina era 2 a 3 vezes menor no grupo que recebeu dexmedetomidina. O nível plasmático de adrenalina permaneceu menor apenas após a extubação. Dois pacientes apresentaram efeitos adversos, que foram relacionados com a dexmedetomidina: hipotensão arterial no período pós-operatório e parada sinusal (10 segundos), durante a laringoscopia.

Bekker e col.<sup>46</sup> relataram o uso de dexmedetomidina, na dose de 1 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, durante 30 minutos, seguida da dose de 0,4 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, associada com N<sub>2</sub>O e sevoflurano, para realização de craniotomia e mapeamento da área cortical da fala, em um paciente de 38 anos. O mapeamento da área cortical foi realizado após interrupção da administração do sevoflurano, mantendo-se o paciente sedado apenas com a infusão de dexmedetomidina, na dose de 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. O procedimento foi realizado com sucesso, tendo o paciente permanecido calmo e sonolento, sendo facilmente acordado e cooperativo quando solicitado. Após o mapeamento, a ressecção do tumor cerebral foi realizada, novamente sob anestesia com sevoflurano, sem complicações. O paciente lembrou-se do período em que estava apenas sedado com dexmedetomidina, porém não foi capaz de se lembrar de nenhum detalhe.

O uso da dexmedetomidina por via peridural foi descrito por Fukushima e col.<sup>27</sup>, que estudaram 15 pacientes submetidas a histerectomia abdominal sob anestesia geral, com o objetivo de avaliar a analgesia pós-operatória. Foram analisados 4 grupos, com administração peridural de: solução fisiológica; lidocaína a 1,5%; 2 µg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina e lidocaína a 1,5% com 2 µg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina. A dexmedetomidina diminuiu a frequência cardíaca em 25% e a pressão arterial em 20%, que coincidiu com a diminuição em 35% da noradrenalina e da adrenalina plasmáticas. A duração da analgesia nas pacientes que receberam dexmedetomidina

se estendeu por mais de 7 horas, comparada com apenas 3 horas no grupo que recebeu apenas lidocaína. Na tabela II estão resumidos os dados dos artigos sobre o uso da dexmedetomidina durante a anestesia.

#### ANTAGONISMO DA DEXMEDETOMIDINA

Assim como os fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, os antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos têm sido utilizados na prática veterinária há bastante tempo. Em animais, os mais utilizados são a ioimbina, tolazolina, idazoxan e atipamezol<sup>47</sup>. Eles apresentam, entre si, diferença na especificidade e seletividade com os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos e variam quanto à capacidade de ligar-se aos receptores imidazolinícos. O atipamezol é um potente e seletivo antagonista dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, desprovido de atividade importante sobre os receptores imidazolinícos. Apresenta relação de seletividade entre os receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 8.500:1<sup>48</sup>. Karhuvaara e col.<sup>49</sup> avaliaram os efeitos de três diferentes doses de atipamezol (6,7  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , 27  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e 67  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) em voluntários que receberam dexmedetomidina na dose de 0,67  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ . A dexmedetomidina promoveu, em todos os pacientes, sedação, diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica e redução de 80% da noradrenalina plasmática. Apenas as doses de 27  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e 67  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de atipamezol foram efetivas em reverter completamente a sedação e as alte-

rações hemodinâmicas decorrentes da administração da dexmedetomidina.

Scheinin e col.<sup>50</sup> estudaram a dose de atipamezol necessária para reverter a sedação obtida com a administração de 2,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina, por via muscular, em voluntários saudáveis. A infusão do antagonista  $\alpha_2$ -adrenérgico foi iniciada uma hora após a dexmedetomidina. A menor e a maior dose de atipamezol necessárias para reverter os efeitos determinados pela dexmedetomidina foram 50 e 163  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ . Em uma segunda fase, os autores avaliaram três doses de atipamezol (15  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , 50  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e 150  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ), comparadas com placebo, administradas 1 hora após terem sido injetados 2,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de dexmedetomidina por via muscular, em 8 voluntários saudáveis. A sedação foi revertida completamente com as duas maiores doses, contudo com a dose de 15  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  não houve diferença com relação ao placebo. A redução da pressão arterial, observada após o uso da dexmedetomidina, foi revertida pelo atipamezol de forma dose-dependente. A dose de 150  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  aumentou os níveis de noradrenalina plasmática acima dos valores basais. Os autores concluíram que, provavelmente, a dose mais adequada de atipamezol para reverter os efeitos da dexmedetomidina deve manter uma relação com a dose desta entre 20:1 e 60:1. Aho e col.<sup>51</sup> estudaram os efeitos do atipamezol (50  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) após a administração de dexmedetomidina (2  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) ou midazolam (0,15  $\text{mg.kg}^{-1}$ ), em pacientes submetidas à cureta-

Tabela II - Uso da Dexmedetomidina Durante a Anestesia. Dose, Via de Administração, Procedimento Cirúrgico e Principais Efeitos

Autor e ano de publicação	Dose de dexmedetomidina	Via de administração e procedimento cirúrgico	Principais efeitos
Aho e col., 1992 <sup>41</sup>	170 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (dose inicial) + 8,5 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (manutenção)	IV, histerectomia abdominal	↓ CAM do isoflurano em 90%
Talke e col., 1995 <sup>42</sup>	CPA de 0,15; 0,3 e 0,45 $\text{ng.ml}^{-1}$	IV, grandes cirurgias vasculares	↓ da PA e da FC em 20%; ↑ necessidade de drogas vasoativas; bradicardia freqüente; ↓ da incidência de taquicardia
Jalonen e col., 1995 <sup>43</sup>	50 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (dose inicial) + 7 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (manutenção) <sup>1</sup>	IV, revascularização do miocárdio	Menor incidência de rigidez pós fentanil; ↑ necessidade de drogas vasoativas, ↓ incidência de tremores pós-operatórios;
Badner e col., 1999 <sup>44</sup>	CPA de 0,6 $\text{ng.ml}^{-1}$	IV, artroplastia de joelho	↓ da incidência de tremores e vômitos pós-operatórios; ↑ conforto pós-operatório
Talke e col., 2000 <sup>45</sup>	1,2 $\mu\text{g.min}^{-1}$ e redução progressiva até 0,15 $\mu\text{g.min}^{-1}$ até 48 horas após cirurgia	IV, cirurgias vasculares	Estabilidade hemodinâmica durante o despertar da anestesia; ↓ em 2 a 3 vezes da noradrenalina plasmática após extubação; 1 caso de hipotensão no pós-operatório e 1 caso de parada sinusal durante a laringoscopia
Bekker e col., 2001 <sup>46</sup>	1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (dose inicial) + 0,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	IV, craniotomia e mapeamento da área cortical	Mapeamento da área cortical realizado com o paciente sedado apenas com dexmedetomidina
Fukushima e col., 1997 <sup>30</sup>	2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	Peridural, histerectomia abdominal	Analgesia pós-operatória prolongada

CPA = concentração plasmática alvo, ↑ = aumento, ↓ = redução, PA = pressão arterial, FC = freqüência cardíaca, CAM = concentração alveolar mínima, IV = venoso



gem uterina. O atipamezol reverteu completamente a sedação obtida com a dexmedetomidina, mas não apresentou efeito sobre o midazolam.

### CONCLUSÃO

A dexmedetomidina é um potente fármaco agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, que pode ser empregado como coadjuvante em Anestesiologia. Possui importante ação analgésica, sedativa, ansiolítica e simpatolítica. Seu uso como medicação pré-anestésica, durante a anestesia, ou no período pós-operatório, promove boa estabilidade hemodinâmica. Há redução do consumo de anestésicos durante a anestesia. Os pacientes sedados com a dexmedetomidina podem ser despertados, quando solicitados, e tornarem-se cooperativos. Mesmo doses elevadas do fármaco não provocam depressão respiratória. Bradicardia é um efeito adverso observado com frequência, sendo este problema amenizado pela administração lenta da droga. Assim, esse novo fármaco  $\alpha_2$ -agonista, a dexmedetomidina, torna-se importante recurso adicional para a prática clínica da Anestesiologia, com possibilidade de uso em diversos tipos de pacientes e procedimentos cirúrgicos.

and clinical studies have shown major benefits of their use during anesthesia and more knowledge has been acquired about their fundamental action mechanisms than about several popular anesthetic agents<sup>8</sup>, but these drugs are still seldom used by anesthesiologists, maybe due to lack of familiarity with the drug, difficult access to the medication or even fear of side-effects<sup>4</sup>.

With the development of agents with more  $\alpha_2$ -adrenergic receptors specificity, such as dexmedetomidine, with a deeper action over sleep, good hemodynamic control in stress situations and which, alone, produce anesthesia<sup>9</sup>, there is a renewed interest in the use of such drugs in Anesthesiology<sup>9,10</sup>. After several experimental and clinical trials, the use of dexmedetomidine in humans was approved in the USA in 1999<sup>11</sup> and has been used since then to promote analgesia and sedation in intensive care unit patients. However, the possibility of obtaining more hemodynamic stability in response to tracheal intubation and surgical stress, of decreasing anesthetics, sedatives and analgesics consumption<sup>10</sup>, as well as the availability of a specific antagonist, atipamezole<sup>12</sup>, make this drug very promising as an anesthetic coadjuvant.

This paper is a review of the literature on the use of dexmedetomidine in Anesthesiology.

## *Dexmedetomidine in Anesthesiology*

Nivaldo Ribeiro Villela, M.D., Paulo do Nascimento Júnior, TSA, M.D.

### INTRODUCTION

Dexmedetomidine, the dextrogyrous medetomidine enantiomer, is a super-selective  $\alpha_2$ -adrenergic with a 1600:1 selectivity ( $\alpha_2:\alpha_1$ ). It has important sedative and analgesic effects, decreasing halothane minimum alveolar concentration (MAC) in up to 95%, according to experimental studies<sup>1</sup>. Even in high doses, sedative effects are not followed by respiratory depression and allow patients to be easily awakened and cooperative, what makes dexmedetomidine very useful for postoperative and intensive care sedation and analgesia<sup>2</sup>. Alpha<sub>2</sub>-agonists were synthesized in the early 60s and were initially used as nasal decongestives and then as anti-hypertensive agents<sup>3</sup>. With the introduction of angiotensin converting enzyme inhibitors and of more selective  $\beta$ -adrenergic antagonists they became less popular and were classified as third class drugs for treating arterial hypertension<sup>4</sup>. Subsequent studies have shown that this pharmacological group also presented analgesic, sedative, anxiolytic and sympatholytic activity, thus raising the interest in their use in Anesthesiology<sup>5</sup> to decrease anesthetic and opioid consumption, as well as for perioperative myocardial ischemia prevention and treatment<sup>6,7</sup>. Several experimental

### ACTION MECHANISM

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptors are classified in  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  and  $\alpha_2C$ , according to their pharmacological action, and in  $\alpha_2C10$ ,  $\alpha_2C2$  and  $\alpha_2C4$ , according to the chromosomal location of codifying genes and correspond, respectively, to  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  and  $\alpha_2C$ <sup>13</sup>.

Pre-junctional  $\alpha_2$  receptors are mainly  $\alpha_2A$  although being also present in  $\alpha_2C$ <sup>14</sup>. They inhibit norepinephrine release in sympathetic terminations and central nervous system noradrenergic neurons<sup>15</sup>. All three receptor subtypes may be identified in smooth muscle post-synaptic terminations of vessels and promote vasoconstriction, being  $\alpha_2C$  located primarily in the veins<sup>14</sup>. They are found in a great number of tissues, such as liver, pancreas, platelets, kidneys, fatty tissue and eyes and promote different physiologic functions<sup>15</sup>.

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptors are transmembrane receptors functionally bound to G protein sensitive to the pertussis toxin<sup>16</sup>. Their pre-junctional activity is primarily triggered by the inhibition of calcium channels, activation of pre-synaptic potassium channels and direct modulation of components of norepinephrine vesical release apparatus in nervous terminations. Once stimulated, these receptors block adenylyl-ciclase, decreasing the formation of cAMP, which regulates several cell functions<sup>17</sup>.

Dexmedetomidine is also bound to imidazoline receptors. These are classified in I1, located in the brain, and I2, located in brain, kidneys and pancreas. They promote central hypotension and present anti-arrhythmic activity. It is possi-

ble that some  $\alpha_2$ -agonist-induced changes are mediated by such receptors<sup>17</sup>.

#### PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

Dexmedetomidine distribution half-life is 9 minutes and elimination half-life is 2.25 hours. Clearance is  $0.529 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ <sup>11,18</sup>. Approximately 94% of dexmedetomidine are bound to albumin and  $\alpha_1$ -glycoprotein. It is metabolized in the liver and excreted primarily by the kidneys, after methylation and glyconidation<sup>19</sup>.

Cunningham et al. have observed a major elimination half-life increase (7.5 hours) and decrease in dexmedetomidine clearance in renal failure patients<sup>20</sup>.

Dutta et al.<sup>21</sup>, in a study evaluating cardiac output of volunteers receiving progressive dexmedetomidine doses, have observed a decrease in dexmedetomidine clearance of up to 20%, together with cardiac output decrease, which was only observed when drug plasma concentrations were well above clinical doses (approximately 14-fold).

Wolf et al.<sup>22</sup> have evaluated dexmedetomidine's pharmacokinetics in 5 severe renal failure volunteers (24-hour creatinine clearance less than  $30 \text{ ml.min}^{-1}$ ) who received  $0.6 \mu\text{g.kg}^{-1}$  intravenous infusion in 10 minutes. There has been a decrease in elimination half-life and patients remained sedated for a longer period as compared to the control group. Authors have justified this increased sedation in spite of decreased elimination half-life by the lower protein binding of the drug in such patients.

Ala-Kokko et al.<sup>23</sup> have compared placental dexmedetomidine and clonidine transfer in an experimental model of perfused human placental cotyledons. There has been a higher placental dexmedetomidine retention decreasing drug exposure at the fetal side. This change may be explained because the drug is more lipophilic than clonidine or, according to the second possibility proposed by the group, dexmedetomidine has greater affinity to imidazoline receptors since placenta has large numbers of them.

Kallio et al.<sup>24</sup> have published the first study about dexmedetomidine effects on human beings. In this study, 5 volunteers have received increasing intravenous dexmedetomidine doses in four moments. Doses were  $12.5 \mu\text{g}$ ,  $25 \mu\text{g}$ ,  $50 \mu\text{g}$  and  $75 \mu\text{g}$ , injected at 30-second intervals. They have observed systolic and diastolic blood pressure decrease in up to 18%. There was a mild blood pressure increase followed by a decrease after the highest dose injection ( $75 \mu\text{g}$ ). There has been heart rate decrease with the three highest doses being it more marked with the two highest doses. Plasma norepinephrine decreased in up to 92%. Growth hormone plasma levels have significantly increased in a dose-dependent manner, while plasma cortisol has decreased however without correlation between serum levels and dexmedetomidine dose.

Khan et al.<sup>18</sup> have studied pharmacokinetics and pharmacodynamics of two dexmedetomidine doses as compared to placebo in 9 volunteers anesthetized with isoflurane. Drug plasma concentrations were  $0.3 \text{ ng.ml}^{-1}$  and

$0.6 \text{ ng.ml}^{-1}$ . Isoflurane MAC to prevent motor response was 0.72% in the group receiving  $0.3 \text{ ng.ml}^{-1}$ , 0.52% in the group receiving  $0.6 \text{ ng.ml}^{-1}$  and 1.05% in the placebo group. At 0.36 hours, 1.62 hours and 2.22 hours after drug and inhalational agent infusion completion, 50% of individuals still presented some degree of sedation in the placebo, low and high dexmedetomidine dose groups, respectively. The placebo group had a faster cognitive function recovery, but 3 hours after infusion, placebo and low dose groups had similar cognitive involvement. After 4 hours all groups were similar. Heart rate, systolic and diastolic blood pressure means were lower in the groups receiving the drug even before anesthesia induction with isoflurane. There were 12 arterial hypotension episodes needing drug intervention, but none of them in the placebo group. There were no differences in respiratory parameters and the incidence of nausea and vomiting was similar for all groups.

Dyck et al.<sup>25</sup> have studied dexmedetomidine hemodynamic and pharmacokinetic changes in 10 volunteers receiving intravenous  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  and, after two weeks, the same dose by the muscular route. Drug was pharmacologically very similar to fentanyl, with major tissue distribution and liver clearance. The intramuscular route presented 70% to 80% bioavailability and plasma peak concentration was reached in approximately 15 minutes. Intravenous infusion in 5 minutes has promoted a two-phase blood pressure change with initial increase followed by possibly reflex bradycardia and posterior blood pressure decrease. This changes were not observed when the muscular route was used.

Ebert et al.<sup>26</sup> have evaluated hemodynamic behavior, degree of sedation, memory and analgesia in 10 individuals receiving target controlled dexmedetomidine infusion to maintain seven different and progressive plasma concentrations ( $0.5$ ,  $0.8$ ,  $1.25$ ,  $2.0$ ,  $3.2$ ,  $5.0$  and  $8 \text{ ng.ml}^{-1}$ ). Norepinephrine plasma concentration has decreased 66% even in the lowest blood drug concentration. Plasma epinephrine has decreased 60%. There has been a 13% decrease in blood pressure during the first two stages of the experiment. Blood pressure had a mean increase of 12% with the increase in drug plasma concentration. At approximately  $1.9 \text{ ng.ml}^{-1}$  drug plasma concentration there has been a significant increase in central venous pressure, occluded pulmonary artery pressure, mean pulmonary artery pressure and pulmonary and systemic vascular resistance. Sedation degree has increased together with drug blood concentration and at the highest concentration patients were not responsive even after vigorous stimulations. There has been no respiratory depression during the experiment. Four hours after infusion completion all patients had a sedation degree similar to the control moment. As from plasma concentrations above  $1.25 \text{ ng.ml}^{-1}$  there has been recent memory impairment. Visual analog scale for subjective pain measurement decreased 14% already in the first moment. Dexmedetomidine plasma concentration increase has promoted a linear decrease in pain response and individuals receiving the highest dose have not responded to painful stimulations.

Talke et al.<sup>27</sup> have studied dexmedetomidine effects on sweating, vasoconstriction and shivering thresholds in 9 volunteers receiving target-controlled infusions of 0.3 and 0.6 ng.ml<sup>-1</sup> as compared to placebo. Individuals were warmed to evidence sweating and then cooled to promote vasoconstriction and shivering. Dexmedetomidine has not changed sweating thresholds but significantly changed vasoconstriction and shivering thresholds, showing that the drug is able to induce hypothermia in patients exposed to low temperatures in the operating room, in addition to be effective in preventing postanesthetic shivering.

Dutta et al.<sup>28</sup> have evaluated pharmacodynamic interactions between propofol and dexmedetomidine in healthy individuals receiving target-controlled placebo or dexmedetomidine to maintain serum concentrations of 0.7 ng.ml<sup>-1</sup>. Then, propofol was administered in progressive plasma concentrations until individuals were sedated to the point of no longer being able to hold a syringe and presenting lack of ciliary reflex and of motor response to an electric stimulation. In the control group, propofol doses for loss of motor response to electric stimulation, loss of ciliary reflex and impossibility to hold a syringe were 6.63, 1.98 and 1.14 ng.ml<sup>-1</sup>, respectively. In individuals receiving dexmedetomidine, propofol doses were 3.89 µg.ml<sup>-1</sup> for loss of motor response to electric stimulation, 0.64 µg.ml<sup>-1</sup> for loss of ciliary reflex and 0.28 µg.ml<sup>-1</sup> for not being able to hold a syringe.

Talke et al.<sup>29</sup> have studied dexmedetomidine effects on plasma concentrations of 0.68 to 1.24 ng.ml<sup>-1</sup> on neuromuscular block with rocuronium in volunteers anesthetized with propofol and alfentanil. There has been a T<sub>1</sub> decrease (muscle contraction at first stimulation) from 51% to 44%, an increase in rocuronium plasma concentration during dexmedetomidine infusion, an increase in systolic blood pressure and a decrease in peripheral blood flow. The authors concluded that dexmedetomidine-induced vasoconstriction might interfere with rocuronium's pharmacokinetics. Although statistically significant, it is unlikely that such changes will have any clinical meaning.

## ANESTHETIC USE

Dexmedetomidine is presented as a chloridrate in clear, uncolored and isotonic solution, with a pH of 4.5 to 7. Solution does not have preservatives, additives or chemical stabilizers. It may be used for preanesthetic medication or associated to anesthesia. There are reports on intravenous<sup>25,26</sup>, muscular<sup>25</sup> and epidural<sup>30</sup> administration.

When intravenously administered, initial dose should be preferably injected in a minimum 10-minute interval<sup>21</sup>. Rapid injection is associated to an initial blood pressure increase, frequently followed by reflex heart rate decrease as a consequence of peripheral activation of α<sub>2</sub>-agonists<sup>25</sup>.

### Preanesthetic Medication

The first report on dexmedetomidine in anesthesia was as preanesthetic medication administered to 20 women submit-

ted to uterine curettage<sup>31</sup>. Patients were divided in four groups receiving 0.167, 0.33, 0.67 and 1 µg.kg<sup>-1</sup> intravenous dexmedetomidine, 15 minutes before anesthetic induction. Anesthesia was induced with sodium thiopental and N<sub>2</sub>O. There was a dose-dependent decrease in sodium thiopental need, both at induction and during anesthetic maintenance. Systolic blood pressure decreased in all groups after drug infusion, but was not correlated to dose. Diastolic blood pressure also decreased without relation to dose and, in the group receiving 1 µg.kg<sup>-1</sup> it remained below baseline values for a longer period. There was a decrease in heart rate 10 minutes after administration of the two highest dexmedetomidine doses and a mild heart rate increase in patients receiving the lowest dose. Norepinephrine plasma concentration had a 1/3 decrease in groups receiving 0.67 and 1 µg.kg<sup>-1</sup> and was not changed in the lowest dose group. There was no epinephrine plasma concentration change in all groups. Plasma cortisol was not changed after infusion or soon after surgery, but was increased 30 minutes after surgery in all groups. Dexmedetomidine has decreased in a dose-dependent way, time needed for consciousness recovery at nitrous oxide withdrawal. Major side-effects were dry mouth and somnolence. Authors concluded that probably a dose between 0.33 and 0.67 µg.kg<sup>-1</sup> would be ideal when dexmedetomidine is used as preanesthetic medication for minor surgeries.

Aho et al.<sup>32</sup> have evaluated three muscular dexmedetomidine doses (0.6, 1.2 and 2.4 µg.kg<sup>-1</sup>), comparing them to two groups receiving oxycodone (0.13 mg.kg<sup>-1</sup>) or placebo. Each group was composed of 20 women to be submitted to gynecologic laparoscopic surgeries. Injection was performed 45 to 60 minutes before anesthetic induction. Anesthesia was induced with sodium thiopental, isoflurane, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (70%/30%) and vecuronium. Pneumoperitoneum was maintained with pressures of 10 to 12 mmHg. Sedation degree 45 and 60 minutes after preanesthetic medication was similar among groups receiving dexmedetomidine and oxycodone. Patients receiving the highest dexmedetomidine dose remained more relaxed, but when fatigue was evaluated through a questionnaire applied before and after preanesthetic medication, patients receiving 2.4 µg.kg<sup>-1</sup> had higher scores. There was a dose-dependent decrease in mean blood pressure (MBP) in the dexmedetomidine group, as well as a significant dose-dependent MBP control after tracheal intubation. There was an MBP increase during laparoscopy in all groups, but it was less pronounced in the group receiving 2.4 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine. This was also the group with the lowest heart rate increase after tracheal intubation and in the post-anesthetic recovery unit (PACU). Eight out of twenty women in this group needed atropine because of a heart rate below 40 bpm. Cortisol plasma concentration was lower before induction in the 2.4 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine and oxycodone groups. Dexmedetomidine has promoted 70% decrease in norepinephrine plasma levels and has minimized plasma epinephrine increase after tracheal intubation. There were no differences among groups in post-operative analgesics consumption.

Levanen et al.<sup>33</sup> have compared muscular dexmedetomidine ( $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and midazolam ( $0.07 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) as preanesthetic medication in patients anesthetized with ketamine, nitrous oxide and vecuronium for superficial elective surgeries (inguinal hernia, varicocele or hydrocele). There was a heart rate decrease in the dexmedetomidine group before anesthetic induction. Systolic blood pressure increased 38 mmHg after tracheal intubation while in the midazolam group it increased 47 mmHg. There were no diastolic blood pressure differences, but heart rate was lower in the dexmedetomidine group after laryngoscopy and tracheal intubation. During surgery, the dexmedetomidine group had heart rate, systolic and diastolic blood pressure close to baseline values, while the midazolam group had an increase of approximately 15 mmHg and 10 bpm. Only 10% of patients receiving dexmedetomidine needed additional ketamine dose and 70% of patients receiving midazolam needed additional doses. Fifty five percent of patients receiving dexmedetomidine and 5% of patients receiving midazolam needed atropine to treat bradycardia (heart rate below 45 bpm). Two patients receiving  $\alpha_2$ -adrenergic agonists had arterial hypotension, which was treated with fluid replacement alone. Six hours after procedure there were still significant differences in hemodynamic parameters between groups. There were no differences in emergence time between groups. The dexmedetomidine group presented a better psychomotor performance before anesthetic induction because, although sedated, patients would adequately respond to stimulation and return to sleep when left alone. This group remained more sedated in the PACU. Central nervous system changes as a consequence of ketamine were more frequent in the midazolam group (55%) as compared to dexmedetomidine (5%), being unpleasant dreams the most frequent symptom. Anterograde amnesia was more frequent with midazolam. There were no differences between groups in PACU analgesics consumption.

Aantaa et al.<sup>34</sup> have evaluated 49 women submitted to abdominal hysterectomy under general anesthesia who were distributed in three groups to receive placebo or enough dexmedetomidine infusion to maintain plasma concentrations of  $0.3 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  or  $0.6 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Infusion was started 15 minutes before induction and withdrawn after skin incision. Anesthesia was induced with sodium thiopental and alfentanil. Isoflurane was administered after tracheal intubation in a concentration of 1 MAC for the control group, 0.6 MAC for the  $0.3 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  group and 0.3 MAC for the  $0.6 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  group. Motor response to skin incision was evaluated 15 minutes after. In the presence or absence of reaction, isoflurane MAC was adjusted 0.1% above or below, in the next patient. Isoflurane MAC was 47% and 35% lower in the  $0.6 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  and  $0.3 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  dexmedetomidine groups, respectively. There was a 17% to 30% decrease in thiopental need in the high and low dexmedetomidine dose groups as compared to controls.

Lawrence and De Lange<sup>35</sup>, have evaluated dexmedetomidine effects in a single intravenous dose of  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  as preanesthetic medication in patients submitted to minor orthopedic and general surgeries, as compared to pla-

cebo. Patients were anesthetized with thiopental,  $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ , fentanyl and isoflurane, according to their needs. Only 24% of patients receiving dexmedetomidine needed inhalational agent complementation, while in the control group they were 72%. Mean necessary isoflurane concentration was significantly decreased with dexmedetomidine. Laryngoscopy and tracheal intubation have not changed systolic blood pressure in the treated group, which has increased to 31 mmHg in the control group. Diastolic blood pressure increased 1 mmHg and 26 mmHg and heart rate 13 bpm and 29 bpm in the dexmedetomidine and control groups, respectively. There was a 70% plasma norepinephrine and epinephrine decrease in the dexmedetomidine group. Patients studied needed less analgesics and antiemetics than the control group. In PACU there has been bradycardia (heart rate below 45 bpm) in 56% of patients receiving dexmedetomidine against none in the control group. One dexmedetomidine group patient developed heart rate below 33 bpm and systolic arterial hypotension (71 mmHg) 2 hours after PACU admission.

Fragen and Fitzgerald<sup>36</sup> have studied the effects of two dexmedetomidine doses on sevoflurane's MAC in adults during skin incision. Patients were divided in 3 groups, being one control group (placebo) and the other two receiving dexmedetomidine infusion to maintain plasma concentrations in  $0.3 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  and  $0.6 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Sevoflurane MAC was maintained in 2% for the control group and in 1.5% and 1% for highest and lowest dexmedetomidine dose groups, respectively. After a 15-minutes maintenance of such concentrations, skin was incised and, in the presence or absence of reaction, there would be a 0.25% increase or decrease in expired concentration of the inhalational agent in the next patient. There has been a 17% decrease in sevoflurane MAC in the  $0.6 \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  dexmedetomidine group. There were no statistically significant sevoflurane MAC changes in the control group and in the lowest dexmedetomidine dose group.

In patients submitted to plastic surgery under general anesthesia, perioperative hemodynamic changes and oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) were studied according to the use as preanesthetic medication of muscular clonidine ( $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), dexmedetomidine ( $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) or placebo<sup>37</sup>. There was 8%  $\text{VO}_2$  decrease at anesthetic induction and 17% after surgery in both groups receiving  $\alpha_2$ -agonists. There were no significant differences among groups during surgery, probably because  $\text{VO}_2$  was influenced by the anesthetic technique. Both clonidine and dexmedetomidine have promoted similar blood pressure and heart rate decrease, however one dexmedetomidine patient developed sinusoidal arrest during laryngoscopy.

Electroconvulsive therapy (ECT) is a treatment for severe depressive disorders and is frequently associated to acute hemodynamic responses (arterial hypertension and tachycardia)<sup>38</sup>. Fu and White<sup>39</sup> have evaluated the benefit of dexmedetomidine as preanesthetic medication for such procedures. Twenty-four ECT treatments were evaluated in six elderly patients divided in three groups being one the control group (placebo) and the other two with  $0.5$  and  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  intra-



venous dexmedetomidine, 10 to 30 minutes before the procedure. Anesthesia was induced with 0.1 to 0.2 mg glycopyrrolate, 10 mg labetalol, 1 mg.kg<sup>-1</sup> methohexital and 1.3 to 1.5 mg.kg<sup>-1</sup> succinylcholine. There were no hemodynamic differences between treated and control groups before or after ECT. There was a mild time increase in convulsivant, motor and electroencephalographic activity in patients treated with dexmedetomidine. These patients also presented a higher degree of sedation and remained in PACU for a longer period.

Peden et al.<sup>40</sup> have evaluated dexmedetomidine effects on propofol plasma concentrations needed to suppress consciousness and motor response during anesthesia with propofol and sufentanil in patients submitted to superficial general surgeries. Dexmedetomidine doses have to be increased twice due to adverse effects (sinusoidal bradycardia and sinusoidal arrest). Patients received an initial dose of 0.45 µg.kg<sup>-1</sup> in 15 minutes, followed by 0.18 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> infusion until skin incision. These authors have found a 40% decrease in total propofol dose needed to induce loss of consciousness as compared to other authors who, in a similar model, have evaluated loss of consciousness with progressive propofol doses.

Data of papers about dexmedetomidine as preanesthetic medication are shown in table I.

#### Use in Anesthesia

Aho et al.<sup>41</sup> have reported the use of dexmedetomidine to maintain anesthesia in patients submitted to abdominal hys-

terectomy. Initially, in an open study, four dexmedetomidine infusion regimens were used starting 10 minutes after anesthetic induction with doses varying between 120 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (initial dose) + 6 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (maintenance dose) and 270 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> + 13.5 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. Anesthesia was induced with fentanyl, thiopental, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (70%/30%) and isoflurane, according to the need, to maintain MAP between 30% and +15% and heart rate between -40% and +20% of baseline values. There has been a dose-dependent MAP increase after the initial dose. Patients receiving the highest doses had MAP increases above 30% of baseline values. There has been a dose-dependent heart rate decrease and the lowest heart rate was observed approximately 8 minutes after beginning of infusion. There has been a decrease in inhalational agent consumption in all patients. The second stage of the study compared 170 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> dexmedetomidine (initial dose) + 8.5 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (maintenance dose) to placebo, following the same anesthetic schedule of the first stage. There has been no need for complementation with isoflurane in 50% of dexmedetomidine patients. There has been more than 90% isoflurane MAC decrease in the treated group and no patient reported remembrances during anesthesia. There has been no significant MAP change after tracheal intubation, during surgery or one hour after surgery completion. Heart rate was significantly decreased after the initial dose, after laryngoscopy and one hour after surgery in the treated group and 40% of patients presented heart rate below 40 bpm, needing treatment with atropine. There has been no emergence time differences between groups.

**Table I - Dexmedetomidine as Preanesthetic Medication. Dose, Administration Route, Surgical Procedure and Major Effects**

Author and year of publication	Dexmedetomidine dose	Administration route and surgical procedure	Major effects
Aantaa et al., 1990 <sup>31</sup>	0.167; 0.33; 0.67 and 1 µg.kg <sup>-1</sup>	IV, uterine curettage	↓ thiopental dose-dependent; ↓ BP and HR
Aho et al., 1992 <sup>32</sup>	0.6; 1.2 and 2.4 µg.kg <sup>-1</sup>	IM, laparoscopic, gynecologic surgeries	↓ of BP and HR increase after TI; ↓ of 70% of plasma norepinephrine
Levanen et al., 1995 <sup>33</sup>	2.5 µg.kg <sup>-1</sup>	IM, superficial elective surgeries	Hemodynamic stability after TI; bradycardia (55% of patients); ↓ incidence of CNS changes
Aantaa et al., 1997 <sup>34</sup>	TPC of 0.3 and 0.6 ng.ml <sup>-1</sup>	IV, abdominal hysterectomy	↓ of isoflurane MAC in up to 47%; ↓ of thiopental need in up to 30%
Lawrence et al., 1997 <sup>35</sup>	2 µg.kg <sup>-1</sup>	IV, general and orthopedic surgeries	Hemodynamic stability after TI; ↓ isoflurane need; ↓ in 70% of plasma norepinephrine and epinephrine; ↓ need for analgesics and anti-emetics; frequent bradycardia
Fragen et al., 1999 <sup>36</sup>	TPC of 0.3 and 0.6 ng.ml <sup>-1</sup>	IV, general surgery	↓ in 17% of sevoflurane MAC
Taittonen et al., 1997 <sup>37</sup>	2.5 µg.kg <sup>-1</sup>	IM, plastic surgeries	↓ 8% VO <sub>2</sub> before surgery; ↓ 17% post-operative VO <sub>2</sub> ; one case of sinusoidal arrest
Fu et al., 1999 <sup>39</sup>	0.5 and 1 µg.kg <sup>-1</sup>	IV, electroconvulsive therapy	Without hemodynamic response protection; ↑ convulsivant activity time
Peden et al., 2001 <sup>40</sup>	0.45 µg.kg <sup>-1</sup> + 0.18 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	IV, general superficial surgeries	↓ 40% in total propofol dose; bradycardia and sinusoidal arrest

TPC = target plasma concentration, ↑ = increase, ↓ = decrease, BP = blood pressure, HR = heart rate, MAC = minimum alveolar concentration, IM = intramuscular, IV = intravenous, VO<sub>2</sub> = oxygen consumption, TI= tracheal intubation

Talke et al.<sup>42</sup> have studied three dexmedetomidine doses in plasma concentrations of 0.15 ng.ml<sup>-1</sup>, 0.30 ng.ml<sup>-1</sup> and 0.45 ng.ml<sup>-1</sup> started one hour before anesthetic induction and maintained for up to 48 postoperative hours, in patients submitted to major vascular procedures. Anesthesia was induced with alfentanil, thiopental, vecuronium, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (70%/30%) and isoflurane, according to the need to maintain hemodynamic parameters within previously established limits. There has been a decrease in heart rate (lowest dose, 11%; intermediate dose, 5%; highest dose, 20%) and systolic blood pressure (lowest dose, 3%; intermediate dose, 12%; highest dose, 20%) in patients receiving dexmedetomidine and they needed more perioperative vasoactive drugs to maintain hemodynamic stability. Forty-four percent of patients treated needed anticholinergic agents to treat bradycardia during surgery against none on placebo group patient. Treated groups presented less postoperative tachycardia and esmolol was needed for control and lowest dexmedetomidine dose groups.

Jalonen et al.<sup>43</sup> have studied dexmedetomidine as compared to placebo in patients selected for myocardial revascularization. Initial dexmedetomidine dose was 50 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> for 30 minutes before anesthetic induction and 7 ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> until surgery completion. Patients received scopolamine and morphine as preanesthetic medication and anesthesia was induced with fentanyl and isoflurane. Thirty-eight percent of treated patients and 82% of control group patients presented muscular stiffness after fentanyl infusion. During anesthetic induction, systolic blood pressure and heart rate remained higher in the control group and after tracheal intubation they have significantly increased in the control group. After skin incision, systolic and diastolic blood pressure and heart rate remained higher in the control group. During the first 60 minutes of cardiopulmonary bypass (CPB), MAP was lower in the treated group. After CPB, systolic blood pressure remained lower in the dexmedetomidine group without differences in heart rate between groups. Total fentanyl dose and enflurane expired concentration were higher in the control group. Treated patients needed higher fluid volumes to treat hypotension during surgery and also more vasopressants during CPB. Placebo group patients needed esmolol to treat bradycardia during surgery and methoprolol in the postoperative period. There were no statistically significant differences in myocardial ischemia between groups. Postoperative shivering was present in 32.5% of patients receiving dexmedetomidine and in 57.5% of control group patients. There has been more diuresis in the treated group.

Badner et al.<sup>44</sup> have evaluated 249 patients submitted to total knee arthroplasty, who were divided in two groups: placebo and dexmedetomidine in plasma concentrations of 0.6 ng.ml<sup>-1</sup>, started 15 minutes before anesthetic induction and maintained for up to 2 hours after surgery. General anesthesia was induced with fentanyl continuous infusion. Patients receiving dexmedetomidine reported being happier with pain relief during the first 90 minutes they remained in PACU. Shivering, nausea and vomiting had a lower incidence in the

treated group. There were no differences in extubation or emergence time between groups, but patients receiving dexmedetomidine remained more comfortable in the PACU according to the nursing team evaluation.

Talke et al.<sup>45</sup> have evaluated the possibility of dexmedetomidine attenuating hemodynamic response during anesthesia emergence in patients submitted to vascular surgeries. Authors compared 19 patients receiving placebo to 22 patients receiving dexmedetomidine in the following infusion schedule starting 20 minutes before anesthetic induction: 1.2 µg.min<sup>-1</sup> in the first 20 minutes; 0.8 µg.min<sup>-1</sup> from the 20<sup>th</sup> to the 60<sup>th</sup> minute; 0.35 µg.min<sup>-1</sup> from the 60<sup>th</sup> to the 300<sup>th</sup> minute up to 48 hours after surgery. Anesthesia was induced with fentanyl, thiopental, vecuronium, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (50%) and isoflurane. During emergence heart rate and systolic blood pressure were higher than baseline values for the control group but remained unchanged in the treated group. After tracheal extubation and admission to PACU, norepinephrine plasma concentrations were 2 to 3 times lower in the dexmedetomidine group. Epinephrine plasma levels were lower only after extubation. Two patients had dexmedetomidine-related adverse effects: postoperative arterial hypotension and sinusoidal arrest (10 seconds), during laryngoscopy.

Bekker et al.<sup>46</sup> have reported the use of 1 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> dexmedetomidine during 30 minutes, followed by 0.4 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> associated to N<sub>2</sub>O and sevoflurane for craniotomy and speech cortical area mapping in a 38 year old patient. Cortical area mapping was performed after sevoflurane withdrawal and patient was maintained sedated only with 0.1 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> dexmedetomidine infusion. The procedure was successful with the patient remaining relaxed and sleepy, but easily awakened and cooperative when required. After mapping, brain tumor was resected, again under sevoflurane anesthesia, without complications. Patient remembered the period in which he remained sedated with dexmedetomidine but could not remember of any detail.

Epidural dexmedetomidine was described by Fukushima et al.<sup>27</sup> who have studied 15 patients submitted to abdominal hysterectomy under general anesthesia, aiming at evaluating postoperative analgesia. Patients were divided in four groups with epidural administration of: saline solution; 1.5% lidocaine; 2 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine; and 1.5% lidocaine with 2 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine. Dexmedetomidine has decreased heart rate in 25% and blood pressure in 20%, coinciding with a 35% decrease in plasma norepinephrine and epinephrine. Analgesia in patients treated with dexmedetomidine lasted more than 7 hours as compared to only 3 hours in the lidocaine group.

Data of papers on dexmedetomidine during anesthesia are summarized in table II.

## DEXMEDETOMIDINE ANTAGONISM

As  $\alpha_2$ -adrenergic agonists,  $\alpha_2$ -adrenergic antagonists have been used in the veterinary practice for a long time. In animals, most popular drugs are ioimbine, tolazoline, idazoxan

Table II - Dexmedetomidine During Anesthesia. Dose, Administration Route, Surgical Procedure and Major Effects

Author and year of publication	Dexmedetomidine dose	Administration route and surgical procedure	Major effects
Aho et al., 1992 <sup>41</sup>	170 ng.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (initial dose) + 8.5 ng.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (maintenance)	IV, abdominal hysterectomy	↓ isoflurane MAC in 90%
Talke et al., 1995 <sup>42</sup>	PTC of 0.15; 0.3 and 0.45 ng.ml <sup>-1</sup>	IV, major vascular surgeries	↓ BP and HR in 20%; ↑ need for vasoactive drugs; frequent bradycardia; ↓ incidence of tachycardia
Jalonen et al., 1995 <sup>43</sup>	50 ng.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (initial dose) + 7 ng.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (maintenance) <sup>1</sup>	IV, myocardial revascularization	Lower incidence of stiffness after fentanyl; ↑ need for vasoactive drugs; ↓ incidence of postoperative shivering;
Badner et al., 1999 <sup>44</sup>	PTC of 0.6 ng.ml <sup>-1</sup>	IV, knee arthroplasty	↓ incidence of postoperative shivering and vomiting; ↑ postoperative comfort
Talke et al., 2000 <sup>45</sup>	1.2 µg.min <sup>-1</sup> and progressive decrease to 0.15 µg.min <sup>-1</sup> up to 48 hours after surgery	IV, vascular surgeries	Hemodynamic stability at anesthesia emergence; ↓ in 2 to 3 times plasma norepinephrine after extubation; 1 case of postoperative hypotension and 1 case of sinusoidal arrest during laryngoscopy
Bekker et al., 2001 <sup>46</sup>	1 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (initial dose) + 0.4 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	IV, craniotomy and cortical area mapping	Cortical area mapping with patient sedated only with dexmedetomidine
Fukushima et al., 1997 <sup>30</sup>	2 µg.kg <sup>-1</sup>	Epidural, abdominal hysterectomy	Prolonged postoperative analgesia

PTC = plasma target concentration, ↑ = increase, ↓ = decrease, BP = blood pressure, HR = heart rate, MAC = minimum alveolar concentration, IV = intravenous

and atipamezole<sup>47</sup>. They differ in  $\alpha_2$ -adrenergic receptors specificity and selectivity and vary in their ability to bind to imidazoline receptors.

Atipamezole is a potent and selective  $\alpha_2$ -adrenergic antagonist without major activity on imidazoline receptors. It has an 8500:1 selectivity ratio with  $\alpha_2:\alpha_1$  receptors<sup>48</sup>.

Karhuvaara et al.<sup>49</sup> have evaluated the effects of three different atipamezole doses (6.7 µg.kg<sup>-1</sup>, 27 µg.kg<sup>-1</sup> and 67 µg.kg<sup>-1</sup>) in volunteers receiving 0.67 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine. For all patients, dexmedetomidine has promoted sedation, systolic and diastolic blood pressure decrease and 80% decrease in plasma norepinephrine. Only 27 µg.kg<sup>-1</sup> and 67 µg.kg<sup>-1</sup> atipamezole doses were effective in totally reverting sedation and dexmedetomidine-related hemodynamic changes.

Scheinin et al.<sup>50</sup> have studied the atipamezole dose needed to revert sedation obtained with 2.5 µg.kg<sup>-1</sup> muscular dexmedetomidine in healthy volunteers. Alpha- $\alpha_2$  adrenergic infusion was started one hour after dexmedetomidine. Lowest and highest atipamezole doses needed to revert dexmedetomidine effects were 50 and 163 µg.kg<sup>-1</sup>. In a second stage, authors have evaluated three atipamezole doses (15 µg.kg<sup>-1</sup>, 50 µg.kg<sup>-1</sup> and 150 µg.kg<sup>-1</sup>) as compared to placebo and administered 1 hour after 2.5 µg.kg<sup>-1</sup> muscular dexmedetomidine, in 8 healthy volunteers. Sedation was totally reverted with the two highest doses, however with the 15 µg.kg<sup>-1</sup> dose there were no differences as compared to placebo. Blood pressure decrease after dexmedetomidine was

reverted with atipamezole in a dose-dependent manner. The dose of 150 µg.kg<sup>-1</sup> has increased plasma norepinephrine levels above baseline values. Authors have concluded that, probably, the most adequate atipamezole dose to revert dexmedetomidine effects should have a ratio with its dose of 20:1 to 60:1.

Aho et al.<sup>51</sup> have studied the effects of atipamezole (50 µg.kg<sup>-1</sup>) after dexmedetomidine (2 µg.kg<sup>-1</sup>) or midazolam (0.15 mg.kg<sup>-1</sup>) in patients submitted to uterine curettage. Atipamezole has totally reverted dexmedetomidine-induced sedation but had no effect on midazolam.

## CONCLUSION

Dexmedetomidine is a potent  $\alpha_2$ -adrenergic agonist which may be used as a coadjuvant in Anesthesiology. It has major analgesic, sedative, anxiolytic and sympatholytic action. As preanesthetic medication, during anesthesia or in the postoperative period, it promotes good hemodynamic stability. There is a decrease in drug consumption during anesthesia. Patients sedated with dexmedetomidine may be awakened when required and become cooperative. Even high doses do not cause respiratory depression. Bradycardia is the most frequent side-effect and may be minimized by slow drug infusion. So, this new  $\alpha_2$ -agonist - dexmedetomidine - is an important additional resource for Anesthesiology and may be used in different patients and surgical procedures.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS et al - Anesthetic and hemodynamic effects of stereoisomers of medetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1988;67:611-615.
02. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al - Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 1999;54:1136-1142.
03. Stahle H - A historical perspective: development of clonidine. *Baillière's Clinical Anesthesiology*, 2000;14:237-246.
04. Jones MEP, Maze M - Can we characterize the central nervous system action of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists? *Br J Anaesth*, 2001;86:1-3.
05. Kamibayashi T, Maze M - Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 2000;93:1345-1349.
06. Oliver M, Goldman L, Julian D et al - Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology*, 1999;91:951-961.
07. McSPI Europe Research Group - Perioperative sympatholysis: beneficial effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. *Anesthesiology*, 1997;86:346-363.
08. Hayashi Y, Maze M - Alpha-2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:108-118.
09. Tonner PH, Scholz J, Koch C et al - The anesthetic effect of dexmedetomidine does not adhere to the Meyer-Overton Rule but is reversed by hydrostatic pressure. *Anesth Analg*, 1997;84:618-622.
10. Tonner PH, Scholz J - Clinical perspectives of alpha-2 adrenoceptor agonists. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1996;9:471-480.
11. Scholz J, Toner PH - Alpha-2 adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2000;13:437-442.
12. Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M et al - Rapid reversal of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist effects by atipamazole in human volunteers. *Br J Pharmacol*, 1991;31:160-165.
13. Stanko CK, Vandel MI, Bose R et al - Characterization of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the rat: proximal tubule, renal membrane and whole kidney studies. *Eur J Pharmacol*, 1990;175:13-20.
14. Docherty JR - Subtypes of functional  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*, 1998;361:1-15.
15. Saunders C, Limbird LE - Localization and trafficking of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther*, 1999;84:193-205.
16. Gilman AG - G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem*, 1987;56:615-649.
17. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM - Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999;54:146-165.
18. Khan ZP, Munday IT, Jones RM et al - Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth*, 1999;83:372-380.
19. Mantz J - Dexmedetomidine. *Drugs Today*, 1999;35:151-157.
20. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L et al - Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther*, 1999;65:128.
21. Dutta S, Lal R, Karol MD et al - Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci*, 2000;89:519-527.
22. Wolf AMD, Fragen RJ, Avram MJ et al - The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*, 2001;93:1205-1209.
23. Ala-Kokko TI, Pienimaki P, Lampela E et al - Transfer of clonidine and dexmedetomidine across the isolated perfused human placenta. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:313-319.
24. Kallio A, Scheinin M, Koulu M et al - Effects of dexmedetomidine, a selective  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*, 1989;46:33-42.
25. Dyck JB, Maze M, Haack C et al - The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
26. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al - The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000;93:382-394.
27. 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;87:835-841.
28. Dutta S, Karol MD, Cohen T et al - Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *J Pharm Sci*, 2001;90:172-181.
29. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA et al - The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg*, 1999;88:633-639.
30. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K et al - The effect of epidural administered dexmedetomidine on central and peripheral nervous system in man. *Anesth Analg*, 1997;84:292S.
31. Aantaa RE, Kanto JH, Scheinin M et al - Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth Analg*, 1990;70:407-413.
32. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM et al - Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*, 1992;75:932-939.
33. Levanen J, Makela ML, Scheinin H - Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and post anesthetic delirium. *Anesthesiology*, 1995;82:1117-1125.
34. Aantaa R, Jaakola M-L, Kallio A et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997;86:1055-1060.
35. Lawrence CJ, De Lange S - Effects of single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia*, 1997;52:736-744.
36. Fragen RJ, Fitzgerald PC - Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*, 1999;11:466-470.
37. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R et al - Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth*, 1997;78:400-406.
38. Mann JJ, Manevitz AZ, Chen JS - Acute effects of single and repeated electroconvulsive therapy on plasma catecholamines and blood pressure in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 1990;34:127-137.
39. Fu W, White PF - Dexmedetomidine failed to block the acute hyperdynamic response to electroconvulsive therapy. *Anesthesiology*, 1999;90:422-424.
40. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N et al - The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia*, 2001;56:408-413.



41. Aho M, Erkola O, Kallio A et al - Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1992;75:940-946.
42. Talke P, Jain U, Leung J et al - Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*, 1995;82:620-633.
43. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al - Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1997;86:331-345.
44. Badner N, Trepanier C, Chen R et al - Perioperative use of dexmedetomidine improves patient analgesia and provides sedation without increasing side effects. *Anesth Analg*, 1999;88:314S.
45. Talke P, Chen R, Thomas B et al - The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:834-839.
46. Bekker A, Kaufman B, Samir H et al - The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg*, 2001;92:1251-1253.
47. Tranquilli WJ, Maze M - Clinical pharmacology and use of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists in veterinary anaesthesia. *Anaesth Pharmac Rev*, 1993;1:297-309.
48. Virtanen R - Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist atipamezole. *Acta Vet Scand*, 1989;85:29-38.
49. Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M et al - Rapid reversal of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 1991;31:160-165.
50. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M et al - Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1998;89:574-584.
51. Aho M, Erkola O, Kallio A et al - Comparison of dexmedetomidine and midazolam and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth*, 1993;5:194-203.

## RESUMEN

Villela NR, Nascimento Jr P - Uso de Dexmedetomidina en Anestesiología

**Justificativa y Objetivos** - La dexmedetomidina es un nuevo agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico que presenta relación de selectividad entre los receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, con importante acción sedativa y analgésica, buen control hemodinámico frente al estrés y que puede producir, por sí sólo, anestesia. Este agente ha sido empleado para promover analgesia y sedación en el período pós-operatorio y en las unidades de tratamiento intensivo. Debido a sus propiedades, recientemente, la dexmedetomidina pasó a ser utilizada también en la sala de operaciones, como fármaco coadyuvante en anestesia. Así, este artículo hace una revisión de la literatura con relación al uso de la dexmedetomidina en la práctica anestésica.

**Contenido** - Fueron presentados los principales trabajos con el empleo de la dexmedetomidina en Anestesiología, sea como medicación pré-anestésica, o durante el acto anestésico-cirúrgico. El mecanismo de acción de los fármacos  $\alpha_2$ -agonistas y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la dexmedetomidina también son revistos en este artículo.

**Conclusiones** - El uso de la dexmedetomidina como medicación pré-anestésica, durante anestesia, o en el período pós-operatorio, promueve buena estabilidad hemodinámica. Hay reducción del consumo de anestésicos durante la anestesia. Los pacientes sedados con la dexmedetomidina pueden ser despertados, cuando solicitados, y se tornan cooperativos. Aun cuando hay dosis elevadas del fármaco no provocan depresión respiratoria. Bradicardia es un efecto adverso observado con frecuencia, problema amenizado por la administración lenta de la droga. Así, la dexmedetomidina se hace importante recurso adicional para la práctica clínica de la Anestesiología, con posibilidad de uso en diversos tipos de pacientes y procedimientos quirúrgicos.