

Dexmedetomidina na Ventilação Mecânica.

Dexmedetomidine in Mechanical Ventilation

Bruno G. Garcia¹; Pedro Henrique N. Cezar²; Guilherme A. de B. C. de Alencar²

¹Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

²Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

Resumo

Introdução: Durante o suporte ventilatório invasivo é necessário o uso de sedativos e analgésicos de alta potência para redução do desconforto, dor, ansiedade, e permitir uma adequada mecânica respiratória. No entanto, os fármacos mais utilizados apresentam efeitos que, de forma contraditória, podem promover dificuldade no desmame da ventilação mecânica (VM) e piores desfechos. Nesse contexto, a Dexmedetomidina (DEX), por possuir características diferenciadas, surge como alternativa para tentar superar as limitações das outras drogas. **Objetivos:** Compreender o papel da DEX como sedativo em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulta, seus desfechos no paciente em VM, suas limitações, e custo-efetividade. **Métodos:** Revisão de literatura utilizando PubMed como banco de dados. **Resultados:** Os dados se mostraram conflitantes em relação aos desfechos na VM, contudo, observou-se uma tendência à diminuir o tempo para extubação e o tempo de internação em UTI, dessa forma com potencial de redução do custo total do tratamento. Hipotensão e bradicardia são os principais eventos adversos, porém são infrequentes repercussões graves. Sua avaliação no *delirium* se mostrou inconclusiva. **Conclusões:** A droga se mostrou favorável escolha para sedação em UTI, e apesar de segura, sua indicação deve ser criteriosa e individualizada. Mais estudos são necessários para esclarecer seu papel no *delirium*.

Descritores: Dexmedetomidina; Ventilação mecânica; Cuidados Críticos

Abstract

Introduction: Invasive ventilatory support requires use of high-potency sedatives and analgesics to reduce discomfort, pain, anxiety, and allow adequate respiratory mechanics. However, the most commonly used drugs have effects that, in a contradictory way, can cause difficulties in weaning from mechanical ventilation (MV) and worse outcomes. In this context, Dexmedetomidine (DEX), because its different characteristics, appears as an alternative to try to overcome the limitations of other drugs. **Aims:** Understand the role of DEX as sedative in adult Intensive Care Unit (ICU), its outcomes in MV, its limitations, and cost-effectiveness. **Methods:** Literature review using PubMed as database. **Results:** Data about MV outcomes were conflicting, however, there was tendency to decrease time to extubation and length of ICU stay, thus reducing the total cost of treatment. Hypotension and bradycardia are the major adverse events, but severe repercussions are infrequent. Its evaluation in delirium was inconclusive. **Conclusions:** DEX proved to be a favorable choice for sedation in ICU,

and although safe, its indication should be judicious and individualized. More studies are needed to clarify its role in delirium.

Keywords: Dexmedetomidine; Mechanical ventilation; Critical Care

1. Introdução:

O doente que interna em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), devido seu estado clínico de maior gravidade, requer procedimentos invasivos para monitorização, suporte e terapêutica que trazem desconforto, dor e ansiedade. Dentre esses cuidados intensivos, um dos mais utilizados é a ventilação mecânica (VM), uma forma de suporte artificial à respiração que deve ocorrer de forma harmônica, funcionando através de um circuito entre o aparelho e um tubo posicionado na traqueia do paciente, e cujo desmame, ou seja, sua retirada gradual, é uma etapa desafiadora e de abordagem complexa.¹ Para que esses cuidados sejam possíveis é frequente a necessidade de drogas sedativas, ou seja, que reduzem o nível de consciência, de forma a tornar suportáveis os estímulos lesivos, possibilitar sincronia e adaptação à VM, auxiliar o manejo da agitação psicomotora, e reduzir alteração do ciclo sono-vigília.²

Para uma adequada sedação, que pode ser mensurada clinicamente com escalas validadas, a dose do medicamento deve ser individualizada, buscando, na maioria dos casos, um grau mínimo de redução da consciência que seja eficaz para o conforto e proteção do doente.³ No entanto, com frequência se observa na prática clínica subdosagem, ou excesso de uso, ambos deletérios às funções orgânicas. O doente em suporte ventilatório invasivo, quanto mais consciente, mais

desconfortável e ansioso se apresenta; e quando em sedação profunda, maior a depressão do centro respiratório. O resultado é um desmame ventilatório dificultado, e conseqüente aumento no tempo de VM.²

Outros elementos fundamentais para o manejo do doente crítico são o controle da dor, que é a principal lembrança deletéria de quem passa por uma internação em UTI; e do *delirium*, que se relaciona com dificuldade no desmame, aumento do tempo de internação hospitalar, e de mortalidade, cuja incidência é elevada em pacientes acoplados à prótese ventilatória.² Nesse contexto, uma droga com propriedades sedativas e analgésicas, que não curse com depressão respiratória importante, e que exerça ação benéfica sobre o delirium parece ser uma excelente opção para o uso em UTI.³ A Dexmedetomidina (DEX), um agonista alfa 2-adrenérgico, possui essas características, e este presente estudo pretende revisar os dados atuais dessa droga.

2. Objetivos:

Demonstrar a influência do uso da Dexmedetomidina no processo de desmame da ventilação mecânica é o objetivo primário, tanto em pacientes com patologias de manejo clínico quanto cirúrgico, comparando especialmente com midazolam e propofol, drogas já consagradas, avaliando seu impacto na duração de ventilação mecânica, e tempo de internação em UTI. Como objetivos secundários, estudar as limitações da droga, os efeitos adversos relacionados, seu impacto na incidência e tratamento do delirium, e avaliar custo-benefício.

3. Metodologia:

Trata-se de revisão de literatura, com busca de artigos no banco de dados do PubMed, utilizando os termos *MeSH descriptor* 1. dexmedetomidine; AND 2. mechanical ventilation; AND 3. intensive care unit, filtrando trabalhos publicados nos últimos cinco anos, em inglês, possuindo como resultado, até a data 01/6/2017, 88 artigos. Essa lista foi analisada manualmente, e com base no título ou resumo, utilizando como critério de seleção a relação com o objeto de estudo em questão, os que se enquadraram foram selecionados, totalizando 32 artigos para revisão. Foram excluídos trabalhos na população pediátrica, devido particularidades e diferenças significativas nos cuidados intensivos desse grupo.

4. Desenvolvimento:

4.1. Sedação, analgesia e controle da agitação psico-motora:

Durante internação em UTI, em pacientes em suporte ventilatório invasivo, a sedação se faz necessária para segurança do paciente, evitando ansiedade, agitação, retirada de dispositivos invasivos (cateteres, tubo traqueal). No entanto, o excesso de administração, e efeito cumulativo dessas medicações estão relacionados à VM prolongada e disfunção cerebral (*delirium* e coma).⁴

Para se tentar contornar tal situação, diversas estratégias foram criadas para o manejo dos sedativos, utilizando diretrizes clínicas, protocolos, e algoritmos que são fortemente recomendados, porém até o momento sem resultado conclusivo sobre qual técnica traz mais benefício. Isso justifica a grande variedade das rotinas dentro das UTIs sobre este assunto. O nível de consciência deve ser monitorado

cl clinicamente com escores como a Escala de Sedação de Ramsay, Escala de Sedação-agitação (SAS) e Escala de Agitação-sedação de Richmond (RASS), sendo esta última a mais utilizada. Para o controle do delirium, utiliza-se escalas para sua detecção, como *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*.²

O conceito de sedoanalgesia tem crescido a partir de dados que demonstram resultados favoráveis na associação de uma analgesia otimizada, e não apenas de resgate, à sedação, proporcionando melhor controle da agitação psico-motora; redução de sedação profunda, da duração da ventilação mecânica, e do tempo de internação em UTI.⁴

4.2. Farmacologia dos principais agentes intravenosos sedativos e analgésicos:

4.2.1. Dexmedetomidina:

A DEX é um agonista do receptor alfa-2 adrenérgico, que reduz a descarga simpática à nível do sistema nervoso central. Aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)* em 1999 na dose máxima de 0,7 mcg/kg/h em infusão contínua por até 24h,⁴ tendo sido utilizada originalmente como adjuvante em anestesia, nos últimos anos as evidências em relação a seus benefícios com esse intuito têm crescido. Sua ação principal é estimular os neurônios pré-sinápticos especialmente no *locus ceruleus* e na medula espinhal, gerando um *feedback* negativo que reduz a liberação de noradrenalina, ocasionando uma sedação, ansiólise e analgesia sem depressão significativa do centro respiratório.⁵

A droga é altamente seletiva para este receptor, numa proporção de estimulação alfa-2:alfa-1 de 1620:1, em comparação com a outra droga da classe

dos alfa-agonistas, clonidina.⁵ Esta, por sua vez, tem evidência limitada para sedação em UTI, e mostrou-se inferior à DEX devido a efeitos adversos mais significativos,⁶ sendo indicada apenas como segunda linha de tratamento, e é classicamente comercializada como anti-hipertensivo.²

A DEX, apesar de ser usada com objetivo de estimulação do receptor pré-sináptico, também age nos receptores pós e extrassinápticos, o que justifica em parte os efeitos adversos observados. Além disso, o receptor alfa-2 possui três subunidades (a, b, c), com atributos variados, que são igualmente estimuladas pela DEX, e as ações benéficas para uso em UTI são moduladas por elas, assim como os efeitos indesejados. As principais funções de maneira sucinta são: alfa-2a age no mecanismo de sedoanalgesia, e ação simpaticolítica; alfa-2b atua no controle da dor à nível da medula espinhal, redução do tremor de origem central, vasoconstricção arterial na circulação periférica; alfa-2c, modula funções cognitiva e sensorial, humor, promove venoconstricção e regula liberação da adrenalina pela medula adrenal.⁵

Essa medicação possui doses de ataque e de manutenção. Para infusão em *bolus*, preconiza-se a administração de 1 mcg/kg em 10-20 minutos.⁴ Tem rápido início de ação, com efeito máximo observado dentro dessa faixa de tempo.⁵ A taxa de infusão contínua sugerida é de 0,2-0,7 mcg/kg/h, apresentando distribuição em cerca de seis minutos, e tempo de meia-vida de 120 a 150 minutos. Alguns trabalhos têm demonstrado segurança com taxa de até 2 mcg/kg/h, sem aumentar a incidência de efeitos adversos. No entanto, durante a administração da dose de ataque, ou infusão contínua elevada, pode ocorrer hipertensão transitória, cuja justificativa se dá pela estimulação dos receptores pós-sinápticos alfa-2 no músculo liso das artérias e veias.⁴

No plasma, cerca de 94% da droga encontra-se ligada à albumina.⁷ A metabolização da droga é feita pelo fígado, e não pelos rins, com mediação das enzimas do citocromo P450, sem gerar metabólitos ativos.⁵ Logo, a dose deve ser reduzida em doentes com hepatopatias, e não há necessidade desse ajuste na injúria renal isolada. Devido sua farmacologia, em nível celular, a droga apresenta efeitos protetores nos principais sistemas orgânicos, como cérebro, coração e rins.⁴ No pulmão, apresenta benefícios na mecânica ventilatória, inflamação e proteção contra radicais livres nesse sistema em não obesos. Em modelos animais, na obesidade (onde se esperaria interação com mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo), a DEX não gerou alteração na morfologia ou em enzimas antioxidantes, nem aumento de resistência ou indução de atelectasia.⁸

Os principais efeitos adversos relatados com o uso da DEX são hipotensão e bradicardia, mais observados em enfermos com doença cardiovascular; além da hipertensão transitória já descrita acima. Parada cardiorrespiratória durante a infusão foi relatada, especialmente durante o uso concomitante com amiodarona para tratamento de taquiarritmia, mas o episódio é infrequente.⁵ Um relato de caso descreveu um evento raro, associando o uso da DEX em altas doses (2 mcg/kg/h) e o desenvolvimento de poliúria. O mecanismo proposto seria sua ação no receptor alfa no túbulo contorcido proximal do néfron; e a supressão da secreção de vasopressina (hormônio antidiurético, ADH), levando ao diabetes insípido central, e aumento da permeabilidade dos ductos coletores renais de forma dose-dependente, como visto em estudos com animais.⁹

Um estudo prospectivo buscou identificar preditores de sucesso para com o uso da DEX, visto a necessidade de saber quando melhor indicar tal sedativo, para

direcionar os recursos em quem apresentaria maior propensão de se beneficiar com a droga, visto que há uma variedade na resposta pelo paciente. Estudos prévios haviam descrito relação entre raça negra e melhor resposta, mas com resultados controversos. Observou-se que, de maneira independente, pacientes com um baixo escore APACHE II, ou seja, uma gravidade menor; e os que usavam antidepressivos previamente obtiveram maior sucesso com a droga. As hipóteses para justificar tais achados seriam provável interação na farmacocinética e farmacodinâmica da DEX com o uso prévio do antidepressivo, na atividade do receptor alfa-2 adrenérgico; alteração na resposta neurofisiológica deste receptor em pacientes com Depressão Maior; e fatores genéticos como polimorfismo neste receptor ou em enzimas do citocromo P450.¹⁰

4.2.2. Propofol:

É um hipnótico que promove rebaixamento do nível de consciência por potencializar a ação inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), e pelo bloqueio dos canais de sódio, em especial nos lobos frontal e parietal, tálamo, hipotálamo, córtex posterior do giro do cíngulo e ponte.⁵ Possui dose de ataque e de manutenção. O início rápido de ação e duração curta de 2 a 8 minutos tornam a droga excelente opção para sedação em UTI. No entanto, em comparação com a DEX, não apresenta propriedade analgésica; pode gerar hipotensão por disfunção miocárdica e vasodilatação; depressão respiratória; e hipertrigliceridemia, associada à síndrome de infusão do propofol, quadro de ruim prognóstico, que cursa com acidose láctica e rabdomiólise, que ocorre especialmente em infusões com doses altas (acima de 5 mg/kg/h) e prolongada (>48 horas).⁴

4.2.3. Benzodiazepínicos:

Os benzodiazepínicos (BZD), agonistas do sistema GABA, são drogas classicamente prescritas em UTI para sedação. Também podem ser usadas no tratamento de convulsões e síndromes de abstinência, como *delirium tremens*⁴ e síndrome de abstinência alcoólica.^{11,12} As mais utilizadas são midazolam (MDZ), diazepam, e lorazepam. Com exceção deste último, a metabolização predominantemente hepática gera metabólitos ativos, devido ao perfil intermediário do fármaco, produzindo um efeito acumulativo, o qual prolonga seu tempo de ação, tornando o término da mesma imprevisível. Sua excreção é renal, logo, uma disfunção nesse sistema também perpetua seu efeito.² Isso está associado à tempo prolongado de VM e internação em UTI, e disfunção cerebral.⁴ Devido esses achados, evidências atuais tem apontado uma maior preferência ao uso do propofol e a DEX, em detrimento dos BZD, para sedação.^{2,4}

4.2.4. Opióides

Geralmente administrados concomitantemente com os sedativos, os opióides são os analgésicos mais utilizados em UTI, em especial fentanil, remifentanil, morfina e hidromorfina. Não há superioridade entre as drogas, logo, a melhor indicação deve se basear no perfil farmacocinético e farmacodinâmico com o estado do paciente, e custo.⁴

Apesar da potente analgesia, e propriedades sedativas, tem como limitação seus efeitos indesejáveis com o uso prolongado, dentre eles, redução do trânsito intestinal, síndrome de abstinência,¹ depressão respiratória, liberação de histamina e redução do tônus adrenérgico podendo gerar hipotensão, prurido, e retenção urinária. O fentanil é o que apresenta melhor perfil de estabilidade hemodinâmica.⁴

Em relação à disfunção cerebral, manifestada como *delirium*, a dose de

opióides deve ser balanceada. Uma analgesia não otimizada é fator de risco para esta morbidade, no entanto, o uso em excesso também aumenta a chance desse desfecho.⁴

4.3. Desfechos durante a ventilação mecânica:

Protocolos que reduzem uso de BZD e que tem como alvo evitar sedação profunda promovem bons resultados.¹³ A DEX se apresenta como opção segura para sedação leve a moderada durante VM, comparando com não-BZD.¹⁴ Em relação à drogas adjuvantes, a DEX conseguiu reduzir a necessidade e uso de opióides.^{13,15}

Quando se avalia os desfechos relacionados diretamente à VM, alguns dados podem parecer conflitantes. Os trabalhos apresentam diferentes termos quando se referem à esse suporte invasivo. Em relação à duração da VM, alguns trabalhos obtiveram redução desse período.^{13,16,17,18} No entanto, uma grande metanálise não encontrou diferença estatística entre os grupos nesse desfecho, assim como no tempo de desmame ventilatório e dias livres de VM.² Apesar de não ter clara definição nos artigos, quando o tempo para extubação é pesquisado, a DEX promove redução desse desfecho quando comparada com MDZ,^{1,15} e em relação ao propofol, apesar de alguns estudos relatarem resultados semelhantes com ambas,^{15,19} a DEX parece promover diminuição desse tempo.^{2,17} Um estudo encontrou resultados controversos, com aumento do tempo de extubação e duração da internação em UTI.²⁰

Apesar de se observar um maior número absoluto de episódios de extubação acidental ao utilizar a DEX, não conseguiu se confirmar essa relação

estatisticamente.^{2,13}

Não há relação direta com alteração na mortalidade com seu uso,² nem quando se restringe à pacientes sépticos.²¹

4.4. Custo-efetividade:

Apesar de não influenciar numa redução do tempo total de internação hospitalar,^{2,17} a DEX tem potencial de permitir redução no tempo de internação na UTI, com uma alta mais precoce da mesma.^{2,16,17,18} Dessa forma, a DEX, quando comparada com BZD, apesar de mais custosa para aquisição, tem potencial de redução do gasto total dos cuidados.^{2,17,18}

4.5. Função cognitiva:

A sedação promovida pela DEX permite um despertar fácil, com uma maior capacidade de comunicação e cooperação do doente com a equipe assistente.^{2,16,22} É uma droga de fácil manejo, rápido retorno da consciência após descontinuação.¹ Há relação com maior lembrança de experiências vivenciadas durante a internação, comparando com MDZ e propofol, e relato pelo paciente de desconforto com o aparelho da VM, mas sem dor.²

Duas patologias associadas à função mental em UTI são *delirium*, uma disfunção cerebral aguda, cursando com flutuação da atividade cerebral e manifestações que vão desde letargia a agitação e alucinação;^{20,23} e o Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). A DEX poderia ter influência sobre elas, apesar de certa limitação para avalia-las. Diversos são os fatores de risco para desenvolvimento de ambas. A etiologia é complexa e multifatorial, mas a identificação desses preditores direciona para a forma de como preveni-las. O uso

de sedativos, principalmente em altas doses e da classe dos BZD; privação do sono; barulhos e perturbações na UTI; comorbidades, especialmente alterações cognitivas prévias; e idade avançada fazem parte dessa lista de fatores de risco.²⁴ Um pequeno estudo sobre sedativos e recordações das experiências durante internação em UTI relatou uma maior tendência à manifestações de Transtorno de estresse pós-traumático com a DEX, mas sem poder estatístico.²⁵ De qualquer forma, para prevenção, deve-se estabelecer um protocolo de sedação mínima, evitando BZD e infusões prolongadas, otimizando analgesia; controlar distúrbios do sono; estratégias de reorientação e controle do ambiente da UTI.²⁴

Uma das justificativas da DEX poder prevenir *delirium* e TEPT seria sua ação na arquitetura do sono.²⁴ Os distúrbios nesta função fisiológica podem ser um dos fatores contribuintes para o retardo do desmame da VM. A DEX pode ter influência positiva no sono, devido inibição da liberação de histamina, com aumento da qualidade e eficiência do mesmo.²⁶ Outro mecanismo relacionado seria o fato de não agir sobre os receptores GABA, que são sabidamente reconhecidos como desencadeadores do *delirium*. Assim, a diminuição desta desordem explicaria em parte a redução do tempo da internação e duração da VM.^{16,27}

No entanto, a avaliação estatística sobre *delirium* pode ser prejudicada devido a variação sobre a avaliação e critérios diagnósticos entre alguns trabalhos, e heterogeneidade da população estudada.^{2,16} Os resultados são conflitantes. Apesar da tendência de se associar o uso da DEX com redução da incidência do *delirium*,^{5,16,24,27,28,29} e duração da mesma,²³ dois estudos não encontraram diferença estatística;^{2,20} e outro encontrou uma prevalência e dias de *delirium* maior com o uso da DEX.¹³

Em pacientes sob VM com *delirium* já manifesto, um trabalho mostrou reduzir o tempo de resolução desta patologia, e reduzir o tempo de extubação.²⁹ Porém, devido evidências limitadas, o uso da DEX para o tratamento do *delirium* também ainda não está claro.²³

4.6. Subgrupos específicos:

4.6.1. Neurointensivismo:

Um estudo piloto com pequeno número de pacientes comparando DEX e propofol em pacientes com injúria cerebral aguda não observou diferenças durante monitorização cerebral e sistêmica entre os grupos,³⁰ o que recentemente foi reafirmado em uma revisão, que também incluiu MDZ na comparação. Apesar de limitada avaliação, a DEX aparenta ser segura no doente neurocrítico. Ainda é uma área que necessita mais respostas, no entanto, o nível de sedação desejado foi alcançado, reduzindo o uso de outros sedativos, facilitando, como observado em outros estudos, uma melhor função cognitiva, interação e cooperação com examinador. Consequentemente, o exame neurológico torna-se mais fidedigno, o que é deveras importante nessa população.²² A segurança e efetividade se estendem para pacientes em pós-operatório de neurocirurgias.¹⁵

4.6.2. Detalhes em pacientes cirúrgicos:

Um interessante estudo demonstrou que hipoalbuminemia, condição bastante prevalente em pacientes cirúrgicos e em UTI, que teoricamente poderia causar alteração importante na farmacocinética e farmacodinâmica da DEX, não gerou diferenças estatística nos parâmetros clínicos quando comparado com grupo com albuminemia normal. Dessa forma, a droga seria segura nesse cenário.⁷

No pós-operatório, a redução dos parâmetros cardiovasculares, como frequência cardíaca e valores pressóricos¹ parece ser efeito cardioprotetor para pacientes com alto risco de isquemia miocárdica.¹⁹ No trauma e obstetrícia, o uso da DEX ainda necessita de mais estudos.³

4.6.3. Pós-operatório de cirurgia cardíaca:

O pós-operatório de cirurgia cardíaca (POCC) é um período crítico onde há disfunção cardíaca que pode ser agravada pela depressão miocárdica induzida por agentes sedativos. A DEX, além de segura, reduz a incidência de injúria renal aguda nesse grupo, e teria relação em diminuição da mortalidade devido a esse fato.⁵ O efeito cardioprotetor da droga reduz isquemia e arritmia no pós-operatório.³¹ A combinação da DEX com quetamina, um hipnótico e analgésico que atua nos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) e opióide, se mostra segura no POCC, apresentando resultados satisfatórios sobre a VM, com redução do tempo da mesma e no tempo de extubação, e menor uso de fentanil, quando comparada com a combinação quetamina e propofol.³²

4.7. Perspectivas futuras:

Um novo método para sedação em UTI além dos intravenosos também tem crescido em número de evidências. O uso de agentes inalatórios, utilizados para anestesia em cirurgia, tem sido estudado no ambiente da UTI. Essa modalidade apresenta limitações, como elevado custo, aparelhagem específica, ambiente apropriado, e equipe treinada, mas merece ser citada, uma vez surge com resultados promissores, ainda que sejam necessários mais estudos.^{4,5}

5. Conclusão:

Apesar de ter sido aprovada pela FDA para uso por até 24h e dose máxima de 0,7 mcg/kg/h, a DEX se mostrou segura ao se ultrapassar esses limites. Ao longo de poucos anos, a droga nova no mercado ganhou espaço, sendo hoje considerada alternativa de primeira linha para sedação em UTI. Demonstrou importantes benefícios no uso em sedação leve a moderada, comparando com drogas já consagradas. O fato de não gerar depressão respiratória; promover analgesia; e permitir uma melhor comunicação e interação entre o doente e a equipe multiprofissional fazem com que a droga seja uma grande arma terapêutica no manejo do doente no processo de desmame da VM. Apesar de mais onerosa para sua aquisição, pelo potencial em reduzir o tempo de extubação e promover uma alta precoce da UTI, a droga tende a ser custo-efetiva.

Para melhor aproveitamento da droga, deve-se selecionar corretamente o doente, o momento e o modo de administração. A bradicardia e hipotensão são eventos adversos bem descritos, e apesar de serem brandos, é necessário atentar para pacientes com maior risco de agravantes, assim como monitorar o débito urinário. Deve se evitar a DEX em pacientes instáveis hemodinamicamente; com bradiarritimias ou potencialidade para tal; assim como evitar taxas de infusão elevadas em doentes com risco para tais complicações. Avaliar a necessidade da dose em *bolus*, sabendo do risco de hipertensão transitória, evitando-a quando um pico hipertensivo iatrogênico poderia promover descompensação ou malefícios. Evita-la em pacientes com disfunção hepática, devido seu metabolismo; atentar para o risco de parada cardiorrespiratória, principalmente se doença cardíaca intrínseca no sistema de condução ou uso concomitante com drogas inotrópicas negativas ou

antiarrítmicas; e levar em consideração o achado de melhor resultado em paciente com uso prévio de antidepressivos, e com menos disfunção orgânica.

A DEX, devido aos fatores descritos, ganhou espaço dentre as drogas sedativas, no entanto, limitações na avaliação se devem à variedade de protocolos de sedação e analgesia, com diferentes drogas e posologias, que ainda devem ser bem estabelecidos. Além disso, estudos com maior número de amostra devem ser realizados para esclarecer os pontos controversos, como incidência de *delirium* e duração da VM; e atentar para outros eventos adversos com o uso da droga em maior escala.

6. Referências Bibliográficas:

1. Gupta S, Singh D, Sood D, Kathuria S. Role of dexmedetomidine in early extubation of the intensive care unit patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015 Jan-Mar;31(1):92-8.
2. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, Fraser C, Campbell M, Blackwood B, et al. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2016 Mar;20(25): 1-117.
3. Reardon DP, Anger KE, Adams CD, Szumita PM. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 May 1;70(9):767-77.
4. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol*. 2012; 4:53-63.
5. Liu H, Ji F, Peng K, Applegate RL 2nd, Fleming N. Sedation After Cardiac Surgery:

Is One Drug Better Than Another? *Anesth Analg.* 2017 Apr;124(4):1061-1070.

6. Srivastava U, Sarkar ME, Kumar A, Gupta A, Agarwal A, Singh TK, et al. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. *Indian J Crit Care Med.* 2014 Jul;18(7):431-6.

7. Zhang T, Deng Y, He P, He Z, Wang X. Effects of mild hypoalbuminemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in patients after major abdominal or thoracic surgery. *J Clin Anesth.* 2015 Dec;27(8):632-7.

8. Heil LB, Santos CL, Santos RS, Samary CS, Cavalcanti VC, Araújo MM, et al. The Effects of Short-Term Propofol and Dexmedetomidine on Lung Mechanics, Histology, and Biological Markers in Experimental Obesity. *Anesth Analg.* 2016 Apr;122(4):1015-23.

9. Pratt A, Aboudara M, Lung L. Case report: polyuria related to dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 2013 Jul;117(1):150-2.

10. Smithburger PL, Smith RB, Kane-Gill SL, Empey PE. Patient predictors of dexmedetomidine effectiveness for sedation in intensive care units. *Am J Crit Care.* 2014 Mar;23(2):160-5.

11. Ludtke KA, Stanley KS, Yount NL, Gerkin RD. Retrospective Review of Critically Ill Patients Experiencing Alcohol Withdrawal: Dexmedetomidine Versus Propofol and/or Lorazepam Continuous Infusions. *Hosp Pharm.* 2015 Mar;50(3):208-13.

12. VanderWeide LA, Foster CJ, MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Mueller SW. Evaluation of Early Dexmedetomidine Addition to the Standard of Care for Severe Alcohol Withdrawal in the ICU: A Retrospective Controlled Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2016 Mar;31(3):198-204.

13. Skrupky LP, Drewry AM, Wessman B, Field RR, Fagley RE, Varghese L, et al.

Clinical effectiveness of a sedation protocol minimizing benzodiazepine infusions and favoring early dexmedetomidine: a before-after study. *Crit Care*. 2015 Apr 2;19:136

14. Ahmed S, Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: are we there yet? *Crit Care*. 2013 May 31;17(3):320.

15. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, Mishra A, Sharma S, Kumar R. Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J Clin Diagn Res*. 2014 Sep;8(9):GC04-7

16. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, De Jonghe B, Perbet S, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016 Feb;35(1):7-15.

17. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, Kaukonen KM, Sarapohja T, Apajasalo M, et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Crit Care*. 2015 Feb 19;19:67

18. Bioc JJ, Magee C, Cucchi J, Fraser GL, Dasta JF, Edwards RA, et al. Cost effectiveness of a benzodiazepine vs a nonbenzodiazepine-based sedation regimen for mechanically ventilated, critically ill adults. *J Crit Care*. 2014 Oct;29(5):753-7.

19. Shah PN, Dongre V, Patil V, Pandya S, Mungantiwar A, Choulwar A. Comparison of post-operative ICU sedation between dexmedetomidine and propofol in Indian population. *Indian J Crit Care Med*. 2014 May;18(5):291-6.

20. Jiang YK, Wang S, Lam TS, Hanna A, DeMuro JP, Calixte R, et al. Prevalence of Delirium and Coma In Mechanically Ventilated Patients Sedated With Dexmedetomidine or Propofol. *P T*. 2016 Jul;41(7):442-5.

21. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, et al. Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1321-1328.
22. Tran A, Blinder H, Hutton B, English SW. A Systematic Review of Alpha-2 Agonists for Sedation in Mechanically Ventilated Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2017 May 25.
23. Nguyen HM, Pon D. Off-Label Use of Dexmedetomidine for the Treatment of Delirium in the Intensive Care Unit. *P T*. 2016 Oct;41(10):642-643.
24. Porhomayon J, El-Solh AA, Adlparvar G, Jaoude P, Nader ND. Impact of Sedation on Cognitive Function in Mechanically Ventilated Patients. *Lung*. 2016 Feb;194(1):43-52.
25. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, et al. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med*. 2015 Mar;30(3):167-75.
26. Wu XH, Cui F, Zhang C, Meng ZT, Wang DX, Ma J, et al. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016 Nov;125(5):979-991.
27. Wujtewicz M, Maciejewski D, Misiólek H, Fijałkowska A, Gaszyński T, Knapik P, et al. Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013 Oct-Dec;45(4):235-40.
28. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for

prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Oct 15;388(10054):1893-1902.

29. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1460-8.

30. James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth Intensive Care*. 2012 Nov;40(6):949-57.

31. Ren J, Zhang H, Huang L, Liu Y, Liu F, Dong Z. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery. *Exp Ther Med*. 2013 Aug;6(2):497-502.

32. Mogahd MM, Mahran MS, Elbaradi GF. Safety and efficacy of ketamine-dexmedetomidine versus ketamine-propofol combinations for sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Card Anaesth*. 2017 Apr-Jun;20(2):182-187.