

Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico *

Dexmedetomidine: Pharmacology and Clinical Application

Airton Bagatini, TSA¹, Cláudio Roberto Gomes, TSA², Marcelo Zanettini Masella³, Gabrielle Rezer⁴

RESUMO

Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G - Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico

Justificativa e Objetivos - A dexmedetomidina é o mais recente agonista α_2 -adrenérgico em uso clínico. Apresenta rápido início de ação sendo metabolizado no fígado e excretado principalmente pela urina. O objetivo desta revisão é apresentar as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dexmedetomidina e sua aplicação clínica em cirurgias.

Conteúdo - São apresentadas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dexmedetomidina, comparando-as com a de outras drogas agonistas α_2 -adrenérgicas, que têm como protótipo do grupo a clonidina. São comentados resultados de trabalhos realizados em cirurgias cardíacas, vasculares, neurológicas e ginecológicas.

Conclusões - A dexmedetomidina mostrou ser uma droga inovadora no que diz respeito à sedação e analgesia. Destacam-se como qualidades principais da droga um rápido início de ação e a capacidade de permitir rápida titulação, podendo deste modo variar a profundidade da sedação e da analgesia. Além disso, oferece sinergismo com as demais drogas anestésicas comumente utilizadas, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais e mínima depressão respiratória.

UNITERMOS - DROGAS: clonidina, dexmedetomidina

SUMMARY

Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G - Dexmedetomidine: Pharmacology and Clinical Application

Background and Objectives - Dexmedetomidine is the newest α_2 -adrenergic agonist for clinical application. It has a fast onset, is metabolized by the liver and mostly excreted by the urine. This review aimed at presenting pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of dexmedetomidine and its clinical applications.

Contents - Dexmedetomidine pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles are presented and compared to other α_2 -adrenergic agonist drugs, the prototype of which is clonidine. Cardiac, vascular, neurological and gynecologic procedure outcomes are commented.

Conclusions - Dexmedetomidine is an innovative drug for sedation and analgesia. Its major qualities are fast onset and titration, allowing for changes in sedation and analgesia depth. In addition, it has a synergism with commonly used anesthetic drugs, with a low incidence of side effects and minor respiratory depression.

KEY WORDS - DRUGS: clonidine, dexmedetomidine

INTRODUÇÃO

Atualmente várias drogas têm sido utilizadas para promover sedação e analgesia em pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI). Barbitúricos, opióides, benzodiazepínicos, entre outros, são administrados isolados ou em associação para alcançar este propósito. Entretanto, observou-se que tais drogas, apesar de ótimos analgésicos ou sedativos, não alcançam um ponto de equilíbrio entre sedação e analgesia apropriados. Além disso, muitas destas drogas apresentam efeitos adversos muito importantes, limitando o seu uso.

Foi então que se iniciou o estudo dos α_2 -agonistas, que têm como protótipo do grupo a clonidina, para atender a esta finalidade. Além da clonidina, drogas como a xilazina e medetomidina fazem parte deste grupo. Mais recentemente foi desenvolvida uma droga altamente seletiva dos receptores α_2 , a dexmedetomidina, cujo grande predicado, além da alta seletividade pelos receptores, é o fato de poder ser usada em infusão contínua.

Estudos sobre esta droga estão em sua fase inicial; contudo, tem-se revelado muito importante no manuseio de pacientes em UTI, assim como em cirurgia, sendo útil como adjuvante da anestesia geral, proporcionando um pós-operatório imediato mais tranquilo.

O objetivo deste trabalho é mostrar as características farmacológicas e o uso clínico da dexmedetomidina, sendo que inicialmente serão feitas algumas considerações sobre os receptores α_2 -adrenérgicos e as demais drogas agonistas α_2 -adrenérgicas.

RECEPTORES α_2 -ADRENÉRGICOS

A estrutura dos α_2 -adrenorreceptores é similar à maioria dos outros receptores neuronais, incluindo outros receptores adrenérgicos como α_1 , β , muscarínico, dopamina, opióide, adenosina e serotonina¹. Cada receptor é composto por uma cadeia polipeptídica que atravessa a membrana celular. A porção intermembranosa hidrofóbica de cada receptor adre-

* Recebido do (Received from) CET/SBA do SANE de Porto Alegre, RS

1. Co-Responsável pelo CET/SBA do SANE

2. Anestesiologista do SANE

3. ME₂ do CET/SBA do SANE

4. ME₁ do CET/SBA do SANE

Apresentado (Submitted) em 07 de dezembro de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 04 de março de 2002

Correspondência para (Mail to):

Dr. Airton Bagatini

Rua Santana, 483/301

90040-373 Porto Alegre, RS

E-mail: airtonb@matrix.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

nérgico é similar em sua estrutura primária, de modo que esta porção hidrofóbica é provavelmente o sítio no qual a norpinefrina é reconhecida^{1,2}. No citoplasma celular, entretanto, as proteínas dos receptores adrenérgicos apresentam consideráveis diferenças em sua estrutura.

As características das respostas adrenérgicas são atribuídas às características estruturais dos receptores, especialmente na maneira com que eles promovem seus contatos com os nucleotídeos de guanina (proteína G). Nesta os α_2 -receptores estão funcionalmente ligados^{1,3}.

Encontram-se α_2 receptores em diferentes regiões cerebrais, central e periféricamente. Pode-se encontrá-los, do mesmo modo, em outros tecidos como fígado, rim, pâncreas entre outros, onde exercem funções fisiológicas determinadas².

Os receptores α_2 podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP, apresentando um mecanismo de retroalimentação negativo, inibindo desta maneira, a liberação de noradrenalina quando ativados. Os receptores α_2 pós-sinápticos situam-se na musculatura lisa vascular, promovendo, quando ativados, vasoconstricção^{1,2}.

O funcionamento dos receptores quando ativados por um agonista é o de inibir a enzima adenilato ciclase, que causa conseqüentemente diminuição do AMP cíclico (AMPC) intracelular. A diminuição do AMPC é um dos mecanismos pelo qual os efeitos dos α_2 -adrenorreceptores é mediado. Uma diminuição no AMPC causa atenuação da ativação das proteínas alvo reguladoras, impedindo sua fosforilação, que, por sua vez, altera a resposta biológica celular². Outro mecanismo é através da saída de potássio (K^+) do meio intracelular através de um canal ativado.

A ativação dos α_2 -adrenorreceptores pré-sinápticos pode, ainda, bloquear a entrada de cálcio no terminal nervoso. Este fato pode ser responsável pelos efeitos inibitórios que os agonistas α_2 exercem sobre a excitação de neurotransmissores como a noradrenalina^{1,2}.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES

Os receptores adrenérgicos foram classificados inicialmente em alfa (α) e beta (β)⁴. O desenvolvimento de drogas que se apresentavam como antagonistas seletivos dos receptores α , possibilitou que fossem divididos em dois subtipos: alfa1 (α_1) e alfa2 (α_2)¹.

Duas nomenclaturas distintas, baseadas em suas propriedades farmacológicas ou molecular biológica, concordam com a existência de no mínimo três diferentes tipos de α_2 receptores. A nomenclatura que se baseia em estudos farmacológicos subdivide o receptor α em: α_2A , α_2B , α_2C . Já a nomenclatura de estudos de biologia molecular, que usa como critério a localização cromossômica do gene, subdivide o receptor α em: α_2C2 , α_2C4 , α_2C10 ¹⁻³.

Agonistas α_2 -Adrenérgicos

Três grupos de compostos químicos são responsáveis pela divisão dos receptores agonistas α_2 -adrenérgicos: imidazolinas, feniletilaminas e oxalozepinas. A clonidina, um composto imidazólico, é um agonista α adrenérgico seletivo, apresentando uma seletividade de 200:1 ($\alpha_2:\alpha_1$). Ela é rápida e completamente absorvida após administração oral, apresentando pico de concentração plasmática entre 60 e 90 minutos, por esta via².

Por ser altamente lipossolúvel atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica, distribuindo-se pelo sistema nervoso central, interagindo com os receptores α_2 -adrenérgicos medular e supra-medular.

Pode ser usada também por via transdérmica, porém necessita de pelo menos dois dias para que a concentração terapêutica seja alcançada^{2,3}. A meia-vida de eliminação da clonidina situa-se entre 9 e 12 horas. Aproximadamente 50% da droga é metabolizada no fígado em metabólitos inativos, sendo que o restante da droga é excretada inalterada por via renal. Os espaços peridural e subaracnóideo são sítios onde também faz-se o uso da clonidina. Apresenta por estas vias uma correlação muito forte entre intensidade do efeito e a concentração da droga no fluido cérebro-espinhal⁵.

Comparativamente às vias de administração, venosa, muscular, oral, peridural e retal, usando-se concentrações semelhantes, observam-se efeitos mais pronunciados quando é feito uso da droga pela via subaracnóidea. Na criança pode ser usada por via retal com uma biodisponibilidade maior do que 90%.

A metildopa, outro agonista α_2 -adrenérgico, apresenta seletividade 10 vezes maior aos receptores α_2 em relação aos receptores α_1 . Ela é metabolizada em metilnoradrenalina. Pela necessidade de biotransformação desta droga em seu componente ativo, os efeitos desenvolvidos com a utilização da metildopa são muito lentos, entre 4 e 6 horas, o que muitas vezes torna o seu uso impraticável.

Guanabenz é uma droga α_2 -adrenérgica similar à clonidina em seus efeitos, porém apresenta menor potência e menor tempo de ação. Sua meia-vida de eliminação situa-se em torno de 6 horas⁶.

A dexmedetomidina^{4,5} [1,2,3-dimetilfeniletíl-imidazol] é um exemplo de α_2 -adrenorreceptores agonistas superseletivos. É extremamente potente, sendo que concentrações nanomolares pequeníssimas são suficientes para evidenciar seu efeito. Em comparação com a clonidina, apresenta uma seletividade muito maior em relação aos receptores α_2 -adrenérgicos^{1,2,7}.

A dexmedetomidina é o α_2 -agonista mais recente em uso clínico, sendo o objetivo principal deste trabalho.

DEXMEDETOMIDINA

Recentemente foi desenvolvida a dexmedetomidina, formada pelo enantiômero dextrógiro da medetomidina, sendo atualmente considerada como protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgicos superseletivos. A relação de seletividade

entre os receptores alfa é extremamente elevada, apresentando uma relação de α_2 para α_1 na ordem de 1600:1^{1,8,9}. Comparativamente à clonidina, a dexmedetomidina é cerca de 8 vezes mais α_2 seletiva. Esta alta seletividade faz-se importante quando as ações sobre os receptores α_1 se opõem àquelas sobre os receptores α_2 , como na produção de analgesia pelo *locus coeruleus*, núcleo noradrenérgico predominante do cérebro, que funciona como o principal modulador pelo estado de vigília no sistema nervoso central³.

Por apresentar ação no sistema nervoso central (SNC), os agonistas α_2 , em especial a dexmedetomidina, têm a propriedade de reduzir a necessidade de drogas anestésicas. Estudo¹⁰ demonstrou que com o uso da dexmedetomidina pode-se reduzir a concentração alveolar mínima do halotano em cerca de 95%, indicando que esta droga pode, isoladamente, produzir anestesia. Esta propriedade foi demonstrada experimentalmente em estudos feitos com animais, onde a dexmedetomidina foi utilizada como agente anestésico isolado, obtendo-se bons resultados².

Os mecanismos precisos através dos quais a dexmedetomidina apresenta propriedades anestésicas ainda não são conhecidos, porém presume-se que esta característica se devam à estimulação pós-sináptica, e possivelmente pré-sináptica, dos receptores α_2 -adrenérgicos^{5,11,12}.

A *Food and Drug Association* (FDA) aprovou o uso da dexmedetomidina em humanos em 1999. A entidade aprovou o uso para pacientes que estavam sob cuidados intensivos, intubados e sob ventilação mecânica. A FDA também sugere que o uso da droga não ultrapassasse 24 horas.

A dexmedetomidina, após infusão, apresenta rápida fase de distribuição com meia-vida de aproximadamente 6 minutos. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 118 litros. A taxa média de ligação às proteínas plasmáticas é de 93,7%²⁰. Experimentos demonstraram comportamento farmacocinético linear da droga usada em infusão contínua durante 24 horas. Nessas condições, a meia-vida de eliminação é de cerca de 2 horas, com taxa de excreção aproximada de 39 litros/hora¹³.

A dexmedetomidina sofre ampla biotransformação no fígado sendo excretada na urina (95%) e nas fezes (5%). Deve ser utilizada com cautela em pacientes que apresentam insuficiência hepática e idade avançada, especialmente acima dos 65 anos, porque apresenta efeitos importantes nos parâmetros cardiovasculares, podendo induzir à hipotensão arterial grave^{2,3,13,14}.

Pelo fato de apresentar ações cardiocirculatórias, a dexmedetomidina, pode, em altas doses, ocasionar vasoconstrição marcada; alterando o seu volume de distribuição e, por consequência, seu padrão farmacocinético. Desta maneira, não apresenta perfil farmacocinético linear, este último dependente da concentração da droga e do tempo total da infusão.

Inicialmente, a utilização da dexmedetomidina era realizada em infusões com um tempo não superior a 24 horas; isto porque não existiam trabalhos que demonstrassem sua eficiência e/ou segurança em infusões mais prolongadas. Porém, atualmente a droga vem sendo utilizada, com sucesso, em

infusões maiores do que 48 horas, principalmente no período pós-operatório de cirurgias de grande porte¹²⁻¹⁵.

Considerando que o nível plasmático terapêutico da droga situa-se entre 0,5 a 1 ng.ml⁻¹, os parâmetros farmacocinéticos desta faixa são melhor descritos em modelo tricompartmental³.

A meia-vida contexto dependente relacionada ao tempo de infusão é cerca de 4 minutos após 10 minutos de infusão contínua e de 250 minutos após 8 horas de infusão³.

A dexmedetomidina apresenta uma droga que antagoniza seus efeitos chamada de atipamezole, que se caracteriza por ser um antagonista α_2 -adrenérgico¹³.

Avia muscular pode ser usada, tendo como área preferencial o deltóide. Na dose de 2 µg.kg⁻¹ apresenta biodisponibilidade de 73%, atingindo um pico de concentração plasmática de 0.8 ng.ml⁻¹ em 15 minutos^{2,7,16,17}.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS DA DEXMEDETOMIDINA

Sistema Nervoso Central

O efeito sedativo é uma das características mais importantes promovidas pelas drogas α_2 -adrenérgicas. Isto era observado em pacientes hipertensos tratados com clonidina, tornando-se, portanto, um efeito adverso para estes pacientes. Contudo, foi observado que tal efeito colateral era benéfico durante o andamento da anestesia, à medida que reduzia a necessidade de drogas anestésicas, e passou a ser usada como medicação pré-anestésica^{2,18}.

A sedação e a hipnose são dose dependentes, apresentando a primeira um rápido início de ação, em torno de 30 minutos, dependente da droga utilizada. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos no SNC, com a diminuição dos níveis de noradrenalina, acredita-se ser a causa do efeito sedativo-hipnótico das drogas agonistas desses receptores. Liu e col.¹⁹ demonstraram a reversão do efeito da clonidina, após administração peridural, com o uso de um antagonista específico dos receptores α_2 -adrenérgicos, que foi a iombina. O efeito sedativo dos α_2 -agonistas é significativamente potencializado quando usamos em associação um benzodiazepínico¹⁵. Atualmente o *locus coeruleus* foi caracterizado como a região responsável pelo efeito sedativo^{2,3,20}. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se dessa área importante. Pela ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos dessa área ocorre a supressão de sua atividade, o que resulta em importante aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como os que fazem parte da via do ácido γ -aminobutírico (GABA), o que determina depressão do SNC.

Outra característica importante dos α_2 -agonistas é a de serem ansiolíticos, capacidade esta comparável às drogas do grupo dos benzodiazepínicos^{6,13}. Porém, altas doses de α_2 -agonistas podem produzir um efeito ansiogênico, devido à ativação não seletiva dos receptores α_1 -adrenérgicos². A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos produz intensa resposta analgésica, pelo envolvimento dos receptores supra-medular e, principalmente, medular, incluindo a ativa-

ção dos receptores α_2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, dos neurônios colinérgicos e da liberação de óxido nítrico e de encefalinas^{6,17}. A dexmedetomidina exerce um papel importante na modulação da dor, inibindo a condução nervosa através das fibras A δ e C^{21,22}.

Com o uso de drogas de diferentes classes, como é o caso dos α_2 -agonistas e os opióides, nota-se claramente um efeito sinérgico entre as drogas, diminuindo, desse modo, a necessidade da utilização de cada componente, o que na prática se torna de grande valor, visto que reduzem os efeitos adversos pertinentes a cada droga²³. Para demonstrar que os α_2 -agonistas e os opióides causam analgesia por mecanismos distintos, foi utilizado experimentalmente naloxona em pacientes que haviam recebido dexmedetomidina, e observou-se que o efeito analgésico não foi revertido pelo uso do antagonista opióide²³.

Pelas ações no SNC, os α_2 -agonistas têm a propriedade de reduzir drasticamente a necessidade do uso de outros anestésicos, porém com efeito-teto. Isto porque algumas drogas, dependendo de sua seletividade a receptores α_2 , apresentam propriedades agonistas parciais e ativam receptores α_1 , o que poderia antagonizar o efeito agonista α_2 no SNC^{12,21}.

Uma das grandes propriedades dos α_2 -agonistas é a capacidade de reduzir a necessidade de anestésicos halogenados durante a anestesia. Com o advento dos α_2 -agonistas superseletivos, como é o caso da dexmedetomidina, a redução na concentração alveolar mínima (CAM) chega a ser na ordem de 95%, se o halogenado escolhido for o halotano². No entanto, os resultados têm sido muito variados em relação à redução da CAM, com valores entre 50% a 90% de redução da CAM com o isoflurano e de apenas 17% para o uso de sevoflurano^{24,25}; isto, usando-se dexmedetomidina.

A dexmedetomidina, apesar de ter potencial convulsivante, não ocasionou até hoje relatos de convulsões com seu uso.

Sistema Cardiovascular

Ação dos agonistas α_2 -adrenérgicos no sistema cardiovascular é dividida em periférica e central. Através da ativação dos α_2 -adrenorreceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, ocorre uma inibição da excitação da noradrenalina, o que explica, de certo modo, o efeito de hipotensão arterial e bradicardia decorridos da ativação desses receptores²⁶. A incidência de hipotensão arterial, com diminuição maior do que 20% dos valores basais, chega a perfazer 30% dos casos¹³.

Quando se usa a via muscular, como pré-anestésico, doses em torno de $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ podem causar importante hipotensão arterial com pressão sistólica chegando a 65 mmHg e marca da bradicardia, até 30 batimentos por minutos. A bradicardia pode ser profilaticamente tratada com doses de atropina¹³. Porém a ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos produz vasoconstrição, por sua ação na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, arteriais e venosos²⁷.

Já a ativação dos receptores α_2 do centro vasomotor, no SNC, diminui o efluxo simpático, com diminuição progressi-

va das catecolaminas circulantes, potencializando, com isto, a atividade nervosa parassimpática e, conseqüentemente, causando diminuição da pressão arterial^{27,28}. No SNC alguns locais são muito importantes na ativação dos receptores agonistas α_2 , como o trato solitário, que é o principal, mas também o *locus coeruleus*, o núcleo motor dorsal do vago e o núcleo reticular lateral²⁸.

A estimulação dos α_2 -adrenorreceptores, no endotélio vascular, provoca vasoconstrição, sendo esta a explicação pela qual ocorrem hipertensão arterial transitória quando se inicia a infusão venosa de dexmedetomidina, opondo-se, desta maneira, à ação vasodilatadora da droga, causada por efeitos centrais. Esta labilidade tensional se observa mais freqüentemente na fase inicial de utilização da infusão contínua, em que é preconizado utilizar uma dose de ataque maior durante curto período de tempo, para que desse modo a concentração desejada no sítio efetor seja alcançada. O efeito hipotensor é causado provavelmente pela ação simpaticolítica no SNC, sendo que o efeito hipertensor decorre, principalmente, pela ação do fármaco sobre os receptores α_2 pós-sinápticos e também sobre os receptores α_1 , embora essa droga apresente alta seletividade^{12,13}.

Em relação à circulação em artérias coronárias, apresenta um efeito predominantemente vasodilatador, provavelmente pela produção de óxido nítrico no endotélio das coronárias; contudo, observa-se também um efeito vasoconstritor causado pela estimulação dos receptores α_2 das pequenas artérias²⁹.

A redução da freqüência cardíaca é observada em graus variáveis após a administração da dexmedetomidina. Esta redução pode ser explicada pela ativação dos receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, com redução da excitação da noradrenalina e pelo efeito simpaticolítico sobre o SNC^{26,28}.

A ativação dos receptores imidazolinicos, no SNC, parece também contribuir para a bradicardia observada com os α_2 -agonistas³. Algumas drogas, com atividade agonista sobre os receptores imidazolinicos, estão sendo utilizadas na prática clínica como drogas anti-hipertensivas. Acredita-se que estes fármacos atuem em receptores específicos no SNC e, sobretudo, apresentem afinidade com os receptores α_2 ³⁰.

Embora não se observem com a dexmedetomidina alterações na condução atrioventricular tão acentuadas quanto a clonidina, elas ocorrem em menor grau. A droga de eleição para o manuseio das bradiarritmias é a atropina, sendo muitas vezes necessárias doses generosas da droga para que possa alcançar o efeito desejado^{13,14,17}.

A hipotensão arterial causada é facilmente tratada com a administração de drogas vasoconstritoras, como, por exemplo, a efedrina. Esta apresenta resposta vasomotora aumentada na presença de drogas α_2 -agonistas³. A utilização de metaraminol pode muitas vezes não ser indicada, porque pode-se estar numa situação de hipotensão arterial com bradicardia associada, e deste modo, poderia o metaraminol reduzir ainda mais a freqüência cardíaca.

Sistema Respiratório

Embora os α_2 -agonistas possam causar hipoxemia, isso não foi clinicamente observado em seres humanos^{2,13}. Os α_2 -agonistas causam depressão respiratória praticamente nula, se os compararmos aos opióides. Estudos experimentais¹³ demonstraram a incidência de 6% de hipóxia em pacientes sedados com dexmedetomidina.

A dexmedetomidina demonstrou não induzir à depressão respiratória importante, mesmo quando usada em grandes concentrações. Se for usada no período pós-operatório, pode ainda reduzir a depressão respiratória que seria causada por doses maiores de opióides. A dexmedetomidina, como os demais agonistas α_2 -adrenérgicos, não potencializa a depressão respiratória induzida pelos opióides^{2,13}.

Sistema Gastrointestinal

Os agonistas α_2 -adrenérgicos apresentam um efeito antisiológico bem pronunciado, o que se torna útil quando emprega-se a droga como medicação pré-anestésica. Porém, um efeito muito importante da dexmedetomidina é a xerostomia (boca seca), situação esta referida como muito desagradável pelo paciente. Além disso, ocorre uma incidência de 11% de náusea em pacientes que foram submetidos à sedação com dexmedetomidina¹⁵.

Sistema Endócrino

As drogas α_2 -agonistas, de um modo geral, inibem diretamente a liberação de insulina pelas células β pancreáticas, contudo não determinam hiperglicemia importante. Além disso, por diminuírem a estimulação simpática, os α_2 -adrenérgicos, e principalmente a dexmedetomidina, diminuem marcadamente a resposta ao estresse cirúrgico¹⁵, fato este comprovado pela menor necessidade da utilização de agentes anestésicos quando os pacientes são sedados com dexmedetomidina^{2,24,25}.

Sistema Renal

As drogas α_2 -agonistas têm a propriedade de induzir a diurese em todos os animais estudados e especialmente no homem. Esta ação varia diferentemente conforme o modelo animal estudado. No caso do homem, os agonistas α_2 -adrenérgicos atuam inibindo a liberação do hormônio antidiurético, além de aumentar a taxa de filtração glomerular. Outro mecanismo através do qual observa-se a ação das drogas como a dexmedetomidina é através da inibição da liberação da renina na mesma medida em que se observa uma facilitação da liberação do peptídeo natriurético atrial¹.

USO CLÍNICO

As vantagens do uso de agonistas α_2 -adrenérgicos em Anestesiologia são as mais variadas. Podemos destacar

suas aplicações como medicação pré-anestésica, adjuvante da anestesia geral ou regional e analgésico.

Com o advento da dexmedetomidina, observa-se nitidamente a tendência de usá-la como adjuvante da anestesia geral e do mesmo modo como analgésico e sedativo. Como medicação pré-anestésica, por via muscular na região deltóide, na dose de $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, embora apresente bons resultados, pode em muitas oportunidades apresentar efeitos sedativos e/ou hemodinâmicos bastante pronunciados^{2,13}, o que, em alguns pacientes, pode representar risco importante. Por esta razão, o uso como MPA deve ser parcimonioso.

Embora possa ser utilizada por via muscular, a dexmedetomidina é principalmente utilizada por via venosa. Através dessa via, preconiza-se uma administração inicial em *bolus*, seguida de infusão contínua¹⁵.

O uso de *bolus* de 0,3 a 0,7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ administrados 10 a 15 minutos antes do início da anestesia produz uma efetiva redução na frequência cardíaca e na pressão arterial. Ao potencializar a ação dos anestésicos, tanto em adultos como em crianças, a dexmedetomidina diminui a concentração alveolar mínima dos inalatórios halogenados e as doses dos anestésicos venosos^{2,13}. Com isso ocorre uma redução importante de noradrenalina em resposta à intubação traqueal. Existe também uma significativa diminuição da necessidade do uso de anestésicos para a indução, aproximadamente 50% para o tiopental e cerca de 25% para o isoflurano^{3,13,15}.

Os agonistas α_2 parecem ter a propriedade de reduzir a pressão intra-ocular (PIO) por dois mecanismos distintos: vasoconstrição de arteríolas e drenagem do humor aquoso, podendo ser usado em pacientes com glaucoma^{2,3,31}. Pela capacidade de diminuir a PIO, a dexmedetomidina mostrou-se muito importante nos pacientes oftalmopatas, apresentando redução na pressão ocular na ordem de 34%¹⁵.

Após o uso inicial em *bolus* segue-se uma infusão contínua da droga. Em pacientes de alto risco para cirurgia vascular, o uso contínuo de dexmedetomidina uma hora antes do início da indução anestésica e continuados por 48 horas após o término da cirurgia, além de causar diminuição das respostas hemodinâmicas à intubação traqueal, garantem uma boa estabilidade hemodinâmica no per e pós-operatório¹³. A incidência per-operatória de bradicardia é similar em pacientes vasculopatas e em pacientes saudáveis¹⁵.

Em infusões controladas por computador, observou-se que o nível plasmático da dexmedetomidina mais efetivo para o controle hemodinâmico era de 0,45 ng/ml¹⁵. Com esse nível plasmático, com uma pré-indução de uma hora da droga, há um decréscimo da pressão arterial e da frequência cardíaca na ordem de 20% em relação aos valores iniciais^{13,15}. Esse atributo pode representar nítidos benefícios aos coronariopatas, na medida em que há o controle efetivo da hipertensão arterial e da taquicardia, o que isoladamente pode causar isquemia nesses pacientes. Contudo pode-se encontrar uma incidência de 44% de casos de bradicardia, em que terapia com anticolinérgicos foi suficiente para o tratamento. Esta incidência foi obtida em relação a um grupo placebo. Nos pacientes em que se mantém a infusão durante as 48h seguintes à cirurgia, observa-se um perfeito controle hemodi-

nâmico durante esse período, o que possibilita um manuseio mais tranqüilo do paciente vasculopata^{2,13,15}.

Nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, o uso de dexmedetomidina modula o tônus simpático e as respostas cardiovasculares à anestesia e ao estímulo cirúrgico. A dexmedetomidina impede a variação sistólica e o aumento da frequência cardíaca relacionados à intubação traqueal. Nos pacientes candidatos à cirurgia cardíaca, que na grande maioria são isquêmicos, esta proteção é muito valorosa. Além disso, a dexmedetomidina abole a variação da pressão sistólica, mantendo a pressão arterial média em bons níveis, evitando ainda eventos taquicárdicos durante e após o procedimento cirúrgico. Contudo, há maior necessidade de oferta líquida a pacientes em que se faz uso de dexmedetomidina do que em pacientes que não recebem a droga. Essa necessidade hídrica reflete-se na tendência a episódios de hipotensão arterial no pós-operatório, que é mais comum quando se usa a droga¹⁵.

A dexmedetomidina demonstrou ser uma droga efetiva também em neurocirurgia. Em um relato de caso, em que foi realizada uma craniotomia em paciente acordado, a dexmedetomidina teve importante papel neste procedimento, na medida em que se obtinha sedação, analgesia e ao mesmo tempo cooperação do paciente ao estímulo verbal. O nível de consciência do paciente durante o procedimento foi monitorizado pelo índice bispectral (BIS)³².

Verifica-se ainda, com a infusão contínua de dexmedetomidina, diminuição na incidência de rigidez muscular causada pelo opióide, perfeitamente explicado, pois a necessidade de uso dessa droga diminui. Além disso, obtém-se um nítido aumento do débito urinário e diminuição da incidência de tremores¹³.

Em relação ao uso subaracnóideo ou peridural, diferentemente da clonidina, em que esta via de administração está estabelecida, com a dexmedetomidina, a prática destas vias de administração não é perfeitamente conclusiva. Existem trabalhos^{3,33} onde foram comparadas a farmacocinética e a farmacodinâmica da droga com relação ao uso da dexmedetomidina por via venosa, peridural e subaracnóidea. Tais estudos foram realizados em animais. Os resultados obtidos, embora animadores, não foram conclusivos no que diz respeito à neurotoxicidade e segurança desta forma de uso da droga.

Embora se observe que o uso de dexmedetomidina esteja mais direcionado a cirurgias de grande porte, pode-se perfeitamente fazer uso da droga em cirurgias menores, sempre considerando, no entanto, o perfil farmacocinético da droga, respeitando, com isso, os possíveis parafeitos que advêm do seu uso.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A dexmedetomidina deve ser administrada com o auxílio de bombas de infusão. Sua dose deve ser individualizada a cada paciente de modo a se obter uma titulação para que obtenha o efeito clínico desejado.

Em pacientes adultos, geralmente a administração de dexmedetomidina começa com uma dose inicial durante 10 min de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, seguindo-se após com uma infusão contínua de manutenção entre 0,2 a $0,7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

A dexmedetomidina é comercialmente apresentada em frasco-ampola com 2 ml, contendo cada ml 100 μg da droga. Sugere-se diluição de um frasco-ampola em 48 ml de solução fisiológica. Deste modo obtém-se uma concentração final da solução de $4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. Para o uso num paciente de 50 kg, respeitando-se a diluição preconizada, ajusta-se a bomba de infusão para $75 \text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$ por 10 minutos. Após a infusão inicial, se a manutenção desejada for de, por exemplo, $0,2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, a velocidade de infusão será 2,50 ml/h.

A velocidade de infusão de dexmedetomidina deve ser ajustada de acordo com o nível de sedação desejado. A dexmedetomidina é administrada por infusão contínua em pacientes sob ventilação mecânica. Não é necessário descontinuar o uso de dexmedetomidina antes ou após a extubação.

A compatibilidade de administração da dexmedetomidina com sangue, plasma ou soro ainda não está perfeitamente estabelecida. Porém, demonstrou-se que a dexmedetomidina é compatível quando administrada com os seguintes medicamentos ou soluções venosas: solução fisiológica, solução glicosada a 5%, Ringer com lactato, manitol a 20%, tiopental sódico, etomidato, vecurônio, pancurônio, succinilcolina, atracúrio, mivacúrio, atropina, fenilefrina, midazolam, morfina, fentanil e substitutos do plasma.

Os ajustes posológicos devem ser individualizados, titulando-se a dose até que se alcance o efeito desejado. Em pacientes com comprometimento renal e/ou hepático, pode ser necessário reduzir a dose administrada.

Em pacientes com idade superior a 65 anos, foi observada tendência maior à hipotensão arterial e bradicardia com o uso da droga. Aliado a esse fato, há a ocorrência mais acentuada de comprometimento renal nos pacientes dessa faixa etária. Por esses motivos é prudente que se reduza a dose no paciente idoso.

Em relação às gestantes, não existem trabalhos bem controlados sobre o uso de dexmedetomidina. Indica-se o uso caso os benefícios de aplicação da droga sejam maiores que os seus riscos potenciais nesse tipo de paciente. Estudos em ratos demonstraram a passagem da dexmedetomidina para a placenta, usada pela via subcutânea. No que tange a analgesia no trabalho de parto, a segurança da dexmedetomidina ainda não foi comprovada, não tendo a droga, portanto, indicação de uso nos procedimentos obstétricos¹³. Não se sabe ao certo se a dexmedetomidina é excretada no leite humano e, desse modo, deve-se ter cuidado com o uso da droga em mulheres lactentes.

Embora não se tenha estudado especificamente casos de abstinência, acredita-se que se for administrada cronicamente e seu uso interrompido repentinamente, a dexmedetomidina, a exemplo da clonidina e de outros α_2 -adrenérgicos pode causar sintomas de abstinência. Agitação, nervosismo, cefaléia, aumento dos níveis tensionais e dos níveis de catecolaminas circulantes são alguns dos sinais e sintomas que podem ocorrer caso haja abstinência.

Em relação à superdosagem, há relatos de pacientes que receberam doses maiores que as preconizadas e não manifestaram nenhuma anormalidade. Porém, pacientes que receberam a infusão inicial de $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ em 10 minutos, apresentaram episódios de hipotensão arterial e bradicardia acentuadas. Existe ainda relato de um paciente que recebeu uma dose inicial em *bolus* de dexmedetomidina não diluída, o que totalizou uma dose de $19,4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Este paciente sofreu parada cardiorrespiratória sendo reanimado com sucesso.

CONCLUSÃO

A dexmedetomidina é uma droga inovadora na que diz respeito à sedação e analgesia. Destacam-se como qualidades principais da droga um rápido início de ação e a capacidade de permitir rápida titulação, podendo deste modo variar a profundidade da sedação e da analgesia. Além disso, oferece sinergismo com as demais drogas anestésicas comumente utilizadas, apresenta baixa incidência de efeitos colaterais e mínima depressão respiratória.

Pelas características apresentadas, pode-se ter certeza de que estamos diante de uma droga promissora, que tem a capacidade de oferecer ao paciente uma das coisas mais importantes de que necessita: conforto.

Dexmedetomidine: Pharmacology and Clinical Application

Airton Bagatini, TSA, M.D., Cláudio Roberto Gomes, TSA, M.D., Marcelo Zanettini Masella, M.D., Gabrielle Rezer, M.D.

INTRODUCTION

Several drugs are currently used to promote sedation and analgesia in Intensive Care Unit (ICU) patients. Barbiturates, opioids, benzodiazepines, among others, are administered alone or in association to reach this objective. However, it has been observed that such drugs, although being excellent analgesics or sedatives, do not achieve a balance between adequate sedation and analgesia. In addition, several drugs are limited by severe adverse effects.

So, α_2 -agonists, the prototype of which is clonidine, started to be studied to meet this need. In addition to clonidine, drugs such as xylazine and medetomidine are also part of this group. More recently, an α_2 -receptor highly selective drug has been developed, namely dexmedetomidine, the major advantage of which, in addition to high receptor selectivity, is that it may be used in continuous infusion.

Studies about this drug are in the initial phase; however, it has been very important for ICU and surgical patients, being useful as general anesthesia adjuvant and allowing for a smoother postoperative period.

This study aimed at showing dexmedetomidine pharmacologic profile and clinical application. Some considerations

are initially made on α_2 -adrenergic receptors and other α_2 -adrenergic agonist drugs.

α_2 -ADRENERGIC RECEPTORS

α_2 -adrenergic receptors structure is similar to most other neuronal receptors, including other adrenergic receptors such as α_1 , β , muscarinic, dopamine, opioid, adenosine and serotonin¹. Each receptor is composed of a polypeptide chain crossing the cell membrane. The hydrophobic intermembrane portion of each adrenergic receptor is similar in its primary structure in a way that this hydrophobic portion is the likely site where norepinephrine is recognized^{1,2}. In the cell cytoplasm, however, adrenergic receptors proteins have considerable structural differences.

Adrenergic responses characteristics are attributed to receptor structural characteristics, especially in the way by which they promote their contacts with guanine nucleotides (protein G). Here, α_2 -receptors are functionally bound^{1,3}.

There are α_2 receptors in different central and peripheral brain regions. They may also be found in other tissues such as liver, kidneys and pancreas, among others, where they have specific physiological functions².

There are pre or post-synaptic α_2 -receptors. Pre-synaptic receptors regulate norepinephrine and ATP release, with a negative feedback mechanism, thus inhibiting norepinephrine release when activated. Post-synaptic α_2 receptors are located in vascular smooth muscles and, when activated, promote vasoconstriction^{1,2}.

When activated by an agonist, receptors inhibit adenylate cyclase with the consequent decrease in intracellular cyclic AMP (cAMP). The decrease in cAMP is one of the mechanisms responsible for the mediation of α_2 -adrenergic receptor effects. A decrease in cAMP attenuates target-regulating proteins activation, preventing phosphorylation which, in turn, changes biological cell response². Other mechanism is the exit of potassium (K^+) from the intracellular medium through an activated channel. Pre-synaptic α_2 adrenergic receptors activation may also block the entrance of calcium into the nervous terminal. This may be responsible for the inhibitory effects of α_2 -agonists on the exocytosis of neurotransmitters, such as norepinephrine^{1,2}.

RECEPTORS CLASSIFICATION

Adrenergic receptors were initially classified as alpha (α) and beta (β)⁴. The development of selective α receptors antagonists allowed for the division in two sub-types: alpha1 (α_1) and alpha2 (α_2)¹.

Two different names, based in their pharmacological or molecular biology properties, agree with the existence of at least three different types of α_2 receptors. The nomenclature based on pharmacological studies subdivides the α receptor in α_2A , α_2B and α_2C . The nomenclature of molecular biology studies, based on gene chromosomal location, subdivides the α receptor in α_2C2 , α_2C4 and α_2C10 ¹⁻³.

α_2 -Adrenergic Agonists

Three chemical groups are responsible for the classification of α_2 -adrenergic receptors: imidazolines, phenylethylamines and oxalozepines. Clonidine, an imidazolinic compound, is a selective α_2 -adrenergic agonist with a selectivity of 200:1 (α_2 : α_1). It is rapidly and totally absorbed after oral administration with a peak plasma concentration of 60 to 90 minutes².

For being highly liposoluble it easily crosses blood-brain barrier spreading through the central nervous system and interacting with medullary and supra-medullary α_2 -adrenergic receptors.

It may be also subcutaneously injected but at least two days are needed to reach therapeutic concentrations^{2,3}.

Clonidine elimination half-life is 9 to 12 hours. Approximately 50% of the drug is metabolized in the liver into inactive metabolites and the remaining drug is excreted unchanged by the kidneys. Epidural and spinal spaces are sites where clonidine is also used. Through these routes, it has a strong correlation between effect intensity and drug concentration in the CSF⁵.

In comparing intravenous, muscular, oral, epidural and rectal administration with similar concentrations, more pronounced effects are observed with spinal administration. It may be rectally administered in children with more than 90% bioavailability.

Methyldopa, another α_2 -adrenergic agonist, has a 10 times higher selectivity for α_2 receptors as compared to α_1 receptors. It is metabolized in methylnorepinephrine. Due to the need for biotransformation in its active component, methyldopa effects are very slow, between 4 and 6 hours, very often making it unfeasible.

Guanabenz is an α_2 -adrenergic drug similar to clonidine but with lower potency and shorter duration. Its elimination half-life is around 6 hours⁶.

Medetomidine^{4,5} ([1,2,3-dimethylphenylethyl]-imidazole) is an example of super-selective α_2 adrenergic receptor agonists. It is extremely potent, and very small nanomolar concentrations are sufficient to evidence its effects. As compared to clonidine, it has a much higher selectivity for α_2 -adrenergic receptors^{1,2,7}.

Dexmedetomidine is the newest α_2 -agonist for clinical application and the primary objective of this study.

DEXMEDETOMIDINE

Recently developed, dexmedetomidine is made up of medetomidine dextrogyrous enantiomer and is currently considered the superselective α_2 -adrenergic agonist prototype. Selectivity ratio among alpha receptors is extremely high, with a α_2 to α_1 ratio of 1600:1^{1,8,9}. As compared to clonidine, dexmedetomidine is approximately 8 times more α_2 selective. This high selectivity is important when actions on α_1 -receptors are opposed to those on α_2 -receptors, such as in *locus coeruleus* analgesia, which is a predominant brain noradrenergic nucleus acting as the primary modulator of alertness in the central nervous system³.

For acting on the central nervous system (CNS), α_2 -agonists, especially dexmedetomidine, are able to decrease the anesthetic drug requirements.

A study¹⁰ has shown that dexmedetomidine may decrease halothane minimum alveolar concentration in approximately 95%, indicating that this drug may, alone, induce anesthesia. This has been experimentally shown in animal studies where dexmedetomidine was used as a single anesthetic agent with good results².

The exact mechanisms for dexmedetomidine's anesthetic properties are still not known, but it is assumed that such characteristic is due to post-synaptic, and possibly pre-synaptic, stimulation of α_2 adrenergic receptors^{5,11,12}.

The Food and Drug Administration (FDA) has approved dexmedetomidine for humans in 1999. The agency has approved its use for intensive care unit, intubated and mechanically ventilated patients. The FDA also suggests that the drug should not be used for more than 24 hours. Dexmedetomidine after infusion is rapidly spread with a half-life of approximately 6 minutes. The balanced distribution volume is approximately 118 liters. Mean plasma protein binding rate is 93.7%²⁰. Experiments have shown a linear pharmacokinetic behavior of the drug in continuous infusion for 24 hours. In such conditions, elimination half-life is approximately 2 hours, with an approximate excretion rate of 39 liters/hour¹³.

Dexmedetomidine undergoes major liver biotransformation and is excreted by urine (95%) and feces (5%). It should be carefully used in patients with liver failure and advanced age, especially above 65 years, because it has major effects on cardiovascular parameters being able to induce severe arterial hypotension^{2,3,13,14}. For presenting cardiocirculatory effects, high dexmedetomidine doses may induce marked vasoconstriction, changing its distribution volume and, as a consequence, its pharmacokinetic profile. So, it has no linear pharmacokinetic profile, which depends on drug concentration and total infusion time.

Dexmedetomidine was initially used in infusions not exceeding 24 hours because there were no studies showing its efficacy or safety in more prolonged infusions. Currently, however, the drug is being successfully used in infusions longer than 48 hours, especially in the peri and postoperative periods of major surgeries¹²⁻¹⁵.

Considering that therapeutic plasma level of the drug is between 0.5 and 1 ng.ml⁻¹, pharmacokinetic parameters of this range are better described in a three compartment model³.

Context-dependent half-life of infusion time is approximately 4 minutes after a 10-minute continuous infusion and 250 minutes after an 8-hour continuous infusion³.

Atipamezole is a drug antagonizing dexmedetomidine effects and is an α_2 -adrenergic antagonist¹³.

The intramuscular route may also be used and the deltoid area is preferred. In the dose of 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ it has a 73% bioavailability reaching peak plasma concentration of 0.8 ng.ml⁻¹ in 15 minutes^{2,7,16,17}.

DEXMEDETOMIDINE PHARMACOLOGICAL EFFECTS

Central Nervous System

Sedation is one of the most important effects of α_2 -adrenergic drugs. This was an adverse effect observed in hypertensive patients treated with clonidine. However, it has been observed that such side-effect was beneficial during anesthesia because it decreased the need for anesthetic drugs and started to be used as preanesthetic medication^{2,18}.

Sedation and hypnosis are dose-dependent and sedation has a fast onset (approximately 30 minutes) depending on the drug. α_2 -adrenergic receptors activation in the CNS, with decreased norepinephrine levels, is believed to be the cause of sedative-hypnotic effects of those receptors' agonists. Liu et al.¹⁹ have shown recovery of epidural clonidine with a specific α_2 -adrenergic receptor antagonist, namely iombine. α_2 -agonists sedative effects are significantly potentiated when associated to benzodiazepinics¹⁵.

Locus coeruleus has been recently identified as the region responsible for sedation^{2,3,20}. Major ascending and descending noradrenergic ways are originated in this important area. The activation of α_2 -adrenergic receptors in this area suppresses its activity resulting in a major increase in inhibitory interneurons activity, such as those part of the γ -aminobutyric acid (GABA) pathway, determining CNS suppression.

Another important α_2 -agonists characteristic is the anxiolytic effect, comparable to benzodiazepinics drugs^{6,13}. However, high α_2 -agonist doses may lead to anxiogenic effects due to the non-selective activation of α_1 -adrenergic receptors².

α_2 -adrenergic receptors activation produces intense analgesic response by involving supra-medullary, and especially medullary receptors, including post-synaptic α_2 receptors of noradrenergic descending pathways, of cholinergic neurons and of nitric oxide and encephalines release^{6,17}. Dexmedetomidine has an important pain modulating role for inhibiting nervous conduction through A δ and C fibers^{21,22}.

Different classes of drugs, such as α_2 -agonists and opioids, are clearly synergistic, thus decreasing the need for each component, which in practice is of great value since it decreases adverse effects of each drug²³. To show that α_2 -agonists and opioids induce analgesia by different mechanisms, naloxone was experimentally used in patients who had received dexmedetomidine and the analgesic effect was not reverted by the opioid antagonist²³.

For acting in the CNS, α_2 -agonists are able to dramatically decrease the need for other anesthetic drugs, however with a ceiling effect. This is because some drugs, depending on their α_2 -receptors selectivity, have partial agonist properties and activate α_1 receptors, which could antagonize α_2 agonist effects in the CNS^{12,21}.

A major α_2 -agonist property is the ability to decrease halogenate requirements during anesthesia. With the advent of super-selective α_2 -agonists, such as dexmedetomidine, minimum alveolar concentration (MAC) is decreased up to 95% when halothane is the halogenate of choice². However, MAC decrease outcomes are widely variable, with MAC de-

crease values of 50% to 90% with isoflurane and only 17% with sevoflurane^{24,25}, both associated to dexmedetomidine. In spite of its convulsant potential, there are no reports to date on dexmedetomidine-induced seizures.

Cardiovascular System

α_2 -adrenergic agonists action on the cardiovascular system is divided in peripheral and central. The activation of pre-synaptic α_2 -adrenergic receptors on peripheral nerve terminations inhibits norepinephrine exocytosis, which partially explains arterial hypotension and bradycardia caused by the activation of such receptors²⁶. The incidence of arterial hypotension, with decreases above 20% of baseline values, may reach 30%¹³.

When the muscular route is used for preanesthetic medication, doses around 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ may cause important arterial hypotension with systolic blood pressure reaching 65 mmHg and marked bradycardia, up to 30 beats per minute. Bradycardia may be prophylactically treated with atropine¹³, however, the activation of post-synaptic α_2 -receptors causes vasoconstriction by acting on smooth arterial and venous muscles²⁷.

The activation of vasomotor center α_2 receptors in the CNS decreases sympathetic efflux with progressive circulating catecholamine decrease, thus potentiating parasympathetic nervous activity and leading to blood pressure decrease^{27,28}. Some CNS sites are very important in the activation of α_2 -agonist receptors, such as the solitary tract and, to a lesser extent, *locus coeruleus*, dorsal motor nucleus of vagus and lateral reticular nucleus²⁸.

α_2 -adrenergic receptors stimulation in the vascular endothelium leads to vasoconstriction and this is the explanation for transient arterial hypertension during intravenous dexmedetomidine infusion, thus opposed to the vasodilating action of the drug caused by central effects. This tensional lability is more often seen in the initial phase of continuous infusion when it is recommended a higher priming dose during a short period of time to reach the desired concentration in the effector site. Arterial hypotension is probably caused by a sympathicolytic action on the CNS and is mainly caused by the action of the drug on α_2 post-synaptic receptors and on α_1 receptors, although the high selectivity of the drug^{12,13}.

As to coronary arteries circulation, there is a predominant vasodilating effect, probably by nitric oxide production in the coronary endothelium; however, a vasoconstrictor effect caused by small artery α_2 receptors is also observed²⁹.

Heart rate decrease is seen in variable degrees after dexmedetomidine administration. This may be explained by the activation of peripheral nerve termination pre-synaptic receptors activation, with decreased norepinephrine exocytosis and by a sympathicolitic effect on the CNS^{26,28}.

Imidazolinic receptors activation in the CNS also seems to contribute for α_2 -agonist-induced bradycardia³. Some drugs with agonist activity on imidazolinic receptors are being used as anti-hypertensive drugs. It is believed that such drugs act

CLINICAL USE

on CNS specific receptors and, moreover, have affinity with α_2 receptors³⁰.

Atrioventricular conduction changes with dexmedetomidine are not so marked as with clonidine, but they occur in a lesser degree. The drug of choice for handling bradyarrhythmias is atropine and some times high drug doses are needed to reach the desired effect^{13,14,17}.

Arterial hypotension is easily treated with vasoconstrictor drugs, such as ephedrine, which shows an increased vaso-motor response in the presence of α_2 -agonist drugs³. Metaraminol may not be indicated because the situation might be of associated arterial hypotension and bradycardia and metaraminol could further decrease heart rate.

Respiratory System

Although α_2 -agonists being able to cause hypoxemia, this has not been clinically observed in men^{2,13}. α_2 -agonists cause almost no respiratory depression as compared to opioids. Experimental studies¹³ have shown a 6% incidence of hypoxia in patients sedated with dexmedetomidine.

Dexmedetomidine does not induce major respiratory depression, even when in high concentrations. In the postoperative period it may even improve respiratory depression caused by higher opioid doses. Dexmedetomidine as all α_2 -adrenergic agonists, does not potentiate opioid-induced respiratory depression^{2,13}.

GI Tract

α_2 -adrenergic agonists have a marked anti-sialogogue effect which is useful in preanesthetic medication. However, a major dexmedetomidine effect is xerostomia (dry mouth), which is highly uncomfortable. In addition, there is an 11% incidence of nausea in patients sedated with dexmedetomidine¹⁵.

Endocrine System

In general, α_2 -agonist drugs directly inhibit insulin release by pancreatic β cells, but they do not cause major hyperglycemia. In addition, for decreasing sympathetic stimulation, α_2 -adrenergic drugs, and especially dexmedetomidine, markedly decrease surgical stress response¹⁵, confirmed by the lower need for anesthetic agents when patients are sedated with dexmedetomidine^{2,24,25}.

Renal System

α_2 -agonist drugs have induced diuresis in all animal studies and especially in men. This action varies according to the animal model. In men, α_2 -adrenergic agonists act by inhibiting antidiuretic hormone release, in addition to increasing glomerular filtration rate. Another mechanism of drugs such as dexmedetomidine is the inhibition of renin release together with the facilitation of atrial natriuretic peptide release¹.

There are several α_2 -adrenergic agonist advantages in Anesthesiology. They may be used as preanesthetic medication, general or regional anesthesia adjuvant and as analgesics.

With the advent of dexmedetomidine, there is a clear trend for using it as general anesthesia adjuvant as well as for analgesia and sedation. As muscular preanesthetic medication in the deltoid region, in the dose of $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, although with good results, it may induce very pronounced sedative and/or hemodynamic effects^{2,13} which, for some patients, may be a major risk. That is why its use as PAM should be carefully considered.

Although approved for muscular administration, dexmedetomidine is especially intravenously administered. An initial bolus administration followed by continuous infusion is preconized through this route¹⁵.

A 0.3 to $0.7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bolus administered 10 to 15 minutes before anesthetic induction leads to an effective heart rate and blood pressure decrease. In potentiating anesthetic action, both in adults and children, dexmedetomidine decreases minimum alveolar concentration of inhalational halogenates and intravenous anesthetic doses^{2,13}, thus markedly decreasing norepinephrine response to tracheal intubation. There is also a significant decrease in anesthetics used for induction: approximately 50% for thiopental and 25% for isoflurane^{3,13,15}.

α_2 -agonists seem to decrease intraocular pressure (IOP) by two distinct mechanisms: arterioles vasoconstriction and aqueous humor drainage, and may be used in glaucoma patients^{2,3,31}. For decreasing IOP, dexmedetomidine has shown to be very important in ophthalmopathy patients by decreasing intraocular pressure in approximately 34%¹⁵.

The continuous infusion of the drug follows an initial bolus dose. In patients at high risk for vascular surgeries, the continuous administration of dexmedetomidine one hour before induction and for 48 hours after surgery completion, in addition to decreasing hemodynamic responses to tracheal intubation, assures a good peri and postoperative hemodynamic stability¹³. Perioperative bradycardia incidence is similar in vascular disease and healthy patients¹⁵.

In computer-controlled infusions, the most effective dexmedetomidine plasma level for hemodynamic control was 0.45 ng/ml ¹⁵. With this plasma level and a 1-hour pre-induction of the drug, there is a 20% decrease in blood pressure and heart rate as compared to baseline values^{13,15}. This may represent a major benefit for cardiac patients since there is an effective control of hypertension and tachycardia, which could cause ischemia in such patients. However, a 44% incidence of bradycardia was observed in a comparison with a placebo group and was successfully treated with anti-cholinergic drugs. In patients infused for 48 hours after surgery, there is a perfect hemodynamic control allowing for a smoother treatment of vascular disease patients^{2,13,15}.

In patients submitted to myocardial revascularization, dexmedetomidine modulates sympathetic tone and cardio-

vascular responses to anesthesia and surgical stimulation. Dexmedetomidine prevents tracheal intubation-induced systolic variation and heart rate increase. This protection is very valuable for patients scheduled for cardiac surgeries, who are almost invariably ischemic. In addition, dexmedetomidine abolishes systolic pressure variations maintaining mean blood pressure in good levels and preventing tachycardia during and after surgery. However, there is a higher need for fluid replacement in patients under dexmedetomidine as compared to patients not receiving the drug. This fluid need is reflected in a trend for postoperative arterial hypotension, which is more common with the drug¹⁵. Dexmedetomidine has shown to be effective also in neurosurgeries. In a case report, where craniotomy was performed in an awoken patient, dexmedetomidine had an important role in inducing sedation and analgesia and, at the same time, allowing for patient's response to verbal stimulation. Patient's consciousness level during surgery was monitored by bispectral index (BIS)³².

Dexmedetomidine continuous infusion also decreases the incidence of opioid-induced muscle stiffness, which is explained by the decreased need for such drug. In addition, there is a clear urinary output increase and a decreased incidence of shivering¹³.

Spinal or epidural dexmedetomidine administration, as opposed to clonidine where such routes are well established, is still not conclusive. There are animal studies^{3,33} comparing pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous, epidural and spinal dexmedetomidine. Results, although promising, are not conclusive about the neurotoxicity and safety of those routes.

Although dexmedetomidine being more often used for major surgeries, it may as well be used in minor surgeries always considering however its pharmacokinetic profile, thus respecting possible para-effects of its use.

ADMINISTRATION

Dexmedetomidine should be administered with the help of infusion pumps. The dose should be tailored for each patient in order to obtain the right titration for the desired effect.

In adult patients, dexmedetomidine administration in general starts with an initial $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dose for 10 minutes, followed by a maintenance continuous infusion of 0.2 to $0.7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

Dexmedetomidine is commercially available in 2 ml vials and each ml contains $100 \mu\text{g}$ of the drug. It is suggested to dilute the vial in 48 ml saline solution to obtain a final concentration of $4 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. For a 50 kg patient and respecting the preconized dilution, the infusion pump is adjusted for $75 \text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ for 10 minutes. After the initial infusion, if the desired maintenance is, for example, $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, infusion velocity will be $2.50 \text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$.

Dexmedetomidine infusion velocity should be adjusted according to the desired sedation level. Dexmedetomidine continuous infusion is administered in patients under mechanical

ventilation. There is no need to discontinue dexmedetomidine before or after extubation.

Dexmedetomidine compatibility with blood, plasma or serum infusion is not well established. However, it has been shown that dexmedetomidine is compatible when administered with the following drugs or intravenous solutions: saline solution, 5% glucose, lactated Ringer's, 20% mannitol, sodium thiopental, etomidate, vecuronium, pancuronium, succinylcholine, atracurium, mivacurium, atropine, phenylephrine, midazolam, morphine, fentanyl and plasma substitutes.

Dose adjustments should be tailored by titrating the dose until the desired effect is reached. In patients with kidney and/or liver involvement, the dose might have to be decreased.

A higher trend for arterial hypotension and bradycardia has been observed in patients above 65 years of age. In addition, there is a more marked renal involvement in those patients. That is why it is prudent to decrease the dose in elderly patients.

There are no well controlled studies on the use of dexmedetomidine in pregnant patients. It is indicated when the benefits override potential risks for those patients. Studies in rats have shown subcutaneous dexmedetomidine in the placenta. As to labor analgesia, dexmedetomidine safety has not yet been proven and it is not indicated in obstetric procedures¹³. It is still not known whether dexmedetomidine is excreted by human milk and it should be carefully administered to breast-feeding women.

There are no specific studies on withdrawal, but it is believed that if chronically administered and abruptly withdrawn, dexmedetomidine, as clonidine and other α_2 -adrenergic drugs, may lead to withdrawal symptoms. Agitation, nervousness, headache, increased stress and circulating catecholamine levels are some withdrawal signs and symptoms.

As to overdose, there are reports on patients receiving higher than preconized doses and not presenting any abnormality. However, patients receiving initial $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ infusion in 10 minutes presented marked arterial hypotension and bradycardia. There is also a report on a patient receiving an initial bolus of non-diluted dexmedetomidine, in a total dose of $19.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. This patient suffered a cardiac arrest and was successfully resuscitated.

CONCLUSION

Dexmedetomidine is an innovative drug for sedation and analgesia. Its major qualities are fast onset and titration, thus allowing for sedation and analgesia depth to be varied. In addition, it has a synergism with other commonly used anesthetic drugs with a low incidence of side effects and minimum respiratory depression.

For what has been said, this is surely a promising drug able to offer patients one of the most important requirements: comfort.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Maze M - Clinical Uses of α_2 Agonists. Refresher Courses in Anesthesiology. The ASA Inc, Philadelphia, 1992;20:132-142.
02. Hayashi Y, Maze M - Alpha- α_2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. Br J Anaesth, 1993;71:108-118.
03. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - Alfa α_2 -agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. Rev Bras Anesthesiol, 2000;50:396-404 .
04. Ahlquist RP - A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol, 1948;153:586-600.
05. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al - Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg, 2000;90:699-705.
06. Graham BA, Hammond DL, Proufit HK - Synergistic interactions between two α_2 -adrenoreceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of Sprague-Dawley rats. Pain, 2000;85: 135-143.
07. Kallio A, Scheinin M, Koulu M et al - Effects of dexmedetomidine, a selective alpha α_2 -adrenoreceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. Clin Pharmacol Ther, 1989;46:33-42.
08. Dick JB, Shafer SL - Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anaesth Pharm Review, 1993;1:238-245.
09. Virtanen R, Savola JM, Saano V et al - Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha α_2 -adrenoceptor agonist. Eur J Pharmacol, 1988;150:9-14.
10. Segal IS, Vickery RG, Walton JK et al - Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic α_2 -adrenergic receptor. Anesthesiology, 1988; 69:818-823.
11. Hall EJ, Uhrich TD, Barney JA et al - Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg, 2000;90:699-705.
12. 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.
13. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al - Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. BUMC Proceedings, 2001;14: 13-21.
14. Hynynen M, Jalonen J, Heikkilä H et al - Dexmedetomidine infusion improves perioperative adrenergic stability during coronary artery bypass surgery. J Cardiol Vascular Anesth, 1994;8(Suppl3).
15. Dyck JB, Shafer SL - Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Stanford Univers School of Medicine, 2000;1:1-5.
16. Talke PO, Traber DL, Richardson CA et al - The effect of α_2 -agonist-induced sedation and its reversal with an α_2 antagonist on organ blood flow in sheep. Anesth Analg, 2000;90:1060-1066.
17. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al - Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology, 1997;86:331-345.
18. Bloor BC, Ward DS, Maze M et al - Effects of intravenous dexmedetomidine in humans Anesthesiology, 1992;77:1134-1142.
19. Liu N, Bonnet F, Delaunay L et al - Partial reversal of the effects of extradural clonidine by oral yohimbine in postoperative patients. Br J Anaesth, 1993;70:515-518.
20. 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;78:813-852.
21. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P - Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. Anesth Analg, 1992;74:719-725.
22. Butterworth JF, Strichartz GR - The α_2 -adrenergic agonist clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth Analg, 1993;76: 259-301.
23. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ et al - Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. Eur J Pharmacol, 1979;58:19-25.
24. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. Anesthesiology, 1997;86:1055-1060.
25. Aho M, Erkola O, Kalho A - Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg, 1992;75:940-946.
26. Jonge A, Timmermans PB, van Zweiten PA - Participation of cardiac presynaptic α_2 -adrenoreceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1981;137:8-12.
27. Ruffolo Jr RR - Distribution and function of peripheral adrenoreceptors on the cardiovascular system. Pharmacol Biochem Behav, 1985;22:827-833.
28. Kubo T, Misu Y - Pharmacological characterization on the α_2 -adrenoreceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitary of the rat. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1981;317:120-125.
29. Flack JW, Bloor BC, Flack WE et al - Reduced narcotics requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. Anesthesiology, 1987;67:11-19.
30. Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN et al - Role of imidazole receptors in the vasopressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. J Pharmacol Exp Ther, 1990;253: 408-418.
31. Ferreira AA, Vicente JB, Queiróz Filho LS et al - Clonidina: medicação pré-operatória ideal para cirurgia oftálmica. Arquivos do Instituto Penido Burnier, 1990;32:7-10.
32. Bekker AY, Kaufman B, Samir H et al - The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. Anesth Analg, 2001;92:1251-1253.
33. Bucklin B, Eisenach JC, Tucker B - Pharmacokinetics and dynamic studies of intrathecal, epidural, and intravenous dexmedetomidine. Anesthesiology, 1991;75:3:A662.

RESUMEN

Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G - Dexmedetomidina: Farmacología y Uso Clínico

Justificativa y Objetivos - La dexmedetomidina es el más reciente agonista α_2 -adrenérgico en uso clínico. Presenta rápido inicio de acción siendo metabolizado en el hígado y excretado principalmente por la orina. El objetivo de esta revisión es presentar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la dexmedetomidina y su aplicación clínica en cirugías.

Contenido - Son presentadas las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la dexmedetomidina, comparándolas con la de otras drogas agonistas α_2 -adrenérgicas, que tienen como prototipo del grupo, la clonidina. Son comentados los resultados de trabajos realizados en cirugías cardíacas, vasculares, neurológicas y ginecológicas.

Conclusiones - La dexmedetomidina mostró que es una droga innovadora en lo que dice respecto a la sedación y analgesia. Se destacan como cualidades principales de la droga un rápido inicio de acción y la capacidad de permitir rápida titulación, pudiendo de este modo variar la profundidad de la sedación y de la analgesia. Además de eso, ofrece sinergismo con las demás drogas anestésicas comúnmente utilizadas, presentando baja incidencia de efectos colaterales e mínima depresión respiratoria.