

# Dexmedetomidina e neuroproteção: uma revisão de literatura

## Dexmedetomidine and neuroprotection: a literature review

Cecília Brenda Rocha Carneiro<sup>1,2</sup>.

José Carlos Rodrigues Nascimento<sup>1,2,3</sup>.

Nely Marjolie Guanabara Teixeira Reis<sup>2,4,5</sup>.

Zilvana Maria Andrade Fonteles<sup>6</sup>.

1 Escola de Saúde Pública do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, Ceará, Brasil.

3 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

4 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.

5. Instituto Doutor José Frota (IJF), Fortaleza, Ceará, Brasil.

6. Ministério da Saúde do Brasil, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** A dexmedetomidina é um agonista altamente seletivo dos receptores  $\alpha_2$ , com propriedades sedativas, ansiolíticas, analgésicas e anestésicas. Há evidências promissoras sobre os benefícios potenciais desse fármaco. O estudo tem como objetivo investigar a literatura publicada sobre o efeito neuroprotetor da administração de dexmedetomidina em procedimentos anestésicos e sedativos. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada através do levantamento das publicações indexadas, onde foram incluídos 26 artigos levantados nas bases de dados da PubMed (MedLine) e Web of Science (WoS). **Resultados:** as publicações encontradas trataram sobre os efeitos neuroprotetores da dexmedetomidina com relação ao desempenho cognitivo, à prevenção do delírio pós-operatório e da agitação ao despertar, bem como seus efeitos na autorregulação cerebral dinâmica e reatividade ao dióxido de carbono. O estudo ainda identificou casos mais específicos como a neuroproteção após cirurgia robótica, pacientes pediátricos e sua associação à raquianestesia. **Conclusão:** Concluímos que o efeito neuroprotetor da dexmedetomidina é amplo e apresenta eficácia e segurança para sua administração no intraoperatório, atuando na redução dos efeitos prejudiciais como a incidência de delírio pós-operatório, disfunção cognitiva e neurotoxicidade.

**Palavras-chave:** Dexmedetomidina. Neuroproteção. Anestesia.

### ABSTRACT

**Objective:** Dexmedetomidine is a highly selective  $\alpha_2$  receptor agonist with sedative, anxiolytic, analgesic and anesthetic properties. There is promising evidence about the potential benefits of this drug. The study aims to investigate the published literature on the neuroprotective effect of dexmedetomidine administration in anesthetic and sedative procedures. **Methodology:** The research was carried out through a survey of indexed publications, which included 26 articles surveyed in the PubMed (MedLine) and Web of Science (WoS) databases. **Results:** the publications found dealt with the neuroprotective effects of dexmedetomidine in relation to cognitive performance, the prevention of postoperative delirium and emergence agitation, as well as its effects on dynamic cerebral self-regulation and reactivity to carbon dioxide. The study also identified more specific cases such as neuroprotection after robotic surgery, pediatric patients and their association with spinal anesthesia. **Conclusion:** We conclude that the neuroprotective effect of dexmedetomidine is broad and it presents efficacy and safety for its intraoperative administration, acting in the reduction of harmful effects such as the incidence of postoperative delirium, cognitive dysfunction and neurotoxicity.

**Keywords:** Dexmedetomidine. Neuroprotection. Anesthesia.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

**Autor correspondente:** Cecília Brenda Rocha Carneiro, Rua Raimundo de Oliveira Filho, 720, Papicu, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60175-175. E-mail: cecilia\_brenda@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 27 Fev 2023; Revisado em: 19 Out 2023; Aceito em: 03 Jan 2024.

## INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina é um agonista altamente seletivo dos receptores  $\alpha_2$  com propriedades sedativas, ansiolíticas, analgésicas e anestésicas. De amplo uso na medicina, estudos têm relatado sua atuação para atenuar a neuroapoptose induzida pelo agente anestésico.<sup>1-3</sup>

Trata-se de um fármaco  $\alpha_2$ -agonista seletivo, com relação de afinidade a  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1.620:1, com ação nos receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos, o que faz com que a liberação de noradrenalina seja inibida por retroalimentação negativa, e na região pós-sináptica em diferentes locais do organismo, o que traz efeitos como: contração da musculatura lisa dos vasos, hipertensão arterial sistêmica, bradicardia, sedação e analgesia.<sup>4</sup>

Apesar das pesquisas em andamento no campo da neuroproteção, atualmente existem poucas opções farmacológicas e intervencionistas para proteger efetivamente o cérebro e a medula espinhal de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Acontece que anestésicos e sedativos comumente utilizados têm apresentado correlação direta com a ocorrência de neuroapoptose e outras alterações neurodegenerativas, com a neurotoxicidade anestésica se apresentando como um problema clínico que precisa ser considerado.<sup>5</sup>

Dentre as consequências trazidas por algumas substâncias anestésicas, cita-se o delirium, que se caracteriza como um estado de confusão mental elevada. Uma meta-análise dos riscos de delirium em adultos idosos hospitalizados sugere um risco maior de morte, institucionalização pós-aguda e demência por muito tempo após experimentar delirium. Depois de experimentar delirium, os pacientes têm maior predisposição a precisar de mais cuidados de suporte e serviços domiciliares e serem readmitidos no hospital.<sup>6</sup>

Os fatores de risco para delirium incluem idade avançada, gravidade da doença, pior estado funcional basal, comorbidades clínicas e demência. Existem consequências adversas do delirium, incluindo aumento do tempo de permanência e aumento da mortalidade.

Há evidências promissoras, mas conflitantes, sobre os benefícios potenciais de agentes como a dexmedetomidina, o que demonstra a importância desta pesquisa, considerando a revisão de estudos realizados sobre o assunto.<sup>7-9</sup> Acredita-se que é possível contribuir para melhor entendimento de sua aplicação em relação aos seus efeitos de neuroproteção.

As propriedades farmacodinâmicas únicas da dexmedetomidina como sedativo fazem dela uma droga neuroprotetora, assim, diferentes estudos têm sido realizados com vistas a melhor compreender os resultados trazidos pela sua administração nos procedimentos cirúrgicos. Essas propriedades dizem respeito à indução de um estado de sedação despertável que se assemelha ao sono natural, trazendo efeitos favoráveis na hemodinâmica cerebral.<sup>10</sup>

Considerando as pesquisas que têm sido realizadas sobre o assunto, verificou-se a necessidade de melhor compreender as evidências que estão sendo apresentadas. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo geral analisar a literatura publicada sobre o efeito neuroprotetor da administração de dexmedetomidina em procedimentos anestésicos e sedativos.

## METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada através do levantamento das publicações indexadas em bases eletrônicas de dados: PubMed (MedLine) e Web of Science (WoS). Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chaves selecionadas no DeCs (Mesh): Dexmedetomidina (*Dexmedetomidine*); Neuroproteção (*Neuroprotection*); Anestesia (*Anesthesia*).

Como critérios de inclusão foram considerados: a disponibilidade em formato completo, o recorte temporal dos últimos cinco anos (2018-2022), escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola e ser pesquisa com seres humanos. Foram excluídos os artigos que se caracterizavam como caso clínico.

A pesquisa foi realizada em cada base de dados com as estratégias de pesquisa ((*Dexmedetomidine*) AND (*Neuroprotection*)) AND (*Anesthesia*); (*Dexmedetomidine*) AND (*Neuroprotection*); e (*Dexmedetomidine*) AND (*Anesthesia*).

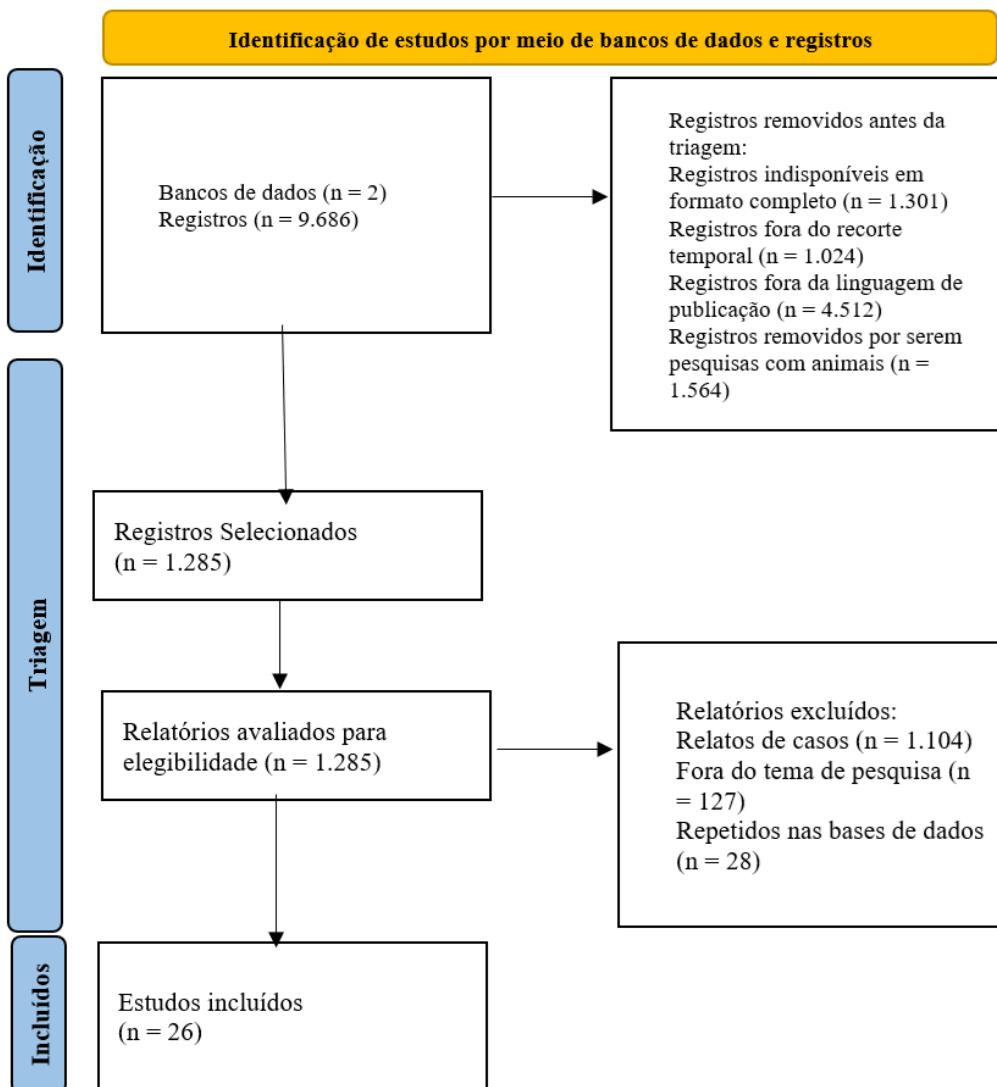
A partir do levantamento nas bases de dados foram selecionados 26 artigos como descrito na Figura 1.<sup>11</sup> Destaca-se que a aplicação da dexmedetomidina é ampla, assim muitos artigos foram excluídos por não tratarem sobre seu efeito neuroprotetor.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Farmacologia da dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um agonista do adrenoceptor  $\alpha_2$  com efeitos sedativos, ansiolíticos, simpatolíticos e poupadões de analgésicos, além de depressão mínima da função respiratória. É potente e altamente seletivo com uma razão  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1620:1. Os efeitos hemodinâmicos, que incluem hipertensão transitória, bradicardia e hipotensão, resultam das propriedades vasoconstritoras e simpatolíticas periféricas da droga.<sup>12</sup>

A dexmedetomidina apresenta farmacocinética linear na faixa de dose recomendada de 0,2 a 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  administrada como infusão intravenosa por até 24 horas. A fase de distribuição é rápida, com meia-vida de distribuição de aproximadamente seis minutos e meia-vida de eliminação de duas horas. O volume de distribuição no estado estacionário é de 118 L.<sup>13</sup> A ligação proteica média é de 94% e é constante nas diferentes concentrações plasmáticas e também semelhante em homens e mulheres. Tem deslocamento de ligação de proteína insignificante por drogas comumente usadas durante a anestesia e na Unidade Terapia Intensiva (UTI), como fentanil, cеторолако, теофилина, дигоксина и лидокаина.<sup>13</sup>

**Figura 1.** Fluxograma prisma.<sup>11</sup>

A meia-vida sensível ao contexto varia de quatro minutos após uma infusão de dez minutos e 250 minutos após uma infusão de oito horas. A biodisponibilidade oral é baixa devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. No entanto, a biodisponibilidade da dexmedetomidina administrada por via sublingual é alta (84%), oferecendo um papel potencial na sedação e pré-medicação.<sup>12</sup>

Salienta-se, ainda, que a dexmedetomidina exerce sua ação hipnótica através da ativação de  $\alpha_2$  pré e pós-sinápticos centrais-receptores no *locus ceruleus* (LC), induzindo, assim, um estado de inconsciência semelhante ao sono natural, com o aspecto único de que os pacientes permanecem facilmente despertáveis e cooperativos. Trata-se de um fármaco que é rapidamente distribuído e metabolizado principalmente por via hepática em metabólitos inativos por glucuronidação

e hidroxilação.<sup>13</sup> Ajustes de dose são necessários em pacientes com insuficiência hepática devido à menor taxa de metabolismo.<sup>14</sup>

#### Efeitos da dexmedetomidina no Sistema Nervoso Central (SNC)

A dexmedetomidina reduz o fluxo sanguíneo cerebral e a necessidade metabólica cerebral de oxigênio, mas seu efeito na pressão intracraniana (PIC) ainda não está claro. A dexmedetomidina modula a memória de trabalho espacial, melhorando o desempenho cognitivo, além de ter ação sedativa, analgésica e ansiolítica por meio do  $\alpha_2$ -AR, suprimento cerebral de oxigênio, reduzindo a excitotoxicidade e melhorando a perfusão na penumbra isquêmica.<sup>15</sup>

Reduz os níveis do glutamato responsável pela lesão cerebral celular, especialmente na hemorragia subaracnoidea. Foi demonstrado que limita os efeitos morfológicos e funcionais após lesão isquêmica (focal e global) e traumática do sistema nervoso. A dexmedetomidina ativa  $\alpha_2$ -AR na medula espinhal, reduzindo a transmissão de sinais nociceptivos como a substância P. Tem um efeito poupadour de opioides significativo e é útil na dor neuropática intratável.<sup>15</sup>

Explica-se que a resposta sedativa/hipnótica à dexmedetomidina é mediada no LC na parede dorsal da ponte rostral, localizada no assoalho lateral do quarto ventrículo. O LC é conhecido como o local do maior agregado de corpos celulares noradrenérgicos do cérebro, incluindo uma alta densidade de receptores  $\alpha_2$ .<sup>16</sup>

A ativação agonista dos receptores  $\alpha_2$  no LC suprime o disparo dos neurônios noradrenérgicos, resultando em hipotensão, bradicardia e sedação/hipnose.<sup>17</sup> A sedação/hipnose induzida pela dexmedetomidina imita o sono fisiológico normal em seus efeitos cardiovasculares e respiratórios e envolve uma via endógena de promoção do sono.<sup>17</sup>

A rápida transição da vigília-sono promovida pela dexmedetomidina pode ser explicada a partir do modelo de *flip-flop switch*, que recebe esse nome por se caracterizar como um circuito contendo elementos mutuamente inibitórios estabelecendo um loop de auto-reforço, onde a atividade em um dos lados concorrentes desliga as entradas inibitórias do outro lado e, portanto, desinibe sua própria ação. Esses circuitos promovem estados de transição mais discretas, quando um dos lados começa a superar o outro, o switch ‘vira’ para o estado alternativo, como no estado sono-vigília, por exemplo.<sup>18</sup>

Explica-se que a área perifornical no hipotálamo lateral possui neurônios orexina (ORX) que conectam os núcleos tuberomamilar (TMN) e pré-óptico ventrolateral (VLPO). Como os neurônios VLPO não possuem receptores ORX, os neurônios ORX servem principalmente para reforçar o tônus monoaminérgico (histamina, NE e 5-HT), em vez de inibir diretamente o VLPO por conta própria.<sup>18</sup>

Durante a vigília, os núcleos monoaminérgicos inibem o VLPO, aliviando assim a inibição das células monoaminérgicas, neurônios ORX e neurônios acetilcolina (Ach). Por outro lado, durante o sono, o disparo dos neurônios VLPO inibe os grupos de células monoaminérgicas. Isso também permite inibir os neurônios ORX, impedindo ainda mais a ativação monoaminérgica que pode interromper o sono. A inibição mútua direta entre o VLPO e os grupos de células monoaminérgicas forma *flip-flop switch* clássica, que produz transições bruscas de estado, mas é relativamente instável. A adição dos neurônios orexina estabiliza o interruptor.<sup>18</sup>

Diante do exposto, verifica-se que o mecanismo sedativo/hipnótico das vias endógenas do sono relacionadas à dexmedetomidina envolve a inibição do LC na ponte, o que facilita o disparo do VLPO no hipotálamo anterior.

### Efeitos neuroprotetores da dexmedetomidina com relação ao desempenho cognitivo

O desempenho cognitivo tem sido considerado entre os efeitos neuroprotetores da dexmedetomidina, sendo apontada em estudos como de Ge et al.<sup>19</sup> pela sua neuroproteção em caso de Acidente Vascular Cerebral (AVC).

A pesquisa realizada por Ge et al.<sup>19</sup> considerando pacientes submetidos à endarterectomia carotídea eletiva (ECE), na análise dos escores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e da Avaliação Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessement* – MoCA), em ambos os grupos (dexmedetomidina e controle), apresentaram declínio sutil nas primeiras 24 horas do pós-operatório. Ambos os escores foram maiores no grupo da dexmedetomidina quando comparados com o grupo controle.<sup>19</sup>

Os resultados de TNF- $\alpha$  e IL-6 foram menores de 5 minutos pós-pinçamento até 24 horas de pós-operatório e o lactato foi menor em 5 minutos pós-pinçamento no grupo D. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) foi maior de 5 minutos pós-pinçamento até 1 hora de pós-operatório em ambos os grupos, e permaneceu alto no grupo intervenção em 24 horas de pós-operatório. A partir disso, os autores concluíram que a dexmedetomidina melhorou a recuperação da cognição após ECE, potencialmente devido à redução da inflamação e aumento da expressão de BDNF.<sup>19</sup>

Os efeitos neuroprotetores da dexmedetomidina com relação ao desempenho cognitivo também foram verificados, destacando-se a significativa redução da incidência de disfunção cognitiva no pós-operatório com o uso da dexmedetomidina no período intraoperatório de pacientes submetidos à anestesia geral, além de ser verificada a melhora da pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM).<sup>20-23</sup>

Todavia, ao comparar os efeitos da sedação com dexmedetomidina, propofol ou midazolam na disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) em pacientes idosos, Li et al.<sup>24</sup> verificaram que o uso intraoperatório de DEX pode melhorar a DCPO de pacientes submetidos a operações cirúrgicas sob anestesia geral, reduzir efetivamente a incidência de DCPO e melhorar o escore MEEM.

### Efeito da dexmedetomidina no delírio pós-operatório e na prevenção de agitação ao despertar

O efeito da dexmedetomidina no delírio pós-operatório tem sido um dos principais estudos realizados, com pesquisadores que têm comprovado seu efeito de neuroproteção nesses casos.

O estudo de Tang et al.<sup>25</sup> avaliou os efeitos da DEX intravenosa durante anestesia com sevoflurano para embolização de aneurismas intracranianos na recuperação anestésica, resposta ao estresse, efeitos neuroprotetores e

delírio pós-operatório. Para tanto, os autores consideraram pacientes submetidos à embolização de um aneurisma intracraniano.

Em seus resultados, Tang et al.<sup>25</sup> evidenciaram que o uso de DEX intravenoso durante a anestesia com sevoflurano resulta em hemodinâmica mais estável e rápida recuperação durante o despertar da anestesia geral, conforme indicado pelo menor consumo cumulativo de sevoflurano, menor resposta ao estresse, melhor neuroproteção, menor incidência de delírio pós-operatório e recuperação melhorada.

Em outra investigação onde foi avaliado o efeito da dexmedetomidina no delírio pós-operatório na população de idosos, os autores sugeriram que a dexmedetomidina pode reduzir significativamente a quantidade administrada de propofol durante o procedimento anestésico-cirúrgico, resultando em um efeito neuroprotector, o que contribui para redução da incidência de delirium pós-operatório.<sup>26</sup>

A dexmetomidina apresentou eficácia e segurança na redução da incidência de delirium pós-operatório em pacientes idosos submetidos à anestesia geral prolongada em laparotomia e em cirurgias não-cardíacas.<sup>27,28</sup> Esses efeitos têm sido identificados nas primeiras 24 horas após a cirurgia através de níveis reduzidos de IL-6.<sup>29</sup>

Também considerando o público idoso, Norden et al.<sup>30</sup> avaliaram o efeito da administração perioperatória de dexmedetomidina na incidência de delirium pós-operatório em pacientes não cardiopatas e cardiopatas. Foi evidenciada que a administração perioperatória de dexmedetomidina está associada a uma menor incidência de delirium pós-operatório nos primeiros 5 dias de pós-operatório. A gravidade do delirium, rastreado com o *Intensive Care Delirium Screening Checklist*, foi comparável em ambos os grupos, com uma pontuação máxima média de 1,54. Nenhum paciente do grupo dexmedetomidina foi a óbito, enquanto no grupo controle, cinco pacientes foram a óbito ( $p = 0,029$ ).<sup>30</sup>

Kim et al.<sup>31</sup> verificaram em pacientes submetidos à cirurgia torácica que o uso da dexmedetomidina intraoperatória reduziu a agitação ao despertar, mas não o delirium pós-operatório. Os autores observaram que essa agitação ocorre por meio da produção de catecolaminas.

Corroborando com esse estudo, Turan et al.,<sup>32</sup> sugeriram evitar a infusão de dexmedetomidina nos casos de cirurgia cardíaca, visto que a incidência de fibrilação atrial foi de 121 (30%) em 397 pacientes que receberam dexmedetomidina e 134 (34%) em 395 pacientes que receberam placebo, uma diferença que não foi significativa: risco relativo 0,90 (97,8% CI 0,72, 1,15;  $p=0,34$ ). Resultado semelhante também foi verificado em relação à incidência de delirium, que aumentou de forma não significativa de 12% em pacientes que receberam placebo para 17% naqueles que receberam dexmedetomidina: 1,48 (97,8% CI 0,99–2,23). Portanto, os autores não verificaram eficácia da infusão de

dexmedetomidina nos casos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.<sup>32</sup>

#### Efeitos da dexmedetomidina no estado mental de pacientes em recuperação após cirurgia robótica

Os efeitos da dexmedetomidina na recuperação pós-operatória e estado mental em pacientes submetidos à cirurgia torácica assistida por robótica foram avaliados por Zhang et al.<sup>7</sup> Em seus resultados evidenciaram que a dexmedetomidina apresenta efeitos positivos na recuperação pós-operatória desses pacientes. Também identificaram redução significativa da perda sanguínea e da dose de propofol no grupo da dexmedetomidina ( $P<0,05$ ) quando comparado ao grupo controle.

Após a extubação, a frequência respiratória diminuiu e a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ) aumentou acentuadamente ( $P<0,05$ ) no grupo da dexmedetomidina. E, após a cirurgia, o tempo de permanência do tubo torácico e internação hospitalar reduziu significativamente no grupo da dexmedetomidina em comparação com o grupo controle ( $P<0,05$ ).<sup>7</sup>

#### Efeito da dexmedetomidina na autorregulação cerebral dinâmica e reatividade ao dióxido de carbono

O efeito da dexmedetomidina na autorregulação cerebral dinâmica e reatividade ao dióxido de carbono ainda é pouco estudado entre os pesquisadores, verificando-se ainda poucas evidências em relação ao assunto. O estudo realizado por Banik et al.<sup>33</sup> demonstrou que não há prejuízos em relação ao uso da dexmedetomidina nesses parâmetros em pacientes submetidos à cirurgia da coluna sob anestesia com sevoflurano.

#### Neuroproteção da dexmedetomidina em pacientes pediátricos

A dexmedetomidina tem sido estudada por diferentes pesquisadores em relação a sua eficiência na neuroproteção de pacientes pediátricos. Isso, porque, o sevoflurano que é amplamente utilizado na prática anestésica desse público tem sido associado ao comprometimento cognitivo a longo prazo.

O uso da dexmedetomidina no intraoperatório de lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, resultou em baixa incidência e gravidade de eventos adversos. A recomendação para esses casos é de dosagem para níveis plasmáticos estáveis de dexmedetomidina variando de 200 a 1.000 pg. ml<sup>-1</sup>.<sup>34</sup>

Em cirurgias de hérnia em lactentes, a dexmedetomidina também se mostrou eficiente, apresentando-se como uma alternativa viável à anestesia geral, reduzindo a necessidade de intubação orotraqueal.<sup>35</sup>

O uso da dexmedetomidina em crianças tem sido recomendado pela ausência de efeitos tóxicos a esse público,

além de reduzir as lesões histológicas causadas por outros anestésicos. Assim, são destacados os efeitos neuroprotetores no público pediátrico promovidos pela dexmedetomidina, além de se apresentar como um agente sedativo menos neurotóxico.<sup>36,37</sup> A redução da citotoxicidade induzida pelo propofol em relação aos neurônios hipocampais primários.<sup>38</sup>

Também considerando o uso pediátrico, Bi et al.<sup>39</sup> verificaram que a dexmedetomidina 1 µg·kg<sup>-1</sup> intranasal, com seus efeitos sedativos e analgésicos, reduziu a incidência de laringoespasmo, apneia e tosse durante a broncoscopia com fibra óptica para remoção do corpo estranho. Além disso, os autores verificaram seus resultados na redução da agitação pós-operatória sem prolongar o tempo de recuperação.

Os casos de incidência de delírio após anestesia geral no público pediátrico foram significativamente reduzidos pelo uso da dexmedetomidina, sendo indicada dosagem de 0,5 µg/kg<sup>-1</sup>.<sup>40</sup> De acordo com Han et al.,<sup>41</sup> um bolus de 0,5 µg·kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina foi mais eficaz do que um bolus de 1 mg·kg<sup>-1</sup> de propofol no tratamento do delírio de emergência durante a fase inicial pós-anestésica.

#### Efeitos da sedação com dexmedetomidina na raquianestesia

Nos casos de raquianestesia, a dexmedetomidina tem apresentado resultados semelhantes ao propofol, em relação

a não comprometer a oxigenação cerebral. Os benefícios da dexmedetomidina ficaram a cargo da estabilidade da pressão arterial média e saturação de oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>).<sup>9</sup>

#### CONCLUSÃO

Nessa revisão foi possível concluir que o efeito neuroprotetor da dexmedetomidina em procedimentos anestésicos e sedativos é amplo e apresenta eficácia e segurança para sua administração no intraoperatório, reduzindo os efeitos prejudiciais como a incidência de delírio pós-operatório, disfunção cognitiva e neurotoxicidade.

As limitações dessa revisão foram em relação a outros efeitos neuroprotetores que podem ser promovidos pela dexmedetomidina, identificando-se a escassez de estudos realizados sobre seus efeitos no estado mental de pacientes em recuperação após cirurgia robótica, na autorregulação cerebral dinâmica e reatividade ao dióxido de carbono e em casos de uso de raquianestesia.

Para estudos futuros aconselha-se o aprofundamento de pesquisas em relação ao uso da dexmedetomidina em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, já que dois estudos desaconselharam a infusão de dexmedetomidina para reduzir a fibrilação atrial ou delirium em pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia.

#### REFERÊNCIAS

- Duan X, Li Y, Zhou C, Huang L, Dong Z. Dexmedetomidine provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(9):1121-6.
- Xiong B, Shi QQ, Miao CH. Dexmedetomidine renders a brain protection on hippocampal formation through inhibition of nNOS-NO signalling in endotoxin-induced shock rats. *Brain Inj.* 2014;28(7):1003-8.
- Ji SH, Kang P, Song IS, Jang YE, Lee JH, Kim JT, et al. The effect of dexmedetomidine on neuroprotection in pediatric cardiac surgery patients: study protocol for a prospective randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):271.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, et al. Fundamentos de anestesiologia clínica. 1 ed. [place unknown]: Artmed Editora; 2017. 992 p.
- Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: infant and fetus. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(1):1-11.
- Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth.* 2020;125(4):492-504.
- Zhang LY, Zhang YH, Shen J, Luo Y. Effects of dexmedetomidine on post-operative recovery and mental status in patients receiving robotic-assisted thoracic surgery. *Ann Palliat Med.* 2019;8(4):469-75.
- Wang BJ, Li CJ, Hu J, Li HJ, Guo C, Wang ZH, et al. Impact of dexmedetomidine infusion during general anaesthesia on incidence of postoperative delirium in elderly patients after major non-cardiac surgery: study protocol of a randomised, double-blinded and placebo-controlled trial. *BMJ open.* 2018;8(4):e019549.
- Kumakura Y, Ishiyama T, Matsuoka T, Iijima T, Matsukawa T. Effects of spinal anesthesia and sedation with dexmedetomidine or propofol on cerebral regional oxygen saturation and systemic oxygenation a period after spinal injection. *J Anesth.* 2020;34(6):806-13.
- Tasbihgou SR, Barends CR, Absalom AR. The role of dexmedetomidine in neurosurgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(2):221-9.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):1-1.
- Castillo RL, Ibáñez M, Cortínez I, Carrasco-Pozo C, Farías JG, Carrasco RA, et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches. *Front Pharmacol.* 2020;10:1641.

13. Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anestesiol.* 2002;52(5):606-17.
14. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001 Jan;14(1):13-21.
15. Zhao J, Zhou C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):2903-8.
16. Sales CC, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology.* 1992;76(6):948-52.
17. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003;98(2):428-36.
18. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257-63.
19. Ge Y, Li Q, Nie Y, Gao J, Luo K, Fang X, et al. Dexmedetomidine improves cognition after carotid endarterectomy by inhibiting cerebral inflammation and enhancing brain-derived neurotrophic factor expression. *J Int Med Res.* 2019;47(6):2471-82.
20. Li J, Yin Q, Xun X, He J, Yu D, Wang Z, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on cognitive dysfunction after surgery: a updated meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):351.
21. Yu H, Kang H, Fan J, Cao G, Liu B. Influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in the elderly: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2022;12(8):e2665.
22. Yang W, Kong LS, Zhu XX, Wang RX, Liu Y, Chen LR. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(18):e15383.
23. Bahr MH, Rashwan DA, Kasem SA. The Effect of Dexmedetomidine and Esmolol on Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Middle Ear Surgery Under Hypotensive Technique: A Comparative, Randomized, Double-blind Study. *Anesth Pain Med.* 2020;11(1):e107659. Retraction in: *Anesth Pain Med.* 2024;14(3):e149456.
24. Li WX, Luo RY, Chen C, Li X, Ao JS, Liu Y, et al. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(04):437-45.
25. Tang CL, Li J, Zhang ZT, Zhao B, Wang SD, Zhang HM, et al. Neuroprotective effect of bispectral index-guided fast-track anesthesia using sevoflurane combined with dexmedetomidine for intracranial aneurysm embolization. *Neural Regen Res.* 2018;13(2):280-288.
26. Xie S, Xie M. Effect of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Pak J Pharm Sci.* 2018 Sep;31(5(Special)):2277-2281.
27. Sui X, Duan Q, Liu K, Li C. Postoperative delirium after long-term general anesthesia in elderly patients, how to reduce it?: Protocol of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(22):e25885.
28. Li CJ, Wang BJ, Mu DL, Hu J, Guo C, Li XY, et al. Randomized clinical trial of intraoperative dexmedetomidine to prevent delirium in the elderly undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Surg.* 2020;107(2):e123-32.
29. Lee C, Lee CH, Lee G, Lee M, Hwang J. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: a double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth.* 2018;47:27-32.
30. Norden J, Spies CD, Borchers F, Mertens M, Kurth J, Heidgen J, et al. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia.* 2021;76(10):1342-51.
31. Kim J, Ahn HJ, Yang M, Lee SH, Jeong H, Seong BG. Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative delirium in thoracic surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2019;66(4):371-9.
32. Turan A, Duncan A, Leung S, Karimi N, Fang J, Mao G, et al. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10245):177-85.
33. Banik S, Rath GP, Lamsal R, Bithal PK. Effect of dexmedetomidine on dynamic cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity during sevoflurane anesthesia in healthy patients. *Korean J Anesthesiol.* 2020;73(4):311-8.
34. Zuppa AF, Nicolson SC, Wilder NS, Ibla JC, Gottlieb EA, Burns KM, et al. Results of a phase 1 multicentre investigation of dexmedetomidine bolus and infusion in corrective infant cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):839-52.
35. Bong CL, Tan J, Lim S, Low Y, Sim SW, Rajadurai VS, et al. Randomised controlled trial of dexmedetomidine sedation vs general anaesthesia for inguinal hernia surgery on perioperative outcomes in infants. *Br J Anaesth.* 2019;122(5):662-70.
36. van Hoorn CE, Hoeks SE, Essink H, Tibboel D, de Graaff JC. A systematic review and narrative synthesis on the histological and neurobehavioral long-term effects of dexmedetomidine. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(2):125-36.
37. Chen XH, Chen DT, Huang XM, Chen YH, Pan JH, Zheng XC, et al. Dexmedetomidine protects against chemical hypoxia-induced neurotoxicity in differentiated PC12 cells via inhibition of NADPH oxidase 2-mediated oxidative stress. *Neurotox Res.* 2019;35(1):139-49.
38. Tu Y, Liang Y, Xiao Y, Lv J, Guan R, Xiao F, et al. Dexmedetomidine attenuates the neurotoxicity of propofol toward primary hippocampal neurons in vitro via Erk1/2/CREB/BDNF signaling pathways. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:695-706.
39. Bi Y, Ma Y, Ni J, Wu L. Efficacy of premedication with intranasal dexmedetomidine for removal of inhaled foreign bodies in children

- by flexible fiberoptic bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):219.
40. Shi M, Miao S, Gu T, Wang D, Zhang H, Liu J. Dexmedetomidine for the prevention of emergence delirium and postoperative behavioral changes in pediatric patients with sevoflurane anesthesia: a double-blind, randomized trial. Drug Des Devel Ther. 2019;13:897-905.
41. Han X, Sun X, Liu X, Wang Q. Single bolus dexmedetomidine versus propofol for treatment of pediatric emergence delirium following general anesthesia. Paediatr Anaesth. 2022;32(3):446-51.

**Como citar:**

Carneiro CB, Nascimento JC, Reis NM, Fonteles ZM. Dexmedetomidina e neuroproteção: uma revisão de literatura. Rev Med UFC. 2025;65:e83600.