



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Utilização da dexmedetomidina como sedativo em idade pediátrica: estudo clínico retrospectivo e revisão teórica**

Susana Isabel Rebocho Duarte

---

**JUNHO'2021**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Utilização da dexmedetomidina como sedativo em idade pediátrica: estudo clínico retrospectivo e revisão teórica**

Susana Isabel Rebocho Duarte

**Orientado por:**

Professora Doutora Maria Helena Regalo Fonseca

**Co-Orientado por:**

Dr<sup>a</sup> Sofia Almeida

---

**JUNHO'2021**

## RESUMO

**Introdução:** A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$  seletivo aprovado para sedação em adultos, mas que carece de aprovação formal em crianças. Os dados existentes sugerem um perfil de eficácia e segurança similar ao verificado nos adultos, mas são limitados. Este trabalho pretende adicionar informação relevante sobre a utilidade do uso da dexmedetomidina em idade pediátrica, através da análise de dados dos doentes submetidos a este fármaco na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) do Hospital de Santa Maria (HSM).

**Métodos:** Realizou-se um estudo clínico retrospectivo através da revisão dos processos clínicos dos doentes internados na UCIP do HSM que foram medicados com dexmedetomidina. Foram colhidos dados demográficos, relacionados com o internamento (motivo e duração) e com a perfusão do fármaco (tipo de ventilação no início e fim, motivo de início, dose, desmame, efeitos adversos, motivo de interrupção, sedoanalgesia concomitante).

**Resultados:** Analisaram-se dados de 17 processos. A dexmedetomidina foi iniciada para sedoanalgesia primária em 58,8% dos doentes e para rotação de fármacos nos restantes. A incidência de efeitos adversos foi de 11,8%, nomeadamente hipotensão e bradicardia, tendo sido revertidos com suspensão do fármaco ou redução da dose. Não houve registo de síndrome de abstinência em nenhum doente. A dexmedetomidina foi usada isoladamente em 1 doente. O fármaco mais frequentemente associado foi o midazolam (64,7%), seguido dos opióides. O grupo com dexmedetomidina para sedoanalgesia primária fez em média mais 1,2 ( $\pm$  0,6) fármacos para sedoanalgesia concomitante. No grupo com dexmedetomidina para rotação de fármacos, a taxa média de redução das doses da sedoanalgesia concomitante foi de 56%, tendo sido máxima para a morfina (72%), seguida do midazolam (61%).

**Conclusões:** A dexmedetomidina parece ser um fármaco seguro e eficaz em idade pediátrica, podendo contribuir para a menor utilização e redução das doses de outros sedoanalgésicos e respetivos efeitos adversos.

**Palavras-chave:** dexmedetomidina, crianças, sedação, anestesia, cuidados intensivos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dexmedetomidine is a selective  $\alpha_2$ -agonist that is approved for sedation in adults but lacks formal approval in children. The existing data suggests a safety and efficacy profile similar to what is seen in adults, but is limited. This study aims to add relevant data on the utility of dexmedetomidine in the pediatric population, through the analysis of registries from patients submitted to this drug at Santa Maria's Hospital (HSM) Pediatric Intensive Care Unit (UCIP).

**Methods:** A clinical retrospective study was conducted by reviewing the registries from the patients admitted at the HSM's UCIP that were medicated with dexmedetomidine. Demographic, admission-related (motive and duration) and drug perfusion-related data (type of ventilation in the beginning and end, reason to start, dosage, weaning-off, adverse effects, motive for suspension, concomitant sedoanalgesia) were collected.

**Results:** Data from 17 clinical registries were analyzed. Dexmedetomidine was initiated for primary sedoanalgesia in 58,8% of the patients and for drug rotation in the rest. The incidence of adverse effects was 11,8%, namely hypotension and bradycardia, which were reversed with drug suspension or dose reduction. There were no records of dexmedetomidine withdrawal syndrome. Dexmedetomidine was used as the only sedative in 1 patient. The most common drug associated to dexmedetomidine was midazolam (64,7%), followed by opioids. The group of patients with dexmedetomidine for primary sedation took on average 1,2 ( $\pm$  0,6) additional sedoanalgesic drugs. In the group of patients with dexmedetomidine for drug rotation, the average rate of reduction of concomitant sedoanalgesia dose was 56%. The reduction rate was maximum with morphine (72%), followed by midazolam (61%).

**Conclusions:** Dexmedetomidine appears to be a safe and efficient drug in the pediatric population and might contribute for a decrease in use and dosage of other sedoanalgesic drugs and their adverse effects.

**Keywords:** dexmedetomidine, children, sedation, anesthesia, intensive care.

# ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
CONTEXTUALIZAÇÃO E OBJETIVOS .....	7
REVISÃO TEÓRICA.....	8
1. FARMACOLOGIA.....	9
1.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	10
1.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	10
1.3 SISTEMA RESPIRATÓRIO.....	11
1.4 RIM.....	11
2. POTENCIAIS APLICAÇÕES EM IDADE PEDIÁTRICA.....	11
2.1 SEDOANALGESIA .....	11
2.2 REDUÇÃO DA NECESSIDADE DE OUTROS ANALGÉSICOS E SEDATIVOS .....	14
2.3 CIRURGIA CARDÍACA .....	15
2.4 PREVENÇÃO DE <i>DELIRIUM</i> .....	15
2.5 TREMOR APÓS ANESTESIA .....	17
3. POSOLOGIA .....	18
4. PERFIL DE SEGURANÇA.....	18
MÉTODOS.....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSSÃO .....	26
CONCLUSÕES.....	30
AGRADECIMENTOS.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

bpm – batimentos por minuto

CAP-D – Cornell Assessment of Pediatric *Delirium*

GABA - Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico

HSM – Hospital de Santa Maria

EEG - Eletroencefalograma

EV – Endovenoso(a)

PAED – Pediatric Anesthesia Emergence *Delirium*

RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale

REM – Rapid eye-movement

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

UCI – Unidade(s) de Cuidados Intensivos

UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

VNI – Ventilação Não Invasiva

## CONTEXTUALIZAÇÃO E OBJETIVOS

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha_2$  seletivo, aprovado para a sedação de doentes adultos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que necessitem de um nível de sedação que lhes permita manterem-se reativos à estimulação verbal (“sedação consciente”). É um sedativo com efeitos mínimos na função respiratória e no perfil hemodinâmico (Bong *et al.*, 2019), pelo que poderá ser vantajoso quando comparado com os sedativos atualmente utilizados neste contexto, que incluem opióides e benzodiazepinas, os quais têm muitos efeitos adversos, como depressão respiratória, bradicardia, hipotensão, tolerância, dependência, *delirium*, entre outros (Kamibayashi & Maze, 2000).

Na população pediátrica, este fármaco carece de aprovação formal. Os dados que existem apontam para um perfil de eficácia e segurança similar ao que se verifica nos adultos, mas ainda são limitados (Plambech & Afshari, 2015; Sottas & Anderson, 2017).

Com este trabalho, pretende-se adicionar informação relevante sobre a utilidade e perfil de segurança da dexmedetomidina na população pediátrica, através da análise de uma amostra de doentes submetidos a este fármaco numa Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos em Portugal.

## REVISÃO TEÓRICA

A sedoanalgesia é frequentemente necessária nas Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), com o objetivo primário de analgesia, sedação (por exemplo na adaptação ao ventilador) ou ambos. Num estudo sobre a abordagem da dor em UCIP com 220 doentes, cerca de 75% necessitaram de sedoanalgesia para alívio de dor ou realização de procedimentos (LaFond *et al.*, 2019). As benzodiazepinas (como o midazolam) e os opióides (como a morfina e fentanil) são frequentemente usados neste contexto. No entanto, ambos têm múltiplos efeitos adversos, como depressão respiratória, instabilidade hemodinâmica, agitação paradoxal, tolerância e dependência (Kamibayashi & Maze, 2000; Playfor *et al.*, 2006).

A dexmedetomidina, um agente sedativo mais recente, é um agonista do adrenoreceptor  $\alpha_2$  aprovado para sedação de doentes adultos em UCI que necessitem de um nível de sedação que lhes permita manterem-se reativos à estimulação verbal (correspondente a '0 a -3' na Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS]) e para doentes não intubados antes e/ou durante procedimentos de diagnóstico ou cirúrgicos que necessitem do fármaco).

Não está formalmente aprovada para a utilização em idades inferiores a 18 anos, porque os dados sobre a sua utilização nesta população ainda são limitados e o seu perfil de segurança e eficácia ainda não está plenamente estabelecido (Mason & Lerman, 2011; Plambech & Afshari, 2015). No entanto, tem muitas características que a tornam apelativa à utilização em cuidados intensivos pediátricos: tempo de semi-vida curto, não origina metabolitos ativos, induz uma depressão respiratória mínima e parece estar associada a extubação mais precoce, comparativamente aos opióides e benzodiazepinas (Hosokawa *et al.*, 2010a; Su & Hammer, 2011). Desta forma, tem sido utilizada de forma *off-label* (Andropoulos, 2018) e as publicações sugerem perfil hemodinâmico, respiratório e farmacodinâmico relativamente seguro.

Na UCIP do Hospital de Santa Maria (HSM), a dexmedetomidina é utilizada de forma mais sistemática e protocolada desde 2018, com as seguintes indicações: (1) sedação e analgesia em crianças internadas em UCI, com ou sem ventilação mecânica, que beneficiem de extubação precoce, (2) prevenção de *delirium*/ redução da duração do *delirium* e (3) no pós-operatório de cardiopatias com risco de arritmia.

## 1. FARMACOLOGIA

A dexmedetomidina é um agonista do recetor adrenérgico  $\alpha_2$  com efeitos simpaticolíticos, sedativos, amnésicos, ansiolíticos e analgésicos. É cerca de 8 vezes mais  $\alpha_2$  seletiva do que a clonidina ( $\alpha_2:\alpha_1$  1600:1 versus 200:1) (Tobias, 2007). A dexmedetomidina ativa recetores  $\alpha_2$  pré e pós-sinápticos, através dos quais inibe a secreção de noradrenalina. Existem pelo menos três subgrupos diferentes de recetores  $\alpha_2$ :  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$ . A dexmedetomidina interage com todos os três subtipos de recetores, mediando dessa forma um vasto conjunto de ações fisiológicas. Os recetores  $\alpha_2$  estão localizados ubiquamente ao longo do sistema nervoso central e periférico e foram identificados em vários órgãos, incluindo células musculares lisas, fígado e rim (Hammer et al., 2008; Kamibayashi & Maze, 2000). O adrenoreceptor  $\alpha_2$  está também presente em células  $\beta$  pancreáticas, sendo um importante regulador da homeostase da glucose e a sua ativação inibe a secreção de insulina (Görges et al., 2019). A ativação dos recetores  $\alpha_2$  resulta ainda na inibição do tremor, embora o mecanismo subjacente a este efeito permaneça desconhecido (Kamibayashi & Maze, 2000).

A dexmedetomidina está geralmente ligada a proteínas e é quase exclusivamente metabolizada no fígado pela enzima CYP2A6 do CYP-450 pelas vias de glucuronidação da UGT1A4 e UGT2B10, em metabolitos inativos (Szumita et al., 2007). Estes metabolitos são então excretados na urina (95%) e nas fezes (4%) (Gertler et al., 2001). A função renal virtualmente não tem efeito na taxa de eliminação, pelo que não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal (Kiski et al., 2019). Tem um peso molecular relativamente baixo, sendo lipofílica. A sua semi-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas e o tempo de semi-vida de distribuição é de aproximadamente 5 minutos. (Kamibayashi & Maze, 2000). A rápida distribuição tecidual e a sua cinética de eliminação curta permitem um bom nível de controlo sobre a sua concentração e, deste modo, do nível de sedação (Kiski et al., 2019). A clearance está diminuída nos recém-nascidos e vai normalizando ao longo do primeiro ano de vida, o que resulta num pequeno aumento do tempo que demoram a acordar da anestesia, mas que não parece ser clinicamente relevante (Szmuk et al., 2019).

Este fármaco tem ainda a vantagem de poder ser administrado por diversas vias: endovenosa, intramuscular, subcutânea, nasal, bucal, rectal e oral (Sottas & Anderson, 2017).

### 1.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Ao contrário de outros sedativos, a dexmedetomidina não atua nos recetores do Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA). O seu principal local de ação é o *locus ceruleus*, parte integrante do sistema reticular ativador ascendente cuja principal função é a regulação da atenção dirigida e do estado de alerta. A ligação da dexmedetomidina aos recetores  $\alpha_2$  diminui a secreção noradrenérgica e aumenta a ativação GABA no *locus ceruleus* e em formações mais caudais, como o sistema límbico, o hipotálamo e o neocórtex, originando os efeitos ansiolíticos e sedativos associados a este fármaco (Correa-Sales et al., 1992; Doze et al., 1989). A sedação induzida é descrita como um estado semelhante ao sono natural (Nelson Laura E. et al., 2003).

A dexmedetomidina apresenta também um efeito analgésico, atuando no sistema nociceptivo a diferentes níveis: altera o processamento central da dor, potencia os efeitos dos opióides, estimula recetores  $\alpha_2$  espinhais e inibe a secreção da substância P no corno dorsal da medula espinhal (Tobias, 2007).

### 1.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR

Para além dos seus efeitos simpaticolíticos, a dexmedetomidina atua também nos recetores  $\alpha_2$  presentes no núcleo dorsal motor do nervo vago, aumentando dessa forma o tónus vagal (El Amrousy et al., 2017). Tanto o efeito simpaticolítico como o efeito vagal contribuem para o seu efeito complexo bifásico na pressão arterial. O aumento inicial da pressão arterial que se segue a uma administração endovenosa em bólus de dexmedetomidina deve-se a vasoconstrição mediada pela estimulação de recetores  $\alpha_{2A}$  pós-sinápticos nas células musculares lisas dos vasos de resistência, enquanto que a bradicardia e hipotensão subsequentes são despoletadas pela estimulação de recetores  $\alpha_{2B}$  centrais, com efeitos simpaticolíticos (Kiski et al., 2019;

Tobias, 2007). A diminuição da frequência cardíaca é dose-dependente (Ebert *et al.*, 2000).

### 1.3 SISTEMA RESPIRATÓRIO

Em termos clínicos, o sistema respiratório não é afetado pela dexmedetomidina, mesmo em doses altas (Ebert *et al.*, 2000), uma vez que os recetores  $\alpha_2$  não têm um papel no centro respiratório bulbar. A eventual depressão respiratória ligeira com altas concentrações plasmáticas é mais provavelmente secundária à sedação profunda. Adicionalmente, o reflexo da tosse não é inibido (Kiski *et al.*, 2019).

### 1.4 RIM

A dexmedetomidina aumenta a taxa de filtração glomerular e a perfusão renal e, conseqüentemente, o débito urinário. A inibição da secreção da hormona antidiurética também contribui para o aumento do volume urinário (Kiski *et al.*, 2019).

## 2. POTENCIAIS APLICAÇÕES EM IDADE PEDIÁTRICA

### 2.1 SEDOANALGESIA

Há mais de uma década que os  $\alpha_2$ -agonistas são usados para sedação e diminuição da ansiedade pré-operatória e com o objetivo de diminuir a necessidade de anestesia intraoperatória. A dexmedetomidina induz sedação de forma previsível e consistente, que tem sido caracterizada como uma sedação “consciente”, “despertável” ou “cooperante”. Ao contrário de outros sedativos, como as benzodiazepinas ou o propofol, que têm o potencial para provocar *delirium*, a dexmedetomidina é o único fármaco cujo padrão de eletroencefalograma (EEG) associado é muito similar ao sono não-REM (Kiski *et al.*, 2019).

Vários estudos reportam sedação eficaz quando a dexmedetomidina é usada em conjugação com outros agentes anestésicos. Anestesia endovenosa total com dexmedetomidina e cetamina em crianças está descrita (Goyal, 2015). A adição de dexmedetomidina à cetamina proporciona maior nível de analgesia, proteção da via aérea e estabilidade cardiovascular do que o propofol isolado ou a combinação propofol/sevoflurano (Kandil *et al.*, 2016). Embora tanto a combinação de cetamina com dexmedetomidina como cetamina com midazolam, induzam sedação eficaz em crianças com queimaduras sujeitas a mudança de pensos, a primeira resulta num maior nível de sedação e menos instabilidade hemodinâmica (Gündüz *et al.*, 2011).

O estudo piloto T-REX estudou a exequibilidade de um regime de anestesia com dexmedetomidina, remifentanil e bloqueio neuromuscular regional em 60 lactentes durante cirurgia prolongada (>2 horas). O regime foi efetivo em 87,5% dos doentes, tendo completado a cirurgia sem necessidade de sevoflurano ou propofol. Os episódios de “anestesia leve” (definida como presença de hipertensão e/ou movimento) resolveram com o aumento da dose de dexmedetomidina ou remifentanil (Szmuk *et al.*, 2019). Um ensaio clínico randomizado unicêntrico, com 99 crianças com menos de 3 meses, mostrou que a sedação com dexmedetomidina e bloqueio caudal é uma técnica exequível que proporciona condições satisfatórias em mais de 90% das cirurgias a hérnias inguinais nesta população, sem necessidade de intubação traqueal e sem aumento do tempo operatório quando comparado com anestesia geral com sevoflurano (Bong *et al.*, 2019).

Adicionalmente, existe cada vez mais evidência da eficácia da dexmedetomidina como sedativo primário. Um estudo prospetivo e randomizado que comparou a dexmedetomidina ao midazolam em crianças com necessidade de ventilação mecânica (10 crianças em cada grupo), reportou melhor nível de sedação no grupo da dexmedetomidina (Tobias & Berkenbosch, 2004). Sun *et al.* demonstraram numa meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados prospetivos (n = 829 crianças), que a pré-medicação com dexmedetomidina foi superior à pré-medicação com midazolam na aceitação da separação parental e, dessa forma, na indução de sedação (Sun *et al.*, 2014). Chrysostomou *et al.* mostraram que a dexmedetomidina é eficaz em recém-nascidos, tanto de termo como pré-termo, para a realização de intubação para ventilação invasiva, com apenas 9% a necessitar de sedação extra (Chrysostomou *et al.*,

2014). Um estudo observacional de coorte sobre o seu uso durante ventilação não invasiva em 202 crianças (fora do período neonatal) criticamente doentes com insuficiência respiratória aguda mostrou que o nível de sedação pretendido foi alcançado em 83% dos doentes (Venkatraman *et al.*, 2017). Num outro estudo retrospectivo, que incluiu uma amostra de 40 crianças com dificuldade na adaptação a ventilação não invasiva (VNI), Piastra *et al.* reportaram sucesso em 36 recorrendo à dexmedetomidina como agente sedativo único. Nas restantes 4, o insucesso foi associado ao agravamento respiratório, com necessidade de ventilação invasiva (Piastra *et al.*, 2018). Há também evidência de que a dexmedetomidina pode ser usada na sedação procedimental em recém-nascidos pré-termo. (Bua *et al.*, 2018).

Relativamente a propriedades analgésicas, a eficácia deste fármaco parece ser mais limitada. Num estudo clínico randomizado duplamente cego com 60 crianças submetidas a tonsilectomia, 1 µg/kg de dexmedetomidina associou-se a menor depressão respiratória pós-operatória, mas menor analgesia efetiva do que 0.1 mg/kg de morfina (Zhuang *et al.*, 2011). Outro estudo mostrou, para as mesmas doses de ambos os fármacos, que o tempo até à administração de analgesia de resgate foi similar em ambos (Olutoye *et al.*, 2010). Como adjuvante da bupivacaína para anestesia regional, demonstrou-se, em 3 estudos randomizados, proporcionar melhor alívio da dor e um prolongamento da analgesia em até 50%, sem efeitos adversos clínicos relevantes (Obayah *et al.*, 2010).

Mais recentemente, uma meta-análise de 2016 (n = 770) concluiu que a administração intraoperatória de dexmedetomidina tanto em bólus (>0.5 µg/kg) como em perfusão contínua tem efeito como poupador de opióides e diminui a intensidade da dor pós-operatória, quando comparada com placebo. No entanto, estes efeitos não se verificaram quando o procedimento é adenotonsilectomia, possivelmente pela intensidade da dor pós-operatória associada a este procedimento (Bellon *et al.*, 2016). Por outro lado, um ensaio clínico randomizado e duplamente cego de 2020 com 120 crianças submetidas a tonsilectomia e adenotonsilectomia mostrou que a adição de 1 µg/kg de dexmedetomidina a ropivacaína para anestesia local aumentou o nível de analgesia e prolongou a sua duração após a cirurgia (Hao *et al.*, 2020). Um estudo clínico randomizado e controlado, prospetivo e duplamente cego com 60 crianças submetidas a cirurgia vitreoretiniana definiu 3 grupos de 20 doentes após indução de anestesia

geral: 1 grupo recebeu bloqueio retrobulbar com ropivacaína, outro grupo recebeu bloqueio retrobulbar com ropivacaína e 1 µg/kg de dexmedetomidina e o outro grupo ficou apenas com anestesia geral (controlo). Nenhum dos doentes do grupo que recebeu a combinação de dexmedetomidina e ropivacaína necessitou de fentanil de resgate, tanto intraoperatoriamente como no pós-operatório, por comparação com o grupo só com ropivacaína no qual este foi necessário em 3 doentes e com o grupo de controlo, no qual todos os doentes necessitaram de fentanil de resgate. Adicionalmente, os scores de dor no período pós-operatório imediato foram mais baixos para ambos os grupos com ropivacaína, mas às 6h de pós-operatório apenas o grupo com dexmedetomidina se mantinha com melhor score de dor do que o grupo de controlo (Ye *et al.*, 2019).

Estes dados sugerem que a dexmedetomidina poderá ser um agente sedativo e analgésico eficaz em idade pediátrica, tanto como agente primário, como em associação com outros fármacos.

## 2.2 REDUÇÃO DA NECESSIDADE DE OUTROS ANALGÉSICOS E SEDATIVOS

No contexto dos cuidados intensivos pediátricos, a dexmedetomidina foi primeiramente administrada com o objetivo de poupar outros fármacos analgésicos e sedativos (Czaja & Zimmerman, 2009) (Pestieu *et al.*, 2011). Vários estudos parecem corroborar esta hipótese. Um estudo clínico prospetivo duplamente cego e randomizado estudou a eficácia, tolerância e segurança da dexmedetomidina em comparação ao fentanil como adjuvantes do propofol em crianças submetidas a litotripsia extracorporal e mostrou que a necessidade de propofol foi significativamente inferior no grupo com dexmedetomidina durante a indução e a manutenção da anestesia, para um nível de sedação semelhante (Ali & El Ghoneimy, 2010).

Uma meta-análise de 2016 com 14 estudos clínicos randomizados (n = 1463) em população pediátrica (incluindo recém-nascidos), demonstrou que a administração de dexmedetomidina intraoperatoriamente (>0,5 µg/kg) reduz a dor e a necessidade de opióides na fase pós-operatória (Bellon *et al.*, 2016). Um outro estudo de 2018 avaliou prospetivamente o potencial da dexmedetomidina como poupador de midazolam na realização de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) em recém-nascidos pré-termo, à idade de termo. 51% dos recém-nascidos sedados com uma dose única de

dexmedetomidina intranasal de 3 µg/kg não necessitaram de midazolam de resgate e 47% precisaram de apenas 1 dose (Bua *et al.*, 2018).

### 2.3 CIRURGIA CARDÍACA

A dexmedetomidina foi descrita pela primeira vez como agente sedativo e analgésico primário após cirurgia cardíaca pediátrica em 2006 (Chrysostomou *et al.*, 2006; Kiski *et al.*, 2019) e tem tido um papel com crescente importância nesta área. Nesta população, a dexmedetomidina é usada com duas indicações principais: sedação nas UCIP cardíacas e para sedação durante procedimentos minimamente invasivos, como o cateterismo (Schwartz *et al.*, 2016). Para além disso, devido à sua ação simpaticolítica, questiona-se se este fármaco poderá ter um papel na prevenção de taquidisritmias. Efetivamente, existe evidência na literatura de que o seu uso profilático está associado a uma menor incidência de taquicardia ectópica juncional, uma das arritmias pós-cirurgia cardíaca mais temidas e potencialmente fatal (El Amrousy *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2018). Apesar da preocupação existente relativamente à bradicardia e hipotensão associadas à dexmedetomidina, um estudo recente de Fase I, que procurou estudar a sua segurança e farmacocinética, concluiu que, quando usada com titulação cautelosa da dosagem, a dexmedetomidina associou-se a baixa incidência e severidade de eventos adversos, nomeadamente bradicardia, taquicardia ectópica juncional, bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau e hipotensão, em crianças submetidas a cirurgia cardíaca com bypass cardiopulmonar, mostrando que pode fazer parte do esquema anestésico em cirurgia cardíaca pediátrica (Zuppa *et al.*, 2019). Poderá ainda ser benéfica em algumas situações nas quais existe disfunção diastólica, nomeadamente após cirurgia de reparação da tetralogia de Fallot, pelo seu efeito bradicardizante moderado (Kiski *et al.*, 2019).

### 2.4 PREVENÇÃO DE DELIRIUM

O *delirium* é uma disfunção neurológica aguda caracterizada por alteração da cognição e do estado de consciência, de etiologia multifatorial (American Psychiatric Association, 2000). A prevalência descrita em crianças gravemente doentes é cerca de

20%, sendo diagnosticado através da aplicação de escalas como a Cornell Assessment of Pediatric *Delirium* (CAPD), na qual um resultado  $\geq 9$  é compatível (Traube *et al.*, 2014).

A importância do reconhecimento do *delirium* nas crianças prende-se com vários motivos: (1) sendo o *delirium* uma disfunção neurológica, pode levar a uma disfunção do sistema nervoso autónomo e endócrino, cujas consequências podem ser muito graves; (2) sugere-se que o *delirium* constitui um estado de stress que provavelmente tem um impacto negativo na recuperação da doença crítica; (3) a agitação associada ao *delirium* faz-se acompanhar de outros riscos, nomeadamente o de tirarem cateteres e tubos traqueais; (4) pode ser uma experiência muito traumática para o doente e para a família que o acompanha (Schieveld & Janssen, 2014).

Os fatores de risco descritos para o desenvolvimento de *delirium* nas crianças incluem: idade  $\leq 2$  anos, perturbação do desenvolvimento, comorbilidades médicas (principalmente doença cardíaca congénita), necessidade de ventilação mecânica, cirurgia major, permanência em UCIP  $>48$ h, inflamação sistémica, dor não controlada, distúrbios do sono, gravidade da doença, bem como vários fármacos, quando utilizados por períodos prolongados e em doses altas, como benzodiazepinas, opióides, anti-epilépticos, corticoesteróides e vasopressores (Dervan *et al.*, 2020; Silver *et al.*, 2015).

No contexto dos cuidados intensivos pediátricos, o *delirium* é cada vez mais reconhecido como uma complicação frequente da doença crítica, com efeitos negativos nos *outcomes*, nomeadamente pelo prolongamento do tempo de internamento em UCIP, da necessidade de ventilação mecânica, risco de compromisso cognitivo a longo prazo e maior mortalidade global (Traube *et al.*, 2017).

Existe um subtipo de *delirium* associado ao despertar do efeito da anestesia. É uma complicação de origem desconhecida ocorrendo principalmente em crianças em idade pré-escolar, tipicamente com agentes inalados como o sevoflurano (S. Dahmani *et al.*, 2010; Souhayl Dahmani *et al.*, 2014)

A prevenção do *delirium* passa em primeiro lugar pela deteção precoce, sendo recomendado um rastreio regular em contexto de UCIP. Estratégias preventivas incluem: existência de rotinas diárias, encorajar o envolvimento dos familiares e educar sobre o *delirium*, proporcionar um ambiente familiar (com música, brinquedos, cobertores, fotografias, etc), evitar contenção, criar condições para um sono de

qualidade, rever frequentemente a medicação (principalmente os sedativos e analgésicos) e promover uma mobilização precoce (Simone *et al.*, 2017).

Reconhecem-se várias potenciais vantagens da dexmedetomidina na prevenção de *delirium*: (1) permite reduzir a utilização de outros agentes sedativos associados a maior risco de *delirium*, como as benzodiazepinas; (2) ajuda no controlo da dor pelo seu efeito analgésico e (3) promove um sono mais fisiológico, em comparação aos sedativos GABAérgicos (como as benzodiazepinas e o propofol) (Romagnoli *et al.*, 2018).

A evidência é mais robusta relativamente ao *delirium* associado ao despertar da anestesia. Uma meta-análise, de 2017 (n = 5909), mostrou que existem vários fármacos<sup>1</sup> que podem ser usados como adjuvantes anestésicos com o objetivo de reduzir este tipo de *delirium*. A dexmedetomidina foi, dos fármacos estudados, o mais eficaz neste objetivo (Wang *et al.*, 2017). Tan *et al.* corroboraram estes mesmos resultados numa meta-análise (n = 1583 crianças) mais recente (Tan *et al.*, 2019). Um estudo clínico randomizado duplamente cego com 60 crianças (31 no grupo da dexmedetomidina e 29 com placebo) mostrou que 1 µg/kg de dexmedetomidina reduz a incidência e gravidade do *delirium* ao despertar de anestesia com propofol em doentes submetidos a tonsilectomia, sem prolongar o tempo de extubação. Houve uma redução na frequência cardíaca no grupo com a dexmedetomidina, que não foi significativa pela realização de pré-medicação com atropina (Tsiotou *et al.*, 2018). Perfusões com doses inferiores (0,2 µg/kg/h) também parecem ser eficazes na redução deste tipo de *delirium*, mantendo *outcomes* favoráveis na redução da dor, náuseas e vômitos pós-operatórios e na manutenção de um perfil hemodinâmico estável (Li *et al.*, 2018).

## 2.5 TREMOR APÓS ANESTESIA

Estudos mostram que a dexmedetomidina é eficaz na prevenção e tratamento do tremor após anestesia. No entanto, a dexmedetomidina não parece ser mais eficaz do que outros fármacos já usados com este objetivo, como o tramadol (Blaine Easley *et al.*, 2007; Sahi *et al.*, 2016).

---

<sup>1</sup> Para além da dexmedetomidina, foram estudados os seguintes fármacos: cetamina, propofol, midazolam, sufentanil, fentanil, remifentanil e clonidina.

### 3. POSOLOGIA

As doses eficazes de dexmedetomidina para alcançar a sedação pretendida divergem na literatura, dependendo em grande medida da indicação a ser estudada. Estima-se que uma concentração plasmática de 0,6 µg/kg produza níveis satisfatórios de sedação em pacientes adultos em UCI e alvos semelhantes foram estimados para a sedação de crianças em UCI após cirurgia cardíaca (Hsu *et al.*, 2004; POTTS *et al.*, 2009). Venkatraman *et al.* reportaram, num estudo observacional de coorte sobre o uso da dexmedetomidina como agente sedativo único contínuo durante ventilação não invasiva em crianças, que uma infusão média de 0,61 (0,4-0,8) µg/kg/h, com um máximo de 1,5 µg/kg/h permitiu atingir um nível de sedação satisfatório em 83% dos doentes (Venkatraman *et al.*, 2017). Romagnoli *et al.* sugerem que, nos cuidados intensivos pediátricos, não deve ser utilizada uma dose de carga e a dose de infusão inicial deve variar entre 0,2 µg/kg/h e 1,4 µg/kg/h, sendo a titulação feita com base na resposta do doente (Romagnoli *et al.*, 2018). Para alcançar níveis adequados de sedação para a realização de procedimentos imagiológicos com dexmedetomidina como agente único serão necessárias doses altas, com um bólus de 2-3 µg/kg e um ritmo de perfusão de 2-3 µg/kg/h (Mason *et al.*, 2008; McMorrow & Abramo, 2012).

### 4. PERFIL DE SEGURANÇA

Um dos seus principais efeitos adversos é a bradicardia, que é um efeito dose-dependente (El Amrousy *et al.*, 2017). A sua incidência em crianças é cerca de 3% (Gong *et al.*, 2017). Sun *et al.* observaram numa meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados prospetivos (n = 829) que a dexmedetomidina se associou a valores de pressão sistólica cerca de 11 mmHg mais baixos e de frequência cardíaca cerca de 13 batimentos por minuto (bpm) mais baixos, comparativamente ao midazolam. A menor frequência cardíaca observada foi 42 bpm. As flutuações na pressão arterial sistólica e frequência cardíaca foram dose-dependentes (Sun *et al.*, 2014). Estes resultados contrastam com os de uma meta-análise de 2017 (n = 2835 crianças), na qual a incidência de bradicardia não foi significativamente afetada pela dose de dexmedetomidina, não sendo também afetada pela idade, peso corporal ou género (Gong *et al.*, 2017). Bong *et al.* observaram num ensaio clínico randomizado com 99

crianças com menos de 3 meses sujeitas a cirurgia a hérnia inguinal, que a dexmedetomidina (associada a bloqueio caudal) esteve associada a uma maior estabilidade hemodinâmica intraoperatória em comparação com a anestesia geral com sevoflurano (Bong *et al.*, 2019). Efetivamente, apesar da bradicardia, hipotensão e hipertensão transitória serem frequentes, a ocorrência de instabilidade hemodinâmica significativa é rara, mesmo quando usadas doses altas (Petroz *et al.*, 2006). O grau de bradicardia poderá correlacionar-se inversamente com a idade – com crianças mais novas a manifestarem bradicardia mais pronunciada do que crianças mais velhas (Mason *et al.*, 2008). Estão também descritos casos esporádicos de bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio sinusal e assistolia (Bharati *et al.*, 2011; Gerlach & Murphy, 2009), pelo que o seu uso está contraindicado em crianças com bloqueio cardíaco e transtornos da condução intracardíaca e deve ser usada com precaução se disfunção miocárdica grave. Em todo o caso, a mortalidade associada à administração de dexmedetomidina parece ser extremamente rara e mais frequentemente ocorre em doentes que estavam sujeitos a outros fármacos com efeito cronotrópico negativo (Kiski *et al.*, 2019), pelo que deve ser evitada em crianças tratadas com digoxina,  $\beta$ -bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio e outros agentes que provoquem bradicardia e hipotensão (Romagnoli *et al.*, 2018).

O adrenoreceptor  $\alpha_2$  está também presente em células  $\beta$  pancreáticas e inibe a secreção de insulina, podendo a sua ativação causar hiperglicemia (Lyons *et al.*, 1997). Recentemente, um ensaio clínico controlado e randomizado com 49 crianças sujeitas a doses diferentes de dexmedetomidina, no contexto de anestesia geral, mostrou um aumento ligeiro da glicémia, dose-dependente, aos 15 minutos, mas não aos 30 minutos (Görges *et al.*, 2019). Por outro lado, alguns estudos reportam que a dexmedetomidina atenua a resposta hiperglicémica associada ao stress da cirurgia (Mukhtar *et al.*, 2006; Nasr & Abdelhamid, 2013).

Numa revisão publicada recentemente, foi proposto que a dexmedetomidina é uma alternativa adequada aos anestésicos alegadamente neurotóxicos atualmente utilizados, sugerindo-se que poderá ter um efeito neuroprotetor quando coadministrado com estes anestésicos (Andropoulos, 2018). O mesmo foi observado por Van Hoorn *et al.* numa revisão sistemática sobre os efeitos histológicos e neurocomportamentais a longo prazo da dexmedetomidina, na qual se mostrou que,

em animais, a dexmedetomidina não induziu lesão histológica e apresentou um efeito benéfico quando administrada com outro anestésico. Não existem estudos clínicos sobre os efeitos a longo prazo em crianças (van Hoorn *et al.*, 2019).

A dexmedetomidina tem sido usada com segurança em perfusões por tempo prolongado. No entanto, a suspensão da perfusão pode ser acompanhada por uma síndrome de abstinência, que se pode apresentar com agitação, tremores, insónia e até convulsões. Este risco é menor quando é efetuado um esquema de desmame lento, nomeadamente uma diminuição de dose de 0,1 µg/kg/h a cada 12-24h (Takahashi *et al.*, 2016; Whalen *et al.*, 2014).

Parece também ser segura em recém-nascidos, tanto de termo como pré-termo (Chrysostomou *et al.*, 2014).

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo clínico retrospectivo através da revisão dos processos clínicos de doentes internados na UCIP do HSM que realizaram perfusão de dexmedetomidina. A Unidade recebe doentes até aos 17 anos e 365 dias com necessidade de cuidados intensivos ou em pós-operatório de cirurgias que impliquem maior instabilidade clínica.

O protocolo de utilização de dexmedetomidina na Unidade foi implementado em fevereiro de 2018 e estabelece como dose de início da perfusão 0,2 µg/kg/h, com incrementos de 0,1-0,3 µg/kg/h a cada 20-30 minutos até atingir o efeito pretendido e até uma dose máxima de 1,5 µg/kg/h. Uma dose de carga de 0,5-1 µg/kg/dose poderá ser considerada, embora geralmente não esteja indicada em doentes com sedação prévia em esquema de desmame/rotação de sedoanalgesia. Não estão indicados bólus da perfusão.

Foram colhidos: 1) dados demográficos, 2) dados relativos ao internamento (motivo e duração), 3) dados relativos ao fármaco em estudo (tipo de ventilação no início e fim da perfusão, motivo de início, duração da terapêutica, dose inicial, mínima e máxima, duração de desmame, efeitos adversos, motivo de interrupção, sedoanalgesia concomitante), 4) outros (diagnóstico estabelecido de *delirium*).

A análise dos dados foi efetuada com recurso ao programa Microsoft Excel® 2012 (Microsoft Corporation).

A revisão teórica previamente apresentada foi baseada numa pesquisa bibliográfica no banco de dados online PubMed, utilizando os termos "dexmedetomidine", "child\*", "paediatric\*", "pediatric\*", "sedation\*", "sedative\*", "anaesthesia\*", "anesthesia\*", "intensive care", "critical care" e "PICU". A seleção foi limitada a artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa, entre 2010 e 2020, que incluíssem população em idade pediátrica (0-18 anos). Foram incluídos artigos com tipologia de meta-análise, revisão sistemática, ensaio clínico randomizado ou revisão não sistemática. Os resumos foram lidos e selecionados de acordo com a sua adequação ao tema, com subsequente seleção dos relevantes para este trabalho. Foram ainda incluídas algumas referências bibliográficas constantes dos artigos selecionados.

## RESULTADOS

Após análise dos processos, 17 cumpriram os critérios de inclusão no estudo, correspondendo a 16 crianças que estiveram internadas na UCIP do HSM no período entre 2018 e 2020. Os respetivos dados foram colhidos. A idade mediana dos doentes incluídos foi de 13 anos (2 dias – 17 anos), sendo a maioria do género masculino (53%). A **Tabela 1** sumariza os dados demográficos, os diagnósticos principais e o motivo de internamento em UCIP. O principal motivo de internamento em UCIP foi insuficiência respiratória grave (53%). O tempo de internamento em UCIP foi em média de 32,6 dias ( $\pm 33,5$ ).

**TABELA 1 – Dados demográficos, diagnóstico principal e motivo de internamento em UCIP**

Género, Idade à admissão	Diagnóstico Principal	Motivo de internamento em UCIP
Feminino, 17 anos	Malária	ARDS
Feminino, 16 anos	Doença de Crohn	Síndrome de DRESS vs SAM com alteração do estado de consciência
Masculino, 13 anos	Choque séptico refratário	Instabilidade hemodinâmica; suporte de ECMO
Feminino, 14 anos	Aspergilose invasiva	Insuficiência respiratória grave; suporte de ECMO
Masculino, 10 meses	Tetralogia de Fallot	Insuficiência respiratória grave em contexto de pneumonia
Feminino, 3 anos	Eritema multiforme major vs Síndrome Stevens Johnson	Obstrução da via aérea superior
Masculino, 3 anos	Doença pulmonar crónica	Insuficiência respiratória grave
Feminino, 14 anos	Feocromocitoma	Instabilidade hemodinâmica em contexto de miocardiopatia dilatada; suporte de ECMO
Feminino, 1 dia	Hérnia diafragmática congénita	Hipertensão Pulmonar grave; suporte de ECMO
Masculino, 9 anos	LLA-T	ARDS em contexto de Pneumonia a <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Masculino, 15 anos	Pancreatite aguda	Pancreatite aguda necrotizante complicada
Masculino, 4 meses	Síndrome polimalformativa em investigação	Insuficiência respiratória grave em contexto de pneumonia
Masculino, 6 anos	Pneumonia a <i>influenza A</i>	Insuficiência respiratória grave
Masculino, 2 anos	Esclerose tuberosa	Insuficiência respiratória grave em contexto de pneumonia complicada de empiema
Feminino, 17 anos	Tuberculose Pulmonar	Insuficiência respiratória grave; suporte de ECMO
Masculino, 15 anos	Politraumatizado	TCE grave, Hipertensão intracraniana

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome, DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation, LLA-T – Leucemia Linfoblástica Aguda T, SAM – Síndrome de Ativação Macrofágica, TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

Em 10 (58,8%) doentes, a dexmedetomidina foi iniciada com a intenção primária de sedoanalgesia (ex.: sedação em doentes em respiração espontânea/ventilação não invasiva; suspeita ou diagnóstico formal de *delirium*); nos restantes, com o objetivo de poupar/rodar outros fármacos. Os dados relativos à sua administração são apresentados na **Tabela 2**. A perfusão foi interrompida em 2 doentes (12%), 1 devido a efeitos adversos e outro por nível de sedação insuficiente.

**TABELA 2 – Administração de dexmedetomidina**

Tipo de ventilação	
<b>Ao iniciar</b>	
Respiração espontânea, n (%)	4 (23,5)
Ventilação não invasiva, n (%)	3 (17,6)
Ventilação invasiva, n (%)	10 (58,8)
<b>Ao terminar</b>	
Respiração espontânea, n (%)	10 (58,8)
Ventilação não invasiva, n (%)	2 (11,8)
Ventilação invasiva, n (%)	5 (29,4)
<b>Motivo de início, n (%)</b>	
Sedoanalgesia primária	10 (58,8)
Rotação/ "poupador" de fármacos	7 (41,2)
<b>Duração de perfusão (dias), <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>	10,2 ( $\pm$ 8,9)
<b>Dose e ritmo de perfusão (<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math>)</b>	
Inicial	0,14-0,46 ( $\bar{x}$ = 0,28 $\pm$ 0,10)
Mínima	0,14 ( $\bar{x}$ = 0,23 $\pm$ 0,06)
Máxima	0,55 ( $\bar{x}$ = 0,41 $\pm$ 0,10)
<b>Realizado desmame, n (%)</b>	12 (70,6)
<b>Duração de desmame (dias), <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>	3,1 ( $\pm$ 2,1)

Durante a perfusão de dexmedetomidina, 5 (29,4%) doentes foram extubados e nenhum doente foi re-intubado.

Em 4 (23,5%) doentes não foi realizado desmame, pelos seguintes motivos: interrupção do fármaco (1 doente), terapêutica de curta duração (2 doentes) e óbito (1 doente). Um dos casos completou desmame na enfermaria após transferência.

Não foram registados sinais ou sintomas após desmame/interrupção de dexmedetomidina que pudessem corresponder a uma síndrome de abstinência, nomeadamente taquicardia, hipertensão, agitação, tremor ou alterações do sono.

Em 2 (11,8%) doentes foram registados efeitos adversos associados à dexmedetomidina, nomeadamente hipotensão (2 doentes) e bradicardia (1 doente, que também manifestou hipotensão), que motivaram a interrupção do fármaco em um deles. No outro caso, a redução da dose do fármaco foi suficiente para reverter o efeito. Estes efeitos adversos surgiram para doses de dexmedetomidina de cerca de 0,3 µg/kg/h em ambos os casos, um ao fim de 10h de perfusão, outro ao fim de 5 dias.

**TABELA 3 – Sedoanalgesia concomitante com dexmedetomidina**

Fármacos	Sedoanalgesia primária (n = 10), n (%)	Rotação de fármacos (n = 7), n (%)	Total (n = 17), n (%)
Midazolam	5 (50)	6 (86)	11 (64,7)
Morfina	2 (20)	2 (29)	4 (23,5)
Fentanil	3 (30)	4 (57)	7 (41,2)
Tramadol	1 (10)	1 (14)	2 (11,8)
Cetamina	2 (20)	1 (14)	3 (17,7)
<b>Nº de fármacos</b>			
0	1 (10)	0	1 (5,9)
1	5 (50)	1 (14,3)	6 (35,3)
2	3 (30)	5 (71,4)	8 (47,1)
3	1 (10)	1 (14,3)	2 (11,8)
$\bar{x}$ ( $\sigma$ )	1,2 ( $\pm$ 0,6)	2 ( $\pm$ 0,5)	1,7 ( $\pm$ 0,8)

Relativamente à utilização concomitante de outros agentes sedativos e analgésicos, em apenas 1 doente (5,9%) a dexmedetomidina foi usada isoladamente. O fármaco mais frequentemente associado à dexmedetomidina foi o midazolam (64,7%), seguido dos opióides (**Tabela 3**). A **Tabela 4** mostra a taxa de redução da dose dos fármacos concomitantes durante a perfusão de dexmedetomidina.

No grupo de doentes aos quais a dexmedetomidina foi administrada com o intuito de sedoanalgesia primária, metade fez 1 fármaco adicional para sedoanalgesia.

Em média, este grupo de doentes fez 1,2 ( $\pm$  0,6) fármacos para sedoanalgesia concomitante. A associação de dexmedetomidina permitiu a redução da dose do fentanil (66%), do midazolam (47%) e da morfina (40%). A taxa média de redução foi de 51%.

O grupo de doentes aos quais a dexmedetomidina foi administrada com o intuito de rotação de fármacos fez, em média, 2 ( $\pm$  0,5) fármacos adicionais. A dexmedetomidina permitiu a redução da dose da morfina (72%), do midazolam (61%) e do fentanil (36%). A taxa média de redução foi de 56%.

**TABELA 4 – Doses de sedoanalgesia concomitante com dexmedetomidina**

Motivo de início	Dose quando inicia dexmedetomidina, $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	Dose mínima concomitante, $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	Taxa de redução
<b>Sedoanalgesia Primária</b>			
Midazolam ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	1,8 ( $\pm$ 0,8)	0,6 ( $\pm$ 0,3)	47%
Morfina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )	9,0 ( $\pm$ 1,4)	4,8 ( $\pm$ 2,7)	40%
Fentanil ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )	2,2 ( $\pm$ 0,2)	0,7 ( $\pm$ 0,2)	66%
Tramadol ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ )	0,1 ( $\pm$ 0,0)	0,1 ( $\pm$ 0,0)	0%
Cetamina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	2,9 ( $\pm$ 1,2)	2,9 ( $\pm$ 1,2)	0%
<b>Rotação de fármacos</b>			
Midazolam ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	3,0 ( $\pm$ 1,0)	1,0 ( $\pm$ 0,7)	61%
Morfina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )	21,1 ( $\pm$ 0,3)	6,1 ( $\pm$ 3,5)	72%
Fentanil ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )	2,4 ( $\pm$ 1,3)	1,7 ( $\pm$ 1,0)	36%
Tramadol ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ )	0,2 ( $\pm$ 0,0)	0,2 ( $\pm$ 0,0)	0%

Foi feito o diagnóstico formal de *delirium* em 6 (35,3%) doentes no decorrer do internamento, recorrendo às escalas RASS e CAP-D. Destes, 4 necessitaram da introdução de psicofármacos para tratamento do *delirium*, nomeadamente risperidona (3 doentes) e olanzapina (1 doente).

## DISCUSSÃO

A maioria das crianças gravemente doentes em UCIP requerem medicação analgésica e sedativa que proporcione um nível contínuo de conforto e que facilite intervenções stressantes, como a ventilação mecânica (Hayden *et al.*, 2016). Existe evidência de que a utilização de dexmedetomidina proporciona conforto, permite reduzir o uso de outros fármacos mais convencionais, ajuda a prevenir e a atenuar o *delirium*, bem como os sintomas de abstinência de opióides e benzodiazepinas (Sperotto *et al.*, 2020). A grande variedade de potenciais indicações reflete o conhecimento e interesse crescentes sobre este fármaco no contexto dos cuidados intensivos pediátricos. Este estudo avaliou a utilidade e o perfil de segurança da dexmedetomidina numa amostra de doentes da UCIP do HSM.

Embora a maioria dos doentes tenha sido admitido na UCIP por insuficiência respiratória grave, houve diversidade nas idades e diagnósticos primários. A dexmedetomidina foi usada maioritariamente com a intenção de sedoanalgesia primária e ainda para rotação/poupança de outros fármacos. Estas foram também as indicações mais frequentemente encontradas numa meta-análise recente (n = 3267) (Daverio *et al.*, 2020).

Durante a perfusão de dexmedetomidina, cerca de um terço dos doentes foram extubados e nenhum doente necessitou de ser re-intubado. Isto poderá sugerir que a dexmedetomidina pode ser uma boa opção para os doentes nos quais é importante a manutenção do *drive* respiratório. A evidência científica sobre a influência deste fármaco no processo/tempo de extubação é escassa e contraditória. Estudos sobre a utilização da dexmedetomidina em crianças após cirurgia cardíaca sugerem que este fármaco pode facilitar uma extubação mais precoce (Chrysostomou *et al.*, 2006; Hosokawa *et al.*, 2010a). Por outro lado, Corbert *et al.* mostraram, em adultos após cirurgia cardíaca, que a dexmedetomidina não proporcionou maior conforto no processo de extubação em comparação ao propofol, apesar de o propofol ter sido descontinuado antes da extubação enquanto a perfusão de dexmedetomidina foi mantida (Corbett *et al.*, 2005).

Relativamente ao esquema de perfusão, a dose inicial variou entre 0,14-0,46 µg/kg/h, semelhante ao referido na literatura, de 0,2-0,4 µg/kg/h (Hayden *et al.*, 2016; Plambech & Afshari, 2015). A dose mínima registada neste estudo foi de 0,14 µg/kg/h e a máxima de 0,55 µg/kg/h, estando descritas na literatura doses mínimas de 0,05 µg/kg/h (Carney *et al.*, 2013) e máximas de 6 µg/kg/h (Petroz *et al.*, 2006). A grande variabilidade destes valores mostra a falta de consenso. A duração da perfusão variou entre 2-29 dias, estando descritas durações de até 36 dias (Carney *et al.*, 2013).

Na maioria dos doentes foi realizado desmame da dexmedetomidina, com uma duração média de cerca de 1/3 da duração total da terapêutica, conforme estipulado no protocolo desta unidade. Taxas de realização de desmame semelhantes são encontradas na literatura, com durações, no entanto, muito variáveis (0-189h), não existindo ainda consenso sobre protocolos de desmame (Burbano *et al.*, 2012; Sperotto *et al.*, 2020). Contrariamente ao que é reportado em alguns estudos (Burbano *et al.*, 2012; Shutes *et al.*, 2018; Whalen *et al.*, 2014), não foram registados sinais e sintomas após desmame/interrupção de dexmedetomidina que pudessem corresponder a uma síndrome de abstinência, nomeadamente taquicardia, hipertensão, agitação, tremor ou alterações do sono. Isto sugere que um tempo prolongado de desmame (de pelo menos 1/3 da duração total da terapêutica) pode ter um efeito protetor contra a ocorrência de manifestações de abstinência. Os estudos acima referidos descrevem incidências de síndrome de abstinência de 5-30% e sugerem efetivamente que a realização de desmame lento parece diminuir a sua incidência e intensidade. São necessários mais estudos para clarificar esta questão e estabelecer protocolos de desmame consensuais.

Na nossa amostra, foram registados eventos adversos numa minoria dos doentes (n=2, 11.7%), nomeadamente hipotensão e bradicardia, os quais motivaram a interrupção do fármaco em apenas um doente. Para além disso, verificou-se reversão total dos efeitos com a interrupção do fármaco ou redução da dose. Estes resultados apontam para um perfil de segurança favorável e são compatíveis com outros estudos (Carney *et al.*, 2013; Sperotto *et al.*, 2020), havendo, no entanto, registos de incidências um pouco superiores, de cerca de 22% (Honey *et al.*, 2010; Hosokawa *et al.*, 2010). No presente estudo, os efeitos adversos ocorreram com doses de dexmedetomidina de cerca de 0,3 µg/kg/h (em ambos os casos) e para durações de terapêutica muito

variáveis (um caso ao fim de 10h e outro ao fim de 5 dias). Os efeitos da dexmedetomidina no perfil hemodinâmico parecem ser dose e tempo dependentes (Petroz *et al.*, 2006), embora esta relação não seja encontrada por todos os autores (Gong *et al.*, 2017).

Apesar de o principal motivo de início da dexmedetomidina ter sido a sedoanalgesia primária, em apenas numa minoria dos doentes foi usada em monoterapia. Por outro lado, este grupo de doentes teve em média menos fármacos associados à dexmedetomidina do que o grupo de doentes em que a dexmedetomidina foi usada para rotação/poupar fármacos. Alguns estudos mostram a eficácia da dexmedetomidina como agente único, nomeadamente para ventilação não invasiva, ventilação mecânica e após cirurgia cardíaca (Hosokawa *et al.*, 2010a; Piastra *et al.*, 2018; Tobias & Berkenbosch, 2004). Contudo, muitos mais estudos reportam a utilização de dexmedetomidina como agente secundário e a sua eficácia em monoterapia permanece por estabelecer (Carney *et al.*, 2013; Daverio *et al.*, 2020). O fármaco mais frequentemente associado à dexmedetomidina foi o midazolam, seguido dos opióides. Na literatura, os opióides surgem muitas vezes em primeiro lugar, seguido das benzodiazepinas (Daverio *et al.*, 2020).

A associação de dexmedetomidina permitiu a redução das doses de outros fármacos sedativos e analgésicos concomitantes, nomeadamente do midazolam, da morfina e do fentanil, tanto no grupo de sedoanalgesia primária, como no grupo de rotação de fármacos. A taxa média de redução foi superior no grupo de rotação de fármacos, tendo sido máxima para a morfina (72%), seguida do midazolam (61%). Isto parece ser compatível com outros estudos que mostram que a dexmedetomidina é eficaz na redução da dose de outros agentes sedativos e analgésicos e consequentemente dos seus efeitos adversos, embora a maioria seja em contexto cirúrgico ou pós-operatório. Venn *et al.* demonstraram, num estudo com 119 adultos em contexto pós-operatório, que a dexmedetomidina permitiu uma redução das necessidades de midazolam de 80% e de morfina de 50%, comparado com placebo (Venn *et al.*, 1999). A mesma redução de morfina foi reproduzida pelos mesmos autores um ano mais tarde (Venn *et al.*, 2000).

Semelhante ao que está descrito na literatura, este estudo mostrou que a ocorrência de *delirium* é frequente em crianças gravemente doentes (Traube *et al.*, 2017). A maioria das crianças com *delirium* foram tratadas com antipsicóticos atípicos. Não existe atualmente nenhum tratamento farmacológico com evidência clínica suficiente para o tratamento do *delirium*, tanto em crianças como em adultos. Quando necessário, os especialistas recomendam a utilização *off-label* de antipsicóticos (Siegel & Traube, 2020). Kishk *et al.* mostraram que os scores de avaliação de *delirium* melhoraram em 15 crianças tratadas com antipsicóticos (Kishk *et al.*, 2019). O consenso entre os especialistas é de que os antipsicóticos apenas devem ser usados quando absolutamente necessário e descontinuados quando as manifestações de *delirium* resolvem (Capino *et al.*, 2020; Joyce *et al.*, 2015).

Este trabalho apresenta várias limitações. É um estudo com uma amostra reduzida, monocêntrico, retrospectivo e observacional, pelo que só é possível estabelecer associações. Para além disso, não foi registado o nível de sedação (com recurso a escalas) antes e durante a perfusão da dexmedetomidina para melhor compreender a sua eficácia enquanto sedativo. Por outro lado, embora se tenha mostrado que a dexmedetomidina reduz a necessidade de outros fármacos sedativos e analgésicos, não foi possível concluir se isso se traduziu numa redução dos efeitos adversos associados aos mesmos, pelo que o valor clínico destes resultados é incerto. Por último, não foi registado em que dia de internamento foi feito o diagnóstico de *delirium*, pelo que não foi possível estabelecer uma relação temporal entre a sua ocorrência e a administração de dexmedetomidina (e consequentemente o seu potencial benefício na prevenção ou tratamento do mesmo).

## CONCLUSÕES

A dexmedetomidina tem-se mostrado útil em diversas áreas da anestesiologia e cuidados intensivos em idade adulta e parece ser um fármaco promissor também para utilização em idade pediátrica, nomeadamente para sedoanalgesia primária, redução da necessidade de opióides ou benzodiazepinas, prevenção e tratamento de *delirium* pós-operatório e melhoria das condições de extubação. No entanto, para aprovação formal, necessitamos de mais investigação focada nesta população, especialmente multicêntrica e prospetiva.

Os resultados deste estudo adicionam dados sobre um perfil de segurança favorável, com uma incidência baixa de efeitos adversos, reversíveis com a redução da dose ou suspensão do fármaco. Paralelamente, a sua utilização permitiu reduzir a necessidade (tanto em número como em dose) de outros fármacos sedativos e analgésicos e potencialmente os seus efeitos adversos.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, quero agradecer à Professora Doutora Maria Helena Regalo Fonseca e à Dr<sup>a</sup> Sofia Almeida, por terem aceitado orientar e co-orientar este trabalho, respetivamente. Agradeço-lhes pela sua paciência, apoio, conselhos e, principalmente, disponibilidade, mais ainda neste período tão difícil que atravessamos.

Deixo também o meu agradecimento à Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos e à Clínica Universitária de Pediatria, pela oportunidade de desenvolver este trabalho e pela disponibilização dos dados necessários à sua elaboração.

Finalmente, não podia deixar de agradecer aos meus amigos e família, pois sem o seu apoio constante eu não teria certamente conseguido chegar até aqui.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, A. R., & El Ghoneimy, M. N. (2010). Dexmedetomidine versus fentanyl as adjuvant to propofol: Comparative study in children undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *European Journal of Anaesthesiology*, *27*(12), 1058–1064. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833e6e2d>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR* (T. F. on DSM-IV (ed.); Fourth).
- Andropoulos, D. B. (2018). Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *43*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000475928>
- Bellon, M., Le Bot, A., Michelet, D., Hilly, J., Maesani, M., Brasher, C., & Dahmani, S. (2016). Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared with Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain and Therapy*, *5*(1), 63–80. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0045-2>
- Bharati, S., Pal, A., Biswas, C., & Biswas, R. (2011). Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: A case series and review of published case reports. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, *49*(4), 165–167. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2011.11.010>
- Blaine Easley, R., Brady, K. M., & Tobias, J. D. (2007). Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Paediatric Anaesthesia*, *17*(4), 341–346. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02100.x>
- Bong, C. L., Tan, J., Lim, S., Low, Y., Sim, S. W., Rajadurai, V. S., Khoo, P. C., Allen, J., Meaney, M., & Koh, W. P. (2019). Randomised controlled trial of dexmedetomidine sedation vs general anaesthesia for inguinal hernia surgery on perioperative outcomes in infants. *British Journal of Anaesthesia*, *122*(5), 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.027>
- Bua, J., Massaro, M., Cossovel, F., Monasta, L., Brovedani, P., Cozzi, G., Barbi, E., Demarini, S., & Travan, L. (2018). Intranasal dexmedetomidine, as midazolam-sparing drug, for MRI in preterm neonates. *Paediatric Anaesthesia*, *28*(8), 747–748. <https://doi.org/10.1111/pan.13454>
- Burbano, N. H., Otero, A. V., Berry, D. E., Orr, R. A., & Munoz, R. A. (2012). Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease. *Intensive Care Medicine*, *38*(2), 300–307. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2441-8>
- Capino, A. C., Thomas, A. N., Baylor, S., Hughes, K. M., Miller, J. L., & Johnson, P. N. (2020). Antipsychotic Use in the Prevention and Treatment of Intensive Care Unit Delirium in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*, *25*(2), 81–95. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.2.81>

- Carney, L., Kendrick, J., & Carr, R. (2013). Safety and effectiveness of dexmedetomidine in the pediatric intensive care unit (SAD-PICU). *Canadian Journal of Hospital Pharmacy, 66*(1), 21–27. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v66i1.1208>
- Chrysostomou, C., Di Filippo, S., Manrique, A. M., Schmitt, C. G., Orr, R. A., Casta, A., Suchoza, E., Janosky, J., Davis, P. J., & Munoz, R. (2006). Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatric Critical Care Medicine, 7*(2), 126–131. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000200967.76996.07>
- Chrysostomou, C., Schulman, S. R., Herrera Castellanos, M., Cofer, B. E., Mitra, S., Da Rocha, M. G., Wisemandle, W. A., & Gramlich, L. (2014). A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *Journal of Pediatrics, 164*(2), 276–282.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.002>
- Corbett, S. M., Rebeck, J. A., Greene, C. M., Callas, P. W., Neale, B. W., Healey, M. A., & Leavitt, B. J. (2005). Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Critical Care Medicine, 33*(5), 940–945. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000162565.18193.E5>
- Correa-Sales, C., Rabin, B. C., & Maze, M. (1992). A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$  agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology, 76*(6), 948–952. <https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00013>
- Czaja, A. S., & Zimmerman, J. J. (2009). The use of dexmedetomidine in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine, 10*(3), 381–386. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181a3191f>
- Dahmani, S., Stany, I., Brasher, C., Lejeune, C., Bruneau, B., Wood, C., Nivoche, Y., Constant, I., & Murat, I. (2010). Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: A meta-analysis of published studies. *British Journal of Anaesthesia, 104*(2), 216–223. <https://doi.org/10.1093/bja/aep376>
- Dahmani, Souhayl, Delivet, H., & Hilly, J. (2014). Emergence delirium in children: An update. *Current Opinion in Anaesthesiology, 27*(3), 309–315. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000076>
- Daverio, M., Sperotto, F., Zanetto, L., Coscini, N., Frigo, A. C., Mondardini, M. C., & Amigoni, A. (2020). Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis\*. *Pediatric Critical Care Medicine, E467–E474*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002325>
- Dervan, L. A., Di Gennaro, J. L., Farris, R. W. D., & Watson, R. S. (2020). Delirium in a tertiary PICU: Risk factors and outcomes\*. *Pediatric Critical Care Medicine, 21*(1), 21–32. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002126>
- Doze, A., Chen, B. X., & Maze, M. (1989). Dexmedetomidine produces a hypnotic-

- anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology*, 71(1), 75–79. <https://doi.org/10.1097/00000542-198907000-00014>
- Ebert, T. J., Hall, J. E., Barney, J. A., Uhrich, T. D., & Colinco, M. D. (2000). The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 93(2), 382–394. <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>
- El Amrousy, D. M., Elshmaa, N. S., El-Kashlan, M., Hassan, S., Elsanosy, M., Hablas, N., Elrifay, S., & El-Feky, W. (2017). Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *Journal of the American Heart Association*, 6(3). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004780>
- Gerlach, A. T., & Murphy, C. V. (2009). Dexmedetomidine-associated bradycardia progressing to pulseless electrical activity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 29(12), 1492. <https://doi.org/10.1592/phco.29.12.1492>
- Gertler, R., Brown, H. C., Mitchell, D. H., & Silvius, E. N. (2001). Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. *Baylor University Medical Center Proceedings*. <https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927725>
- Gong, M., Man, Y., & Fu, Q. (2017). Incidence of bradycardia in pediatric patients receiving dexmedetomidine anesthesia: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(1), 139–147. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0411-5>
- Görgeş, M., Poznikoff, A. K., West, N. C., Brodie, S. M., Brant, R. F., & Whyte, S. D. (2019). Effects of Dexmedetomidine on Blood Glucose and Serum Potassium Levels in Children Undergoing General Anesthesia: A Secondary Analysis of Safety Endpoints During a Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and Analgesia*, 129(4), 1093–1099. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004154>
- Goyal, R. (2015). Total intravenous anesthesia with dexmedetomidine and ketamine in children. In *Paediatric Anaesthesia* (Vol. 25, Issue 7, pp. 756–757). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/pan.12658>
- Gündüz, M., Sakalli, Ş., Güneş, Y., Kesiktaş, E., Özcengiz, D., & Işık, G. (2011). Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 27(2), 220–224. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.81823>
- Hammer, G. B., Drover, D. R., Cao, H., Jackson, E., Williams, G. D., Ramamoorthy, C., Van Hare, G. F., Niksch, A., & Dubin, A. M. (2008). The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesthesia and Analgesia*, 106(1), 79–83. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000297421.92857.4e>
- Hao, J., Wu, Z., Luo, Z., & Dong, B. (2020). Addition of dexmedetomidine to ropivacaine for local infiltration anaesthesia improves analgesic efficacy after tonsillectomy

- and adenoidectomy: A randomized controlled trial. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 137. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110168>
- Hayden, J. C., Breatnach, C., Doherty, D. R., Healy, M., Howlett, M. M., Gallagher, P. J., & Cousins, G. (2016). Efficacy of  $\alpha$ 2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review. *Pediatric Critical Care Medicine*, 17(2), e66–e75. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000599>
- Honey, B. L., Harrison, D. L., Gormley, A. K., & Johnson, P. N. (2010). Evaluation of adverse events noted in children receiving continuous infusions of dexmedetomidine in the intensive care unit. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT : The Official Journal of PPAG*, 15(1), 30–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22477790>
- Hosokawa, K., Shime, N., Kato, Y., Taniguchi, A., Maeda, Y., Miyazaki, T., & Hashimoto, S. (2010a). Dexmedetomidine sedation in children after cardiac surgery\*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 11(1), 39–43. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b062d7>
- Hosokawa, K., Shime, N., Kato, Y., Taniguchi, A., Maeda, Y., Miyazaki, T., & Hashimoto, S. (2010b). Dexmedetomidine sedation in children after cardiac surgery\*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 11(1), 39–43. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b062d7>
- Hsu, Y. W., Cortinez, L. I., Robertson, K. M., Keifer, J. C., Sum-Ping, S. T., Moretti, E. W., Young, C. C., Wright, D. R., MacLeod, D. B., & Somma, J. (2004). Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I - Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 101(5), 1066–1076. <https://doi.org/10.1097/00000542-200411000-00005>
- Joyce, C., Witcher, R., Herrup, E., Kaur, S., Mendez-Rico, E., Silver, G., Greenwald, B. M., & Traube, C. (2015). *Evaluation of the Safety of Quetiapine in Treating Delirium in Critically Ill Children: A Retrospective Review*. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0093>
- Kamibayashi, T., & Maze, M. (2000). Clinical uses of  $\alpha$ 2-adrenergic agonists. In *Anesthesiology* (Vol. 93, Issue 5, pp. 1345–1349). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00030>
- Kandil, A., Subramanyam, R., Hossain, M. M., Ishman, S., Shott, S., Tewari, A., & Mahmoud, M. (2016). Comparison of the combination of dexmedetomidine and ketamine to propofol or propofol/sevoflurane for drug-induced sleep endoscopy in children. *Paediatric Anaesthesia*, 26(7), 742–751. <https://doi.org/10.1111/pan.12931>
- Kishk, O. A., Simone, S., Lardieri, A. B., Graciano, A. L., Tumulty, J., & Edwards, S. (2019). Antipsychotic Treatment of Delirium in Critically Ill Children: A Retrospective Matched Cohort Study. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 24(3). <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.3.204>

- Kiski, D., Malec, E., & Schmidt, C. (2019). Use of dexmedetomidine in pediatric cardiac anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 32(3), 334–342. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000731>
- LaFond, C. M., Hanrahan, K. S., Pierce, N. L., Perkhounkova, Y., Lares, E. L., & McCarthy, A. M. (2019). Pain in the pediatric intensive care unit: How and what are we doing? *American Journal of Critical Care*, 28(4), 265–273. <https://doi.org/10.4037/ajcc2019836>
- Li, H., Zhang, L., Shi, M., Yang, S., Li, S., & Gao, S. (2018). Impact of Dexmedetomidine on Pediatric Agitation in the Postanesthesia Care Unit. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 33(1), 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.03.005>
- Liu, Y., Bian, W., Liu, P., Zang, X., Gu, X., & Chen, W. (2018). Dexmedetomidine improves the outcomes in paediatric cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 26(5), 852–858. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy043>
- Lyons, F. M., Bew, S., Sheeran, P., & Hall, G. M. (1997). Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 78). <https://doi.org/10.1093/bja/78.2.134>
- Mason, K. P., & Lerman, J. (2011). Dexmedetomidine in children: Current knowledge and future applications. In *Anesthesia and Analgesia* (Vol. 113, Issue 5, pp. 1129–1142). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822b8629>
- Mason, K. P., Zurakowski, D., Zgleszewski, S. E., Robson, C. D., Carrier, M., Hickey, P. R., & Dinardo, J. A. (2008). High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Paediatric Anaesthesia*, 18(5), 403–411. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02468.x>
- McMorrow, S. P., & Abramo, T. J. (2012). Dexmedetomidine sedation: Uses in pediatric procedural sedation outside the operating room. *Pediatric Emergency Care*, 28(3), 292–296. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182495e1b>
- Mukhtar, A. M., Obayah, E. M., & Hassona, A. M. (2006). The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 103(1), 52–56. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000217204.92904.76>
- Nasr, D. A., & Abdelhamid, H. M. (2013). The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 16(2), 109–114. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.109744>
- Nelson Laura E., B. A., Lu Ph.D., Jun, M. D., Guo Tianzhi, M. D., Saper Ph.D., Clifford B., M. D., Franks Nicholas P., P. D., & Maze Ch.B., F.R.C.P., F.R.C.A. F.MedSci., Mervyn, M. B. (2003). The  $\alpha$ 2-Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine Converges on an Endogenous Sleep-promoting Pathway to Exert Its Sedative Effects. *Anesthesiology*, 98(2), 428–436. <http://dx.doi.org/0000542-200302000-00024>

- Obayah, G. M., Refaie, A., Aboushanab, O., Ibraheem, N., & Abdelazees, M. (2010). Addition of dexmedetomidine to bupivacaine for greater palatine nerve block prolongs postoperative analgesia after cleft palate repair. *European Journal of Anaesthesiology*, 27(3), 280–284. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283347c15>
- Olutoye, O. A., Glover, C. D., Diefenderfer, J. W., McGilberry, M., Wyatt, M. M., Larrier, D. R., Friedman, E. M., & Watcha, M. F. (2010). The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesthesia and Analgesia*, 111(2), 490–495. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181e33429>
- Pestieau, S. R., Quezado, Z. M. N., Johnson, Y. J., Anderson, J. L., Cheng, Y. I., McCarter, R. J., Choi, S., & Finkel, J. C. (2011). High-dose Dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children. *Canadian Journal of Anesthesia*, 58(6), 540–550. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9493-7>
- Petroz, G. C., Sikich, N., James, M., Van Dyk, H., Shafer, S. L., Schily, M., & Lerman, J. (2006). A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology*, 105(6), 1098–1110. <https://doi.org/10.1097/00000542-200612000-00009>
- Piastra, M., Pizza, A., Gaddi, S., Luca, E., Genovese, O., Picconi, E., De Luca, D., & Conti, G. (2018). Dexmedetomidine is effective and safe during NIV in infants and young children with acute respiratory failure. *BMC Pediatrics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1256-y>
- Plambech, M. Z., & Afshari, A. (2015). Dexmedetomidine in the pediatric population: A review. *Minerva Anestesiologica*, 81(3), 320–332.
- Playfor, S., Jenkins, I., Boyles, C., Choonara, I., Davies, G., Haywood, T., Hinson, G., Mayer, A., Morton, N., Ralph, T., & Wolf, A. (2006). Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 32, Issue 8, pp. 1125–1136). Intensive Care Med. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0190-x>
- POTTS, A. L., ANDERSON, B. J., WARMAN, G. R., LERMAN, J., DIAZ, S. M., & VILO, S. (2009). Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care - a pooled analysis. *Pediatric Anesthesia*, 19(11), 1119–1129. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.03133.x>
- Romagnoli, S., Amigoni, A., Blangetti, I., Casella, G., Chelazzi, C., Forfori, F., Garisto, C., Mondardini, M. C., Moltrasio, M., Pasero, D., Principi, T., Ricci, Z., Tara Ntino, F., & Conti, G. (2018). Light sedation with dexmedetomidine: A practical approach for the intensivist in different ICU patients. *Minerva Anestesiologica*, 84(6), 731–746. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12350-9>
- Sahi, S., Singh, M. R., & Katyal, S. (2016). Comparative efficacy of intravenous dexmedetomidine, clonidine, and tramadol in postanesthesia shivering. *Journal of*

- Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 32(2), 240–244.  
<https://doi.org/10.4103/0970-9185.182109>
- Schieveld, J. N. M., & Janssen, N. J. J. F. (2014). Delirium in the pediatric patient: On the growing awareness of its clinical interdisciplinary importance. *JAMA Pediatrics*, 168(7), 595–596. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.125>
- Schwartz, L. I., Twite, M., Gulack, B., Hill, K., Kim, S., & Vener, D. F. (2016). The Perioperative Use of Dexmedetomidine in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease: An Analysis from the Congenital Cardiac Anesthesia Society-Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Disease Database. *Anesthesia and Analgesia*, 123(3), 715–721. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001314>
- Shutes, B. L., Gee, S. W., Sargel, C. L., Fink, K. A., & Tobias, J. D. (2018). Dexmedetomidine as single continuous sedative during noninvasive ventilation: Typical usage, hemodynamic effects, and withdrawal. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19(4), 287–297. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001451>
- Siegel, E. J., & Traube, C. (2020). Pediatric delirium: epidemiology and outcomes. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(6), 743–749. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000960>
- Silver, G., Traube, C., Gerber, L. M., Sun, X., Kearney, J., Patel, A., & Greenwald, B. (2015). Pediatric Delirium and Associated Risk Factors: A Single-Center Prospective Observational Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(4), 303–309. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000356>
- Simone, S., Edwards, S., Lardieri, A., Walker, L. K., Graciano, A. L., Kishk, O. A., & Custer, J. W. (2017). Implementation of an ICU Bundle: An Interprofessional Quality Improvement Project to Enhance Delirium Management and Monitor Delirium Prevalence in a Single PICU. *Pediatric Critical Care Medicine*, 18(6), 531–540. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001127>
- Sottas, C. E., & Anderson, B. J. (2017). Dexmedetomidine: The new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? *Current Opinion in Anaesthesiology*, 30(4), 441–451. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000488>
- Sperotto, F., Mondardini, M. C., Dell'oste, C., Vitale, F., Ferrario, S., Lapi, M., Ferrero, F., Dusio, M. P., Rossetti, E., Daverio, M., & Amigoni, A. (2020). Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX)\*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 625–636. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002350>
- Su, F., & Hammer, G. B. (2011). Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 10, Issue 1, pp. 55–66). Expert Opin Drug Saf. <https://doi.org/10.1517/14740338.2010.512609>
- Sun, Y., Lu, Y., Huang, Y., & Jiang, H. (2014). Is dexmedetomidine superior to midazolam as a premedication in children? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatric Anaesthesia*, 24(8), 863–874.

<https://doi.org/10.1111/pan.12391>

Szmuk, P., Andropoulos, D., McGowan, F., Brambrink, A., Lee, C., Lee, K. J., McCann, M. E., Liu, Y., Saynhalath, R., Bong, C. L., Anderson, B. J., Berde, C., De Graaff, J. C., Disma, N., Kurth, D., Loepke, A., Orser, B., Sessler, D. I., Skowno, J. J., ... Davidson, A. (2019). An open label pilot study of a dexmedetomidine-remifentanyl-caudal anesthetic for infant lower abdominal/lower extremity surgery: The T REX pilot study. *Paediatric Anaesthesia*, *29*(1), 59–67. <https://doi.org/10.1111/pan.13544>

Szumita, P. M., Baroletti, S. A., Anger, K. E., & Wechsler, M. E. (2007). Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *64*(1), 37–44. <https://doi.org/10.2146/ajhp050508>

Takahashi, Y., Ueno, K., Ninomiya, Y., Eguchi, T., Nomura, Y., & Kawano, Y. (2016). Potential risk factors for dexmedetomidine withdrawal seizures in infants after surgery for congenital heart disease. *Brain and Development*, *38*(7), 648–653. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.02.003>

Tan, D., Xia, H., Sun, S., & Wang, F. (2019). Effect of ancillary drugs on sevoflurane related emergence agitation in children undergoing ophthalmic surgery: A Bayesian network meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, *19*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0810-y>

Tobias, J. D. (2007). Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. In *Pediatric Critical Care Medicine* (Vol. 8, Issue 2, pp. 115–131). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000257100.31779.41>

Tobias, J. D., & Berkenbosch, J. W. (2004). Sedation during Mechanical Ventilation in Infants and Children: Dexmedetomidine Versus Midazolam. *Southern Medical Journal*, *97*(5), 451–455. <https://doi.org/10.1097/00007611-200405000-00007>

Traube, C., Silver, G., Gerber, L. M., Kaur, S., Mauer, E. A., Kerson, A., Joyce, C., & Greenwald, B. M. (2017). Delirium and mortality in critically ill children: Epidemiology and outcomes of pediatric delirium. *Critical Care Medicine*, *45*(5), 891–898. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002324>

Traube, C., Silver, G., Kearney, J., Patel, A., Atkinson, T. M., Yoon, M. J., Halpert, S., Augenstein, J., Sickles, L. E., Li, C., & Greenwald, B. (2014). Cornell Assessment of Pediatric Delirium: A Valid, Rapid, Observational Tool for Screening Delirium in the PICU\* HHS Public Access. *Crit Care Med*, *42*(3), 656–663. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b76>

Tsiotou, A. G., Malisiova, A., Kouptsova, E., Mavri, M., Anagnostopoulou, M., & Kalliardou, E. (2018). Dexmedetomidine for the reduction of emergence delirium in children undergoing tonsillectomy with propofol anesthesia: A double-blind, randomized study. *Paediatric Anaesthesia*, *28*(7), 632–638. <https://doi.org/10.1111/pan.13397>

- van Hoorn, C. E., Hoeks, S. E., Essink, H., Tibboel, D., & de Graaff, J. C. (2019). A systematic review and narrative synthesis on the histological and neurobehavioral long-term effects of dexmedetomidine. *Paediatric Anaesthesia*, *29*(2), 125–136. <https://doi.org/10.1111/pan.13553>
- Venkatraman, R., Hungerford, J. L., Hall, M. W., Moore-Clingenpeel, M., & Tobias, J. D. (2017). Dexmedetomidine for Sedation during Noninvasive Ventilation in Pediatric Patients\*. *Pediatric Critical Care Medicine*, *18*(9), 831–837. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001226>
- Venn, R. M., Bradshaw, C. J., Spencer, R., Brealey, D., Caudwell, E., Naughton, C., Vedio, A., Singer, M., Feneck, R., Treacher, D., Willatts, S. M., & Grounds, R. M. (1999). Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, *54*(12), 1136–1142. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x>
- Venn, R. M., Hell, J., & Grounds, R. M. (2000). Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care*, *4*(5), 302–308. <https://doi.org/10.1186/cc712>
- Wang, X., Deng, Q., Liu, B., & Yu, X. (2017). Preventing Emergence Agitation Using Ancillary Drugs with Sevoflurane for Pediatric Anesthesia: A Network Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, *54*(9), 7312–7326. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0229-0>
- Whalen, L. D., Di Gennaro, J. L., Irby, G. A., Yanay, O., & Zimmerman, J. J. (2014). Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*, *15*(8), 706–714. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000200>
- Ye, W., Hu, Y., Wu, Y., Zhu, Z., Jin, X., & Hu, Z. (2019). Retrobulbar dexmedetomidine in pediatric vitreoretinal surgery eliminates the need for intraoperative fentanyl and postoperative analgesia: A randomized controlled study. *Indian Journal of Ophthalmology*, *67*(6), 922. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1905\\_18](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1905_18)
- Zhuang, P. J., Wang, X., Zhang, X. F., Zhou, Z. J., & Wang, Q. (2011). Postoperative respiratory and analgesic effects of dexmedetomidine or morphine for adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnoea. *Anaesthesia*, *66*(11), 989–993. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06817.x>
- Zuppa, A. F., Nicolson, S. C., Wilder, N. S., Ibla, J. C., Gottlieb, E. A., Burns, K. M., Stylianou, M., Trachtenberg, F., Ni, H., Skeen, T. H., & Andropoulos, D. B. (2019). Results of a phase 1 multicentre investigation of dexmedetomidine bolus and infusion in corrective infant cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, *123*(6), 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.06.026>