
USO DA DEXMEDETOMIDINA NO TRATAMENTO DE “DELIRIUM” EM AMBIENTE HOSPITALAR: REVISÃO SISTEMÁTICA

USE OF DEXMEDETOMIDINE IN THE TREATMENT OF “DELIRIUM” IN A HOSPITAL SETTING: SYSTEMATIC REVIEW.

SANTOS, R. H.¹; JÚNIOR, E. H.²; CORRER, C. J. ³

¹Farmacêutica, Hospital de Clínicas do Paraná,

²Farmacêutico, Mestrando, Universidade Federal do Paraná,

³Professor Adjunto, Universidade Federal do Paraná.

*Autor para correspondência: rosebioquimica@gmail.com

RESUMO:

A Dexmedetomidina é agonista dos receptores adrenérgicos α_2 . Apresenta propriedades sedativas e analgésicas. O estudo MENDS (PANDHARIPANDE PP *et al*, 2007) evidencia seu uso favorável em reduzir “*Delirium*”. O objetivo desta revisão sistemática foi determinar qual é o papel da Dexmedetomidina no tratamento de “*Delirium*”. A busca foi realizada no PubMed e Scopus. As pesquisas ocorreram entre o mês de Outubro de 2013 a Maio de 2014, com os descritores: “Dexmedetomidina” e “*Delirium*”. Todos os estudos primários relacionando Dexmedetomidina e “*Delirium*” foram selecionados, analisados e incluídos para extração de dados. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol. A busca eletrônica resultou em 250 citações sendo 26 artigos incluídos. Destes, 25 relatam uso favorável da Dexmedetomidina. As unidades que utilizam esse medicamento são as UTI(s), geral ou cardiológica. O método CAM-ICU continua sendo usado para avaliação de “*Delirium*”. Os principais efeitos colaterais são: hipotensão e bradicardia. A faixa etária apresentou variação entre os estudos, entre 18 meses até pacientes com mais de 60 anos. A via de administração desse medicamento, no geral, é endovenosa. A Dexmedetomidina foi comparada com Midazolam, Propofol e Lorazepam. Seu uso reduz tempo de ventilação mecânica, tempo de internamento e conseqüentemente custo para o hospital. Apesar de um número pequeno de estudos com pequenas amostras os estudos mostram que a Dexmedetomidina apresenta melhores resultados em reduzir “*Delirium*”, seja na presença, incidência e/ou duração, em diversas situações clínicas, nas diversas faixas etárias e em qualquer unidade de terapia intensiva, seja ela UTI geral ou UTI cardiológica.

Palavras-Chave: Dexmedetomidina, “*Delirium*”, UTI, Agitação, Emergência.

ABSTRACT:

Dexmedetomidine is agonist of α_2 adrenergic receptors, presenting sedative and analgesic properties. The MENDS study (PANDHARIPANDE PP *et al*; 2007) evidences its favorable use in “*Delirium*” reduction. The objective of this systematic review was to determine the function of Dexmedetomidine in the treatment of “*Delirium*”. The search was made on PubMed and Scopus. The research occurred between October 2013 to May 2014, using the keywords: “Dexmedetomidina” and “*Delirium*”. All primary studies relating Dexmedetomidine and “*Delirium*” were selected, analyzed and included for data

extraction. Articles in English, Portuguese and Spanish were selected. The electronic research resulted in 250 citations, 26 articles included. Of these, 25 reported favorable use of Dexmedetomidine. This drug is used in ICU, general or cardiac. The CAM-ICU method continues to be used in the evaluation of "Delirium". The main side effects are: hypotension and bradycardia. The age range showed variation between studies, among patients with 18 months for patients over 60 years. The most common administration route of this drug, in general, is endovenous. Dexmedetomidine was compared to Midazolam, Propofol and Lorazepam. Its use reduces time on mechanical ventilation, length of hospital stays and, consequently, costs to the hospital. Despite the few studies with reduce number samples, the research shows that dexmedetomidine presents the best results in reducing "Delirium", whether in the presence, incidence and/or duration, in several clinical situations, in different age ranges and in any intensive care unit, be it general or cardiac ICU.

Key words: dexmedetomidine, "Delirium", ICU, Agitation, Emergency.

1. INTRODUÇÃO

"*Delirium*" deriva do latim "delirare", que significa, literalmente, "estar fora do lugar". No entanto, seu significado figurado é "estar insano, confuso, fora de si". Essa condição tem sido associada à maior tempo de permanência do paciente no hospital, aumento da morbimortalidade, assim como ao aumento de custos. Condição comum no ambiente de UTI, particularmente em idosos. De acordo com (FERNANDES *et al.*, 2009), pode ser causada por diversos fatores, estando associada à doença de base, (alterações metabólicas, medicações, sepse, encefalopatia), ou fatores externos (YAZBEK-KARAM; AOUAD, 2006). É uma categoria diagnóstica da Classificação Internacional de Doenças, a CID-10, (OMS, 1993) e do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana (APA) (YOONSUN; ZIMMERMANN, 2013). O início, geralmente, é agudo variando de algumas horas até poucos dias. Seu curso é flutuante ao longo de 24h, frequentemente acompanhado de alterações do ciclo sono-vigília. Caracteristicamente, o paciente em "*Delirium*" apresenta sonolência diurna e agitação noturna. Sua prevalência em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) varia entre os diversos estudos, e pode acometer até 80% dos pacientes criticamente enfermos sob ventilação mecânica (FERNANDES *et al.*, 2009).

Dexmedetomidina (ALI; ABDELLATIF, 2013) é um agonista dos receptores adrenérgicos α_2 e possui propriedades sedativas e analgésicas, sem depressão respiratória significativa em doses clínicas (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). Por apresentar ação no Sistema Nervoso Central (SNC) têm a propriedade de reduzir a necessidade de drogas anestésicas. De acordo com (BAGATINI *et al.*, 2000) deve ser usada com cautela, em pacientes com insuficiência hepática e com idade superior a 65 anos, pois apresenta efeitos importantes nos parâmetros cardiovasculares, podendo induzir à hipotensão arterial grave (SHEHABI *et al.*, 2013). Um importante estudo duplo-cego recente, o estudo MENDS (Maximização de Eficácia da Sedação Desejada e

Redução da Disfunção Neurológica) (PANDHARIPANDE, SHINTANI, PETERSON, 2007) demonstra que os pacientes tratados com Dexmedetomidina resultam em mais dias vivos sem “*Delirium*” ou coma.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada entre outubro de 2013 a maio de 2014, utilizando as bases de dados PubMed e Scopus. Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol. Artigos relacionados com abstinência alcoólica foram excluídos, assim como os que não tinham relação com o medicamento Dexmedetomidina e aqueles com poucos dados para correlacionar a condição estudada. Os descritores utilizados foram: “*Delirium*” e “Dexmedetomidine”. Foram selecionados estudos primários referentes ao assunto “*Delirium*” e que tinham alguma relação com o medicamento. Dois revisores, independentemente, selecionaram os estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Na avaliação dos artigos foram observados os seguintes aspectos: unidades de internação em uso do medicamento; instrumentos utilizados para avaliação de “*Delirium*”, principais efeitos colaterais; complicações do medicamento; faixa etária dos pacientes; vias de administração; descrição de outros medicamentos usados para “*Delirium*”, relação com ventilação mecânica; tamanho da amostra; outros medicamentos que podem contribuir para o agravamento de “*Delirium*”.

3. RESULTADOS

A busca rendeu 250 registros, foram removidos os que estavam em duplicata, restando 199 citações para posterior triagem. Desses, foram selecionados 64 artigos para a próxima etapa, conforme os critérios de inclusão e exclusão. Depois de realizadas reuniões de consenso e discussões com o segundo revisor, eliminando os que estavam na dúvida e demais critérios, 26 artigos foram selecionados ao final, conforme demonstrado de forma mais clara na **FIGURA 1**. A Dexmedetomidina é um medicamento que possui uma ampla aplicação clínica. Seu uso é empregado em vários procedimentos cirúrgicos e em numerosas condições de saúde, conforme demonstrado na **TABELA 1**. Nela, também, são apresentadas informações gerais sobre os 26 estudos incluídos. Desses, 07 foram publicados em 2013. A maioria dos artigos encontrados trata-se de estudos randomizados duplo-cegos. A composição das amostras variou bastante, sendo um “n” máximo de 724 pacientes. A faixa etária

também apresentou uma variação entre os estudos, com idade mínima de 18 meses a pacientes com mais de 60 anos usando Dexmedetomidina. Em relação aos procedimentos e/ou cirurgias que fizeram uso da Dexmedetomidina, destacam-se a cirurgia de revascularização do miocárdio, uso em lesão cerebral e ventilação mecânica. Conforme (JI *et al.*, 2013) o uso da Dexmedetomidina no pré ou pós-operatório de cirurgia cardíaca reduz a presença de “*Delirium*”.

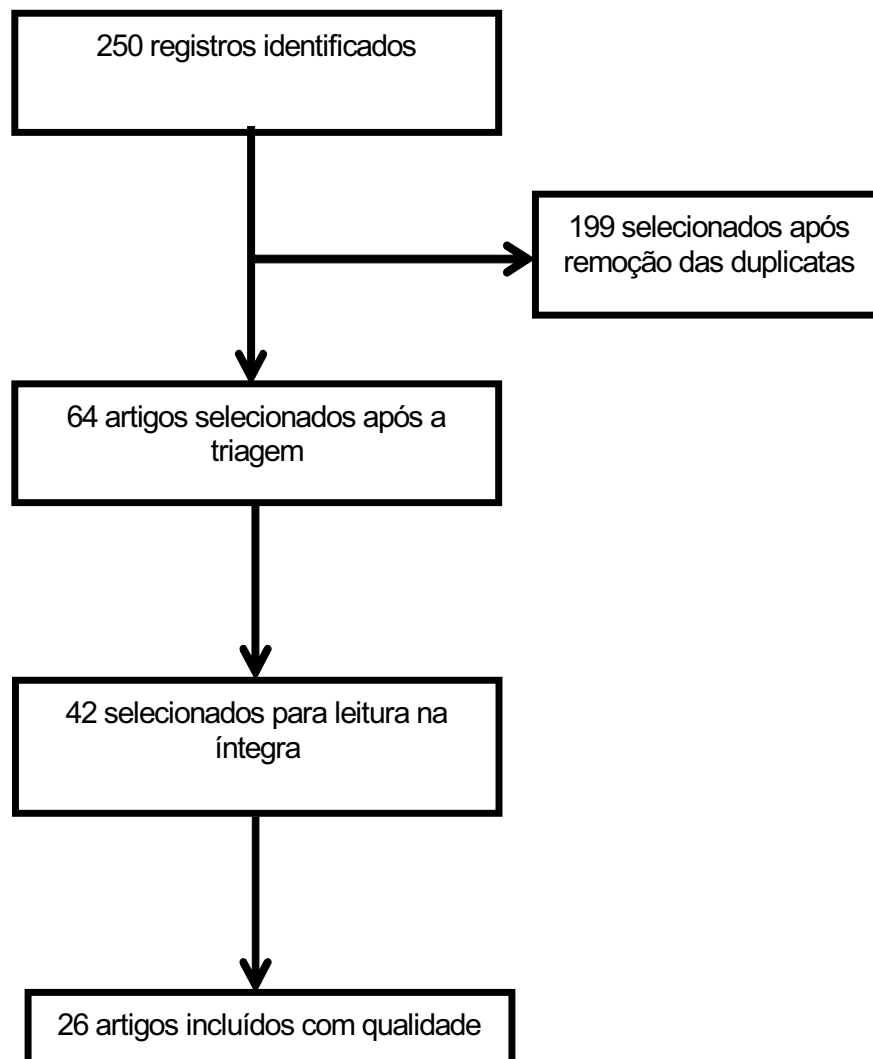


FIGURA 1. FLOWCHART REVISÃO SISTEMÁTICA - DIAGRAMA DO RESULTADO DA APLICAÇÃO DOS FILTROS DE BUSCA, LIMITES E CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO.

TABELA 1. DADOS GERAIS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

Referência	Ano	Desenho do estudo	N	Procedimento/Cirurgia
Ali (5)	2013	Randomizado, duplo-cego	120	Adenotonsilectomia
Shehabi (6)	2013	Multicêntrico, randomizado	299	Pacientes sob ventilação mecânica
Maclaren (7)	2013	Randomizado, duplo-cego	023	Pacientes sob ventilação mecânica
Aydogan (8)	2013	Randomizado, duplo-cego	032	Pós-cirurgia de escoliose
Mountain (9)	2011	Randomizado, duplo-cego	041	Restauração e extração dentária
Maldonado (10)	2009	Randomizado	118	Cirurgia cardíaca eletiva
Levanen (11)	1995	Randomizado, duplo-cego	040	Cirurgia eletiva programada
Pandharip. (12)	2007	Randomizado, duplo-cego	103	Pacientes sob ventilação mecânica
Pandh. PP. (13)	2010	Randomizado, duplo-cego	103	Pacientes com sepse e sem sepse
Goodwin (14)	2013	Randomizado, duplo-cego	030	Cognição
Mirski (15)	2010	Randomizado, duplo-cego	030	Pacientes em coma, lesão cerebral
Rukonen (16)	2008	Randomizado, duplo-cego	085	Pacientes com lesão cerebral
Shehabi (17)	2011	Multicêntrico, coorte, observacional	259	Pacientes sob ventilação mecânica
Ricker (18)	2009	Randomizado, duplo-cego	366	Pacientes sob ventilação mecânica
Ji (19)	2013	Retrospectivo, coorte	724	Cirurgia de R.V.M.
Goyal (20)	2012	Relatos de casos	046	Endoscopia digestiva alta-EDA
Patil (21)	2012	Relato de caso	001	Colectomia laparoscópica
Nomoto (22)	2010	Relato de caso	001	Cirurgia de R.V. M
Marks (23)	2010	Relato de caso	001	Aterectomia
Isik (24)	2006	Duplo-cego, aleatório	042	Ressonância magnética de crânio
Shukry (25)	2005	Estudo aleatório	050	Efeitos da Dex. no perioperatório
Kundra (26)	2013	Randomizado, duplo-cego	060	Feridas de queimação grave
Patel (27)	2010	Randomizado, duplo-cego	120	Síndrome de A.O.S.
Reade (28)	2009	Randomizado, controlado	020	Ventilação mecânica
Rahmawy (29)	2012	Randomizado, duplo-cego	028	Fratura de fêmur
Sehabi G. (30)	2010	Randomizado, duplo-cego	259	Cirurgia cardíaca

Fonte: O Autor

O uso endovenoso foi o mais citado entre os artigos. As doses utilizadas apresentaram diferenças entre os estudos, conforme demonstrado na **TABELA 2**. As unidades

de internação que utilizaram a Dexmedetomidina, na maioria dos estudos, são a unidade de terapia intensiva geral e unidade de terapia intensiva cardiológica. Apesar de ter uma sensibilidade reduzida, quase todos os artigos reportaram usar o método CAM-ICU para avaliação de “*Delirium*”. Em crianças pode-se utilizar a escala denominada PAED *Delirium*. Para avaliação do nível da Sedação, a Escala Rass-Sedação foi utilizada. Os principais efeitos colaterais destacados em vários

TABELA 2. RESULTADOS OBTIDOS

Referência	Desfechos
Ali (1)	(-) Dexmedetomidina (0,3 µg/kg) versus (+) Propofol (1 mg/kg)
Shehabi (34)	(-) Dexmedetomidina (0,1 mcg/kg) versus (+) Propofol versus Midazolam, ambos (150 mg/h)
Maclaren (18)	(-) Dexmedetomidina (0,075 mg/kg/ml) versus (+) Midazolam (0,5 mg/ml)
Aydogan (2)	(-) Dexmedetomidina (0,4 µg/kg/h) versus (+) Midazolam (0,1 mcg/kg/h)
Mountain (21)	(sd) Dexmedetomidina (4µg/kg) versus Midazolam (0,5 mg/kg)
Maldonado (19)	(-) Dexmedetomidina versus Propofol (26,3 µg/kg/min.) versus (+) Midazolam (1,5 mg/h)
Levanen (17)	(-) Dexmedetomidina (2,5 µg/kg) versus (+) Midazolam (0,07 mg/kg)
Pandharipande (24)	(-) Dexmedetomidina (máximo 1,5 mcg/kg/h) versus (+) Lorazepam (máximo 10 mg/h)
Pandharip. PP (25)	(-) Dexmedetomidina (0,15 µg/kg/ml) versus (+) Lorazepam (1 mg/ml)
Goodwin (12)	(-) Dexmedetomidina (0,1µg/kg/h) versus (+) Propofol (13,7 mg/kg/min.)
Mirski (20)	(sd) Dexmedetomidina (0,2-0,7 µ/k)g/h) versus Propofol (5 µg/kg/min.)
Rukonen (30)	(cd) Dexmedetomidina versus Propofol (4mg/kg/h) versus Midazolam (0,2 mg/kg/h).
Shehabi (33)	(mr) em “ <i>Delirium</i> ” para Dexmedetomidina
Ricker (31)	(-) Dexmedetomidina (0,2-1,4 µg/kg) versus Midazolam (0,02-0,1 mg/kg)
Ji (14)	(-) favorecendo uso de Dexmedetomidina (0,24-0,6 µg/kg/h)
Goyal (11)	(mr) em “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina (1 µg/kg)
Patil (26)	(uf) Dexmedetomidina (0,4-0,7 mcg/kg/h)
Nomoto (23)	(mc) “ <i>Delirium</i> ” para Dexmedetomidina (0,6 µg/kg/h)
Marks (22)	(sp) “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina (0,7 µg/kg/h)
Isik (13)	(sp) “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina versus Placebo (1 µg/kg)
Shukry (35)	(rfd) de “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina (0,2 mcg/kg/h)
Kundra (15)	(r) de “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina (4 µg/kg) versus Cetamina (5 mg/kg)
Patel (27)	(mc) de “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina (2 µg/kg) versus Fentanil (1 mg/kg)
Reade (28)	(mr) em “ <i>Delirium</i> ” para Dexmedetomidina (0,2-0,7 µg/kg/h) versus Haloperidol (0,5-2 mg/h)
Rahmawy (29)	(mr) em “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina (2µg/kg) versus Bivucaína (1ml/kg).
Sehabi Grant (36)	(srfd) “ <i>Delirium</i> ” quando administrado Dexmedetomidina

* (-) menos “*Delirium*”; (+) mais “*Delirium*” * (sd) sem diferença de “*Delirium*”; (cd) com diferença de “*Delirium*” * (mr) melhores resultados * (uf) uso favorável* (mc) melhor controle* (sp) sem presença* (rfd) redução da frequência e duração* (r) redução* (srfd) sem redução da frequência e duração.

“*Delirium*”. Notam-se melhores resultados tanto na efetividade e segurança da Dexmedetomidina em relação aos outros medicamentos destacados na **TABELA 2**. Destaca-se, através dos estudos, que quando se administra a Dexmedetomidina os pacientes permanecem menos tempo internados. Outro ponto a salientar se refere ao uso de ventilação mecânica. Pacientes que fazem uso de Dexmedetomidina, em geral, salvo algumas restrições, reduzem o tempo de ventilação e agitação favorecendo a respiração espontânea conforme bem demonstrado no artigo (PANDHARIPANDE *et al.*, 2006) na qual também demonstra um melhor benefício deste medicamento em pacientes com sepse em relação aos que não apresentam sepse. O uso de Dexmedetomidina também se mostra com melhores resultados em cognição. Quando se escolhe fazer uso de tal terapia reduz a necessidade de usar Fentanil, Morfina ou associar outros sedativos. Um ponto desfavorável, observado nos estudos, são os efeitos colaterais da Dexmedetomidina que são bem destacados em vários artigos, com um paciente tendo uma parada cardíaca conforme o artigo de (RUKONEN *et al.*, 2009).

4. DISCUSSÃO

“*Delirium*” é uma condição que está presente nas unidades de terapia intensiva, seja ela geral ou cardiológica. Há uma relação direta com um aumento nas taxas de morbidade e mortalidade, maior tempo de internamento, maiores problemas de cognição aos pacientes e maiores custos para o hospital. Torna-se um desafio para os médicos, enfermeiros, farmacêuticos e demais profissionais envolvidos, prevenir, detectar e tratar essa situação, que envolve toda uma equipe multidisciplinar. Por essa razão, a busca por melhores métodos, melhores tratamentos farmacológicos, buscando sempre melhor eficácia e segurança e com menores reações adversas serão capazes de fornecer um melhor controle e alívio de “*Delirium*”.

Uma limitação encontrada, em muitos artigos, e que pode ser considerada em pesquisas futuras, é a pequena amostra aplicada, limitando as análises para uma exatidão mais precisa e segura. Portanto, seria interessante em estudos futuros, que se pense em aumentar o tamanho da amostra para não se deparar com resultados que já estão repetidos nesses estudos. Outro fator encontrado se refere às limitações que alguns trabalhos apresentam, por exemplo, o estudo referente ao (SHEHABI *et al.*, 2013). Porém, justificam as limitações que, apesar do trabalho ter pequena amostra e a falta de cegueira, o presente estudo tem a força de ser multicêntrico e randomizado e com pouco tempo de randomização, imitando assim a vida real, assim como uma avaliação sistemática com um pessoal experiente e avaliação com escalas confiáveis. Outro fato a se destacar é a interrupção do estudo, por exemplo, podemos citar o estudo como no caso do artigo (MACLAREN *et al.*, 2013) na qual relata que o estudo foi interrompido precocemente para favorecer a administração de benzodiazepínicos intermitente, portanto o número de doentes que necessitavam de um adicional 12 horas

de sedação contínua diminuiu significativamente durante o período de estudo, mostrando que mais estudos precisam ser feitos, em pacientes com ventilação mecânica. Segundo os autores seus resultados devem ser interpretados como geradores de hipóteses e podem servir como dados piloto para futuros estudos, mas que devem ser considerados, pois apresentam alguns resultados significativos que o justificam, mesmo apresentando uma amostra pequena. Para avaliação de “*Delirium*” o método CAM-ICU ainda é uma escala que pode ser usada para essa finalidade, sendo um instrumento de rápida aplicabilidade e utilizado de forma confiável por médicos e enfermeiros.

Para avaliação de “*Delirium*” em crianças foi usado o método PAED *Delirium* com segurança. Em relação aos efeitos colaterais, se não forem considerados podem trazer malefícios aos pacientes, como por exemplo, uma parada cardíaca. Por essa razão ressalta-se a importância destes quando se utiliza essa terapia em idosos, sendo esses os pacientes que mais apresentam risco de desenvolver “*Delirium*”. Esse fato pode ser amenizado iniciando com dose menor e baixa taxa de infusão, como relata o artigo de (AYDOGAN *et al.*, 2013). O uso da Dexmedetomidina tem mostrado, através das evidências científicas, encontradas nesta revisão, que seu uso é favorável e mais eficaz e seguro em reduzir “*Delirium*”, em relação a sedações padrões, como no caso dos Benzodiazepínicos. Há uma grande relação desse medicamento com “*Delirium*”, como pode ser evidenciado em um importante estudo duplo-cego recente, o estudo MENDS (Maximização de Eficácia da Sedação Desejada e Redução da Disfunção Neurológica) (PANDHARIPANDE, SHINTANI, PETERSON, 2007). Apesar de vários estudos concluírem que mais pesquisas devam ser realizadas, esse trabalho mostra para a equipe da saúde que a Dexmedetomidina tem um grande futuro pela frente no tratamento de “*Delirium*” e que pode ser utilizada com tranquilidade pelos profissionais, observando as individualidades dos pacientes e suas restrições, uma vez que a maioria dos artigos concluiu o uso favorável da Dexmedetomidina no tratamento de “*Delirium*”, conforme descrito nos resultados encontrados destacados na **TABELA 2**. Foram encontradas evidências de presença de “*Delirium*” em pacientes em uso de outros medicamentos, por exemplo, em uso de opióides e sem “*Delirium*” em uso de Dexmedetomidina. Um exemplo está no artigo de (PATIL, ANITESCU, 2012), na qual cita um relato de caso de uma paciente que era intolerante ao uso de opióides e que apresentou “*Delirium*”, e que quando usou Dexmedetomidina melhorou, ou seja, não apresentou “*Delirium*”. Com o uso de Dexmedetomidina os pacientes ficam menos agitados, facilitando a utilização do uso de ventilação mecânica. Além disso, esse medicamento reduz o tempo de ventilação mecânica o que acaba acarretando menor tempo de internamento e menores custos para o hospital. A Dexmedetomidina apresenta melhores resultados no controle da dor e uma melhor sedação o que reflete diretamente nos pacientes que já sofrem com tantas complicações a que são

submetidos no ambiente crítico de uma unidade de terapia intensiva, seja ela geral ou cardiológico. Através dos resultados obtidos fica evidente o uso favorável da Dexmedetomidina.

5. CONCLUSÃO

Apesar de ter um número pequeno de estudos com amostras reduzidas, o uso da Dexmedetomidina apresenta resultados significativos em “*Delirium*”, seja na presença, incidência e/ou duração, nas diversas faixas etárias em qualquer unidade de terapia intensiva, seja ela geral ou cardiológica. Através desta revisão pode-se concluir que seu uso é mais benéfico que os Benzodiazepínicos e com grandes vantagens para o paciente e para o hospital.

6. REFERÊNCIAS

ALI, M.; ABDELLATIF, A. Prevention of sevoflurane related emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: A comparison of dexmedetomidina and propofol. **Saudi J Anaesth**. 2013 Jul-Sep; 7(3): 296–300.

AYDOGAN, M.S.; KORKMAZ, M.F.; OZGUI, U.; ERDOGAN, M. A.; YUCEL, A, KARAMAN A.; TOGAL, T.; DURMUS, M.; COLAK, C. Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam for **Pediatr Anaesth**. 2013 May; 23(5):446-52.doi:10.1111/pan.12128.Epub 2013 Feb 28.

AONO, J.; UEDA, W, MAMIYA K.; TAKIMOTO, E. MANABE M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. **Anesthesiology**. 1997; 87:1298–300.

BAGATINI, A.; CLÁUDIO, R. G.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. **Bras Anesthesiol** 2002; 52:5: 606-607

BIENVENU, O.J.; NEUFELD, K.J. Post-traumatic stress disorder in medical settings: focus on the critically ill. **Curr Psychiatry Rep**. 2011; 13(1):3-9.

BHANA, N.; GOA, K.L.; MCCLELLAN, K.J. Dexmedetomidine. **Drugs**. 2000; 59:263–8.

CREAMER, M.; BELL, R. FAILLA S. Psychometric properties of the impact of event scale-revised. **Behav Res Ther**. 2003; 41(12):1489-1496.

DESAI, S.V.; LAW, T.J.; NEEDHAM, D.M. Long-term complications of critical care. **Crit Care Med**. 2011; 39(2):371-379.

ELY, E.W.; TRUMAN, B.; SHINTANI, A, ET AL. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). **JAMA**. 2003;289(22):2983-2991.

FERNANDES, C. R.; GOMES, J.M.A.; MORAES, R.P.; MARINHO, D.S.; HOLANDA, M. A.H; OLIVEIRA, F. R. A. Avaliação sistemática do *delirium* e da dor em pacientes criticamente enfermos. **Rev Dor**, 2009; 10:2: 158-168.

GOYAL, R.; SINGH, S., SHUKLA, R.N.; PATRA, AK.; BHARGAVA DV. Ketodex, a combination of dexmedetomidine and ketamine for upper gastrointestinal endoscopy in children: a preliminary report for **J Anesth**. 2013 Jun; 27(3):461-3.doi:10.1007/s00540-012-1538-8. Epub 2012 Dec 9.

GOODWIN, H.E.; GILL, R.S., MURAKAMI, P.N.; THOMPSON, C.B.; LEWIN, J.J.; MIRSKI, M.A. Dexmedetomidine preserves attention/calculation when used for cooperative and short-term intensive care unit sedation for **Journal of Critical Care** vol. 28, Issue 6, December 2013, Pages 1113.e7-e10.

ISIK, B., ARSLAN, M., TUNGA, AD., KURTIPEK O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery for **Paediatr Anaesth**.2006 Jul; 16(7):748-53.Erratum in: **Paediatr Anaesth**.2006 Jul; 16(7):811.

JI, F.; LI, Z.; YOUNG, N.; MOORE P, LIU H. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery for **J Cardiothorac Vasc Anesth**.2014 Apr;28(2):267-73.doi:10.1053/j.jvca.2013.06..022. Epub 2013 Oct 29.

KUNDRA, P., VELAYUDHAN, S., KRISHNAMACHARI, S.; GUPTA, S.L. Oral Ketamine and dexmedetomidine in adults' burns wound dressing- A randomized double blind cross over study for **Burns**. 2013 Sep; 39(6):1150-6. doi:10.1016/j.burns.2013.02.012. Epub 2013 Apr 25.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. **Anesthesiology**. 2000; 93:1345-9.

LEVANEN, J.; MAKELA, M.L.; SCHEININ, H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium for **Anesthesiology**. 1995 May; 82(5):1117-25.

MACLAREN, R.; PRESLASKI, C.R.; MUELLER, S.W.; KISER, T.H.; FISH, D.N.; LAVELLE, J.C.; MALKSKI, SP. A Randomized, Double-Blind Pilot Study of Dexmedetomidine Versus Midazolam for Intensive Care Unit Sedation: Patient Recall of Their Experiences and **Short-Term Psychological Outcomes**. 2013 Nov; 30 volume(8) fascículo:1983-91 páginas.

MALDONADO, J.; WYSONG, A, VAN DER STARRE P, ET AL. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. **Psychosomatics** 2009; 50:206-17.

MIRSKI, M.A.; LEWINN III, J.J.; LEDROUX, S., THOMPSON, C.; MURAKAMI, P.; ZINK, E.K.; GRISWOLD, M. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: The acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST) for **Intensive Care Medicine** vol. 36, Issue 9, September 2010, Pages 1505-1513.

MOUNTAIN, B.W.; SMITHSON, L.; CRAMOLINI, M.; WYATT, T.H.; NEWMAN, M. Dexmedetomidine as a pediatric anesthetic premedication to reduce anxiety and to deter emergence delirium for **AANA J**. 2011 Jun;79 (3):219-24.

MARSK, R.; TANNER, L., WENLEDER B. Management of a tumor in the distal trachea while maintaining spontaneous ventilation for **J. Anesth**.2010 Dec;24(6):932-4.doi:10.1007/s00540-010-1011-5. Epub 2010 Aug 27.

NOMOTO, K.; SCURLOCK, C.; BRONSTER D. Dexmedetomidine controls twitch-convulsive syndrome in the course of uremic encephalopathy for **J Clin Anesth**.2011 Dec;23(8):646-8.doi:10.1016/j.jclinane.2011.01..011.

PANDHARIPANDE, P.; PUN B, HERR D, ET AL. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. **JAMA** 2007;298;2644-53

PANDHARIPANDE, P.P.; SHINTANI, A.; PETERSON, J, ET AL. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients.**Anesthesiology** 2006;104:21-6.

PATIL, SK., ANITESCU M. Opioid-free perioperative analgesia for hemicolectomy in a patient with opioid-induced delirium: a case report and review of the analgesic efficacy of the alpha-2 agonist agents for **Pain Pract**. 2012 Nov; 12 (8):656-62.

PATEL, A.; DAVIDSON, M; TRAN, M.C.; QURAIISHI, H., SCHOENBERG, C; SANT, M.; LIN, A.; SUN, X. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy for **Anesth Analg**. 2010 Oct; 111(4):1004-10.doi:10.1213/ANE.ob013 e3181ee82fa. Epub 2010 Aug 12.

RAHMAWY, G. F.; HAYES, S. M.S. Efficacy of Dexmedetomidine addition to bupivacaine on the quality of blind fascia iliaca compartment block in children undergoing femur fracture surgery for Egyptian **Journal of Anaesthesia** (2013) 29,137-142.

READE, MC; O´SULLIVAN, K.; BATES, S.; GOLDSMITH, D.; AINSLI, W.R.; BELLOMO, R. Dexmedetomidine vs. Haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomized open-label trial for **Critical Care**.2009;13 (3):R75.doi:10.1186/cc7890. Epub 2019 May 19.

RIKER, R. R.; FRASER, G.L. Altering Intensive Care Sedation Paradigms to Improve Patient Outcomes for **Anesthesiol Clin**. 2011 Dec;29(4):663-74.

ROTONDI, A.J.; CHELLURI, L.; SIRIO, C, ET AL. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. **Crit Care Med**. 2002; 30(4):746-752.

RUKONEN, E.; PARVIAINEN, I.; JAKOB, S.M.; NUNES, S.; KAUKONEN, M.; SHEPHERD, S.T.; SARAPOHJA, T.; BRATTY, J.R.; TAKALA, J. Dexmedetomidine versus propofolmidazolam for long-term sedation during mechanical ventilation for **Intensive Care Medicine** vol. 35, Issue 2, February 2009, Pages 282-290.

SAMUELSON, K.A.; LUNDBERG, D.; FRIDLUND, B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients.**Nurs Crit Care**. 2007; 12(2):93-104.

SESSLER, C.N.; GOSNELL, M.; GRAP, M.J, ET AL. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. **Am J Respir CritCare Med**. 2002; 166(10):1338-1344.

SHEHABI, Y.; GRANT, P., WOLFENDEN, H.; HAMMOND, N.; BASS, F.; CAMPBELL, M.; CHEN J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (Dexmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study) for **Anesthesiology**.2009 Nov, 111(5):1075-84.

SHEHABI, Y.; CHAN, L.; KADIMAN S.; ALIAS, A., ISMAIL W. N., TAN I.; KHOO T. M.; ALI S. B.; SAMAN M. A.; SHALTUT A.; TAN C.C.; YOUNG C. Y.; BAILEY M. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicenter cohort study for **Intensive care Med**(2013) 39:910:918.

SHEHABI, Y.; BELLOMO, R.; READE, M.C.; BAILEY, M.; BASS, F.; HOWE, B.; MCARTHUR, C.; MURRAY, L.; SEPPELT, I.M.; WEBB, S.; WEISBRODT, L. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study for **Critical Care Med**.2013 Aug; 41(8):1983-91.

SIKICH, N.; LERMAN J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. **Anesthesiology**. 2004; 100:1138–45

SHUKRY, M.; CLYDE, M.C.; KALARICKAL, P.L. RAMADHYANI U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? **Paediatr Anaesth**. 2005; 15(12):1098-1104.

WONG, D.L.; HOCKENBERRY-EATON M.; WILSON D ET AL. Whaley and Wong's **Nursing Care of Infants and Children**. St. Louis: MO, Mosby, 1999: 1153.

YOONSUN, M. O.; ZIMMERMANN, A. E. Role of Dexmedetomidine for the prevention and treatment of Delirium in **Intensive Care Unit Patients**, 2013 June, vol. 47.

YAZBEK-KARAM, V.G.; Aouad, M.M. Perioperative uses of dexmedetomidine for Middle East **JAnesthesiol**.2006 Oct; 18(6):1043-58.