

DEXMEDETOMIDINA COMO SEDATIVO EM CRIANÇAS DURANTE PROCEDIMENTOS DE IMAGEM

DEXMEDETOMIDINE FOR SEDATION OF CHILDREN DURING IMAGING PROCEDURES

Thaís Arnold de Menezes*, Giselle Lima Afonso*, Juscimar Carneiro Nunes**

*Médica Residente e Especialização em Anestesiologia do HUGV/UFAM

***Professor e Supervisor do PRM em Anestesiologia do HUGV/UFAM

RESUMO

Crianças frequentemente necessitam de sedação para realização de imagens radiológicas, como ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografia computadorizada (TC), pois a qualidade das imagens depende da imobilidade do paciente. Sedativos tradicionais (hidrato de cloral, midazolam e propofol) têm mostrado falhas e efeitos adversos temidos, como a depressão respiratória. A dexmedetomidina, um potente α_2 -agonista, é liberada somente para uso em adultos. Entretanto, o uso em pacientes pediátricos tem sido reportado, colocando-a como uma excelente alternativa para sedação profunda em pediatria, mantendo a saturação de oxigênio, com mínima depressão respiratória. Em contraste com a experiência clínica, a farmacocinética e farmacodinâmica em crianças ainda não é completamente elucidada. Diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial podem ocorrer, mas geralmente permanecem dentro dos limites, não necessitando de intervenção medicamentosa. Hipertensão transitória inicial pode surgir em curto período e com resolução espontânea. Ainda não há um protocolo universal que especifique a dose adequada de acordo com a profundidade da sedação, porém os principais trabalhos, revisados aqui, mostram que essa droga pode ser usada com eficácia e segurança em pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Dexmedetomidina. Sedação em procedimentos. Crianças. Procedimentos não-invasivos.

ABSTRACT

Children often need sedation for radiological imaging, such as magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT), because the quality of the images depends on the immobility of the patient. Traditional sedatives (chloral hydrate, midazolam and propofol) have shown failures and adverse effects feared, such as respiratory depression. Dexmedetomidine, a potent α_2 -agonist, is released for use in adults only. However, the use in pediatric patients has been reported, putting it as an excellent alternative for deep sedation in Pediatrics, keeping the oxygen saturation, with minimal respiratory depression. Contrasting with clinical experience, pharmacokinetics and pharmacodynamics in children has not been fully understood yet. It may occur the decrease of the heart rate and the blood pressure but usually remain within the bounds, not requiring medical intervention. Also, initial transient hypertension may arise in a short period and with spontaneous resolution. There is still no universal protocol yet that specifies the appropriate dose according to the depth of sedation, however the main works, reviewed here, show that this drug can be used with efficacy and safety in pediatric patients.

Keywords: Dexmedetomidine. Procedural sedation. Children. Non-Invasive Procedures.

INTRODUÇÃO

A sedação em pediatria é frequentemente associada a falhas ou dificuldade de manutenção da estabilidade respiratória e hemodinâmica,¹ sendo um desafio para grande parte dos anestesiológicos. Crianças de 1 a 7 anos ou com alterações comportamentais e neuropatas, por vezes necessitam de sedação profunda para realização de procedimentos de imagem, garantindo adequada imobilidade e resultados satisfatórios.^{1,2}

Com o aumento do número de procedimentos pediátricos realizados por diversas especialidades fora do centro cirúrgico, vários estudos surgiram em busca da melhor alternativa de sedação segura em crianças. A droga ideal deve ter rápido início de ação, meia-vida curta, rápida recuperação, não acumular no organismo, mínimos efeitos cardiovasculares, evitar depressão respiratória e ter antídoto específico.^{3,4} Infelizmente, esse agente não existe e cabe ao anestesiológico a escolha da melhor técnica e medicação, levando em consideração a idade do paciente, patologia e disfunção orgânica.

Nesse contexto, a dexmedetomidina tem se mostrado uma excelente opção para pacientes pediátricos submetidos a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e Tomografia Computadorizada (TC).^{1,5,6} Embora seu uso esteja apenas liberado em adultos nos EUA e Europa, ela vem sendo utilizada com sucesso principalmente em sedação para procedimentos radiológicos,^{4,7} com a vantagem de, em doses terapêuticas, ser um agente de início relativamente rápido, capaz de produzir sedação profunda sem afetar a estabilidade cardiovascular e respiratória.^{1,5}

Este artigo faz uma revisão sobre o uso prático da dexmedetomidina como agente sedativo em crianças submetidas a exames complementares de diagnóstico por imagem, como RNM e TC, com doses e efeitos adversos.

Farmacodinâmica

A dexmedetomidina é um fármaco agonista $\alpha 2$ -adrenérgico que pode ativar tanto receptores $\alpha 2$ centrais como periféricos. Esses receptores estão funcionalmente ligados a uma proteína G intermediária, que quando ativada inibe a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), altera a condutância de canais iônicos, resultando em inativação neuronal, o que impede a liberação de noradrenalina e causa queda na pressão arterial e frequência cardíaca.⁸⁻¹⁰ Esses efeitos podem ser amenizados otimizando ou diminuindo a dose.

Durante a administração, pode ocorrer hipertensão transitória pela ativação de $\alpha 1$ -receptores periféricos na musculatura vascular. Isso pode ser corrigido pelo aumento do tempo da dose de indução para 20min11.

Sua propriedade sedativa e ansiolítica se deve aos receptores adrenérgicos localizados no locus coeruleus, na parte lateral do tronco encefálico, que através do decréscimo de mediadores noradrenérgicos, permite o aumento de mediadores inibitórios, como o ácido γ -aminobutírico (GABA); seus efeitos analgésicos são exercidos através da estimulação dos adrenoreceptores no corno dorsal da medula, inibindo a liberação de substância P, um mediador nociceptivo.^{6,12}

Assim como a clonidina, a dexmedetomidina liga-se a receptores imidazólicos e é provável que algumas alterações provocadas pelos fármacos $\alpha 2$ -agonistas sejam mediadas por esses receptores, cujo principal representante é o I1, envolvido na manutenção da pressão arterial e localizado predominantemente no sistema nervoso central (SNC).^{10,13}

Farmacocinética

Considerada um agonista α_2 -adrenérgico altamente seletivo, a dexmedetomidina possui afinidade pelo receptor α_2 -adrenérgico oito vezes maior que a clonidina. A relação de seletividade α_2 : α_1 é de 1620:1 comparada com 220:1 da clonidine.^{5,14}

Quando administrada por via endovenosa, 93% da dexmedetomidina liga-se a proteínas. Em crianças saudáveis, possui meia-vida de distribuição de 7 minutos, eliminação de 2 horas e depuração cerca de 15m/kg/min.^{15,16} É metabolizada no fígado via glicuronidação e pelo citocromo P450, devendo ser reduzida a dose em pacientes hepatopatas; é eliminada pela urina tanto na forma intacta, como em metabólitos inativos.⁵ Embora a farmacocinética não sofra alteração significativa em pacientes renais crônicos com clearance de creatinina <30ml/min, ela pode se acumular quando administrada por longos períodos e deve-se considerar a redução da dose.⁸

Precauções durante o uso da dexmedetomidina

Alterações hemodinâmicas podem ocorrer durante a administração da dexmedetomidina e estas devem ser previstas pelos médicos. Em crianças, essas variações hemodinâmicas estão relacionadas à concentração plasmática. Com o aumento da dose, é observada uma queda na frequência cardíaca, associada ao efeito sinérgico vagal e um efeito bifásico na pressão arterial.⁴ Decréscimo de até 30% na frequência cardíaca deve ser esperado e considerado como efeito fisiológico da droga e raramente há necessidade de correção.^{15,17}

Hipotensão e bradicardia foram reportadas principalmente em pacientes cardiopatas, com o uso de altas doses e administração inicial <10 minutos.¹ Quando a dose de indução entre 0,5mcg a 1mcg/kg é administrada por 10 minutos como agente único, em crianças saudáveis, a pressão sistólica diminui conforme a dose aumenta, tendo uma queda máxima de 30% da pressão de base com 1mcg/kg.¹⁵

Tem sido descrito o uso seguro em portadores de cardiopatia congênita com queda de até 18% da frequência cardíaca, sem alteração de ritmo, na dose de 1mcg/kg.¹⁸ Porém, pacientes em uso de digoxina devem receber maior atenção, pois há relatos de bradicardia severa, síncope e resposta vagal após uso da dexmedetomidina.¹⁹

Altas doses dessa droga podem causar vasoconstrição periférica, provocando hipertensão arterial transitória em crianças. Ocorre principalmente após 2 ou mais bolus de 3mcg/kg (em infusão de 10 minutos) e com maior frequência em pacientes <6 meses, diminuindo a incidência com a idade.²⁰ Esse efeito geralmente não dura mais que 30 minutos e é resolvido sem a necessidade de fármacos.

O uso para sedação durante procedimentos de imagem

Sedação é frequentemente necessária em crianças para se obter uma imagem com qualidade em TC ou RNM. Geralmente, o score necessário para realização do procedimento é de 4 ou 5 na escala de Ramsay²¹ (Tabela 1). A droga usada deve permitir a imobilidade necessária, principalmente em crianças com hiperatividade, autismo ou não colaborativas, além de manter a estabilidade hemodinâmica e respiratória.

O número de estudos sobre a utilidade da dexmedetomidina para procedimentos que requerem sedação tem evoluído substancialmente, avaliando sua eficácia e segurança. Porém, a dose usada em procedimentos pediátricos é bastante variável e tema de debates.

A grande vantagem dessa droga é em relação à manutenção da ventilação, mesmo em sedações profundas.⁷ Frequência respiratória e saturação da hemoglobina não se alteram com a dose de 1mcg/kg em infusão de 10 minutos.¹⁵ Em crianças anestesiadas com sevoflurano e uma baixa infusão de dexmedetomidina (0.5mcg/kg), o ETCO₂ se manteve estável em respiração espontânea.²²

1	Ansioso, agitado
2	Cooperativo, orientado, tranquilo
3	Sonolento, atende a comandos
4	Dormindo, responde a estímulos na glabella
5	Dormindo, lentamente a estímulos na glabella
6	Dormindo, sem resposta

Tabela 1. Escala de sedação Ramsay.

Um estudo preliminar, prospectivo, avaliou a eficácia e segurança da dexmedetomidina para sedação em procedimentos não invasivos, principalmente RNM, em 48 crianças, com idade entre 5 meses e 16 anos, com respiração espontânea.²³ Os pacientes foram divididos em 2 grupos para comparação. O primeiro, com 33 pacientes recebendo dexmedetomidina como sedativo primário. O segundo, com 15 pacientes recebendo a droga como segunda linha, quando outros sedativos falhavam (hidrato de cloral e/ou midazolam). A dose de indução administrada foi de 0,3 - 1.92mcg/kg por cerca de 10 minutos, seguido de infusão de 0,25 -1,14mcg/kg/h. Todos os pacientes foram sedados com sucesso, ressaltando que 20% destes apresentavam desordens neurológicas. Houve queda da frequência cardíaca e pressão arterial, mas ainda permanecendo dentro dos limites preconizados para cada faixa etária. A duração média dos procedimentos foi de aproximadamente 50 minutos, com um tempo de recuperação média de 100 minutos. O autor considerou a dexmedetomidina segura e efetiva.

Resultado similar ocorreu em um estudo prospectivo e randomizado, que comparou o uso do midazolam e da dexmedetomidina, em 80 crianças de 1 a 7 anos, que foram submetidas a RNM24. A dose de indução por 10 minutos em cada grupo de 40 pacientes foi de 1mcg/kg para a dexmedetomidina e 0,2mg/kg para o midazolam, seguido de infusão de 0,5-0,7mcg/kg/h e 6-8,4mcg/kg/min, respectivamente. O grupo do agonista adrenérgico obteve 80% de sucesso na sedação, enquanto o do midazolam foi de apenas 20%. A necessidade do uso de medicações complementares foi significamente maior no grupo do midazolam. Embora a frequência cardíaca e a pressão arterial média tenham diminuído em ambos os grupos, nenhuma criança apresentou hipotensão ou bradicardia severa, também não houve depressão respiratória. Apenas três pacientes que receberam midazolam, seguido de propofol complementar, apresentaram dessaturação (SpO₂<93%). Os autores consideraram a dexmedetomidina como uma alternativa segura aos sedativos tradicionais usados em pediatria.

Estes mesmos autores também compararam dexmedetomidina e propofol em 60 crianças randomizadas, com idade entre 1 e 7 anos submetidas a RNM1. Os grupos de 30 pacientes cada, receberam dexmedetomidina (indução: 1mcg/kg em 10 minutos, seguido de 0,5 mcg/kg/h) ou propofol (indução: 3mg/kg por 10 minutos, seguido 100mcg/kg/h). Sedação adequada foi observada em 83% dos pacientes que receberam dexmedetomidina e em 90% dos que receberam propofol. O início da sedação, tempo de recuperação e eliminação foram significativamente menores com

o propofol. Entretanto, efeitos adversos, como redução da pressão arterial média, frequência respiratória e cardíaca, foram maiores nesse mesmo grupo, assim como ocorreu dessaturação em quatro pacientes. Nenhuma das crianças com dexmedetomidina apresentou queda da saturação de oxigênio. Apesar da vantagem do propofol em relação a sua rápida indução e recuperação, a dexmedetomidina se torna uma alternativa pelos mínimos efeitos colaterais significativos.

Outra publicação comparando as mesmas drogas anteriores foi feita em 2009.²⁵ Este estudo retrospectivo avaliou 52 crianças sedadas com dexmedetomidina (dose indução: 2mcg/kg; infusão: 2mcg/kg/h) e 30 crianças com propofol (dose indução: 1mg/kg; infusão: 200mcg/kg/h) durante RNM. Quarenta e um pacientes do grupo do α 2-adrenérgico e 26 do grupo do propofol eram portadores de apnéia obstrutiva do sono (AOS) e desses 56% e 7%, respectivamente, necessitaram de via aérea artificial. Havia também 23 pacientes com trissomia do 21 no grupo da dexmedetomidina e 17 no grupo do propofol. Adequada sedação foi obtida em 98% de todos os pacientes que receberam o α 2-agonista e em 100% dos que receberam propofol. Via aérea artificial foi requerida em 30% dos casos com propofol em comparação com 12% da dexmedetomidina. Ambas as drogas foram bem toleradas; bradicardia foi relatada mais frequentemente nos pacientes da dexmedetomidina e hipotensão foi mais comum com o propofol, porém, sem necessidade de intervenção. Os autores concluíram que a dexmedetomidina é uma alternativa aceitável ao propofol para sedação em RNM, especialmente em crianças com AOS, e que apesar da longa recuperação, há menor incidência de efeitos adversos.

Um estudo retrospectivo de 21 pacientes, com idades entre 1 e 8 anos, que receberam dexmedetomidina (indução 0,5 - 1,5mcg/kg por 10 minutos; infusão 1 - 1,5mcg/kg/h) para sedação em RNM, obteve falha em cinco pacientes dos oito primeiros, necessitando complementação com propofol.²⁶ Midazolam (0,1 mg/kg) foi então adicionado nos outros 13 pacientes restantes. Apenas um paciente desse grupo moveu-se durante o procedimento. O tempo de recuperação foi similar nos que receberam ou não midazolam. Não foram observadas complicações cardiovasculares ou respiratórias.

Evidências mostram que ocorrem falhas de até 15% nos pacientes sedados com dexmedetomidina em baixas doses, como nos trabalhos anteriormente citados, necessitando complementação com outros sedativos (Ex: midazolam, propofol).^{1,27,28} Diante disso, surgiram estudos avaliando a eficácia e segurança de doses mais altas de dexmedetomidina.

Um primeiro estudo prospectivo, com maiores doses de dexmedetomidina, avaliou 62 pacientes pediátricos submetidos a TC, com idade entre 6 meses e 9,7 anos.²⁹ Foram utilizados 2mcg/kg para a indução, por 10 minutos, repetida uma vez caso, se necessário, até atingir o score 4 de Ramsay. Algumas crianças (16%) necessitaram dessa dose extra. Infusão contínua de 1mcg/kg/h era administrada até o término do exame. Não foram observadas alterações significativas na frequência respiratória e ETCO₂. O declínio da pressão arterial e frequência cardíaca foram clinicamente aceitáveis e não houve necessidade de correção. Todos os pacientes conseguiram terminar o exame com sucesso, sem necessidade de complementação com outras drogas.

Após o sucesso do trabalho anterior, a mesma autora fez um estudo retrospectivo, no mesmo hospital (Children's Hospital Boston) com 747 crianças submetidas à sedação com dexmedetomidina, para RNM.²⁸ A dose de indução encontrada foi de 2 e 3 mcg/kg em 10 minutos e infusão, de 1, 1,5 e a 2mcg/kg/h. Com o aumento da dose de indução, a eficácia da sedação com a dexmedetomidina como agente único foi de 91.8% para 97.6% e o tempo de recuperação não se alterou significativamente em relação aos estudos com doses menores. Ainda que tenha se observado bradicardia em 16% dos pacientes, a pressão arterial se manteve dentro dos limites considerados normais para a idade e a saturação de oxigênio permaneceu em 95% ou maior, sendo

considerado pela autora, segura e eficaz para sedação em crianças durante procedimentos de imagem.

Recentemente, mais 2 estudos retrospectivos avaliaram o uso de altas doses da dexmedetomidina. Um deles avaliou 615 pacientes entre 6 meses e 18 anos que foram submetidos a procedimentos não invasivos (indução: 2mcg/kg e infusão: 1 e 1,5mcg/kg/h).³⁰ Ele obteve 97,6% de sucesso, porém o tempo de recuperação foi maior que no trabalho relatado anteriormente, entretanto, a definição de recuperação utilizada em ambos os estudos foi diferente e 70% dos pacientes tiveram midazolam oral como pré-medicação.

O outro estudo, também retrospectivo, contou com 544 pacientes com até 5,5 anos, que usaram dexmedetomidina para RNM2. Uma indução de 2mcg/kg por 10 minutos, seguido de 1mcg/kg/h em infusão foi aplicada. Foi necessária uma segunda dose de indução em 18,9% dos pacientes e 21,5% receberam medicações complementares para adequada sedação e ausência de movimentos durante o procedimento. Hipotensão ocorreu em 18,4% e bradicardia 3,9%, especialmente nas crianças de 1 a 3 anos. Todos os efeitos se resolveram espontaneamente. Hipertensão transitória ocorreu em 30,9% cerca de 20 minutos após a dose inicial e durou menos que 15 minutos. A droga foi considerada segura e eficaz, em altas doses, na sedação da maioria das crianças durante RNM.

A tabela 2 mostra um resumo dos principais trabalhos encontrados na literatura.

Nº pcts	Idade; uso	Dose	Duração do efeito	Eficácia	Efeitos adversos
48 ²³	5m – 16 anos; procedimentos não-invasivos	Ind: 0,3-1,92mcg/kg Inf: 0,25-1,14mcg/kg/h	47 ± 16 min	100%, com score 3 e 4 em sedação	Redução aceitável da FC, PA, FR
80 ²⁴	1 – 7 anos; RNM	Dex: ind. 1mcg/kg, inf. 0,5 0,7mcg/kh/h. Midazolam: Ind. 0,2mg/kg, inf. 6-8,4mcg/kg/min	Dex: 45 ± 14,93min Midazolam: 55 ± 10min	Sucesso maior com a dexmedetomidina. Pouco uso de complementos	Sem grandes diferenças entre os grupos
60 ¹	1 – 7 anos; RNM	Dex: ind. 1mcg/kg, inf. 0,5mcg/kg/h. Propofol: ind. 3mg/kg ,inf.100mcg/kg/min	Dex: 47 ± 11,7min. Propofol: 46 ± 17,59min	Adequada sedação em 83% da dex e 90% do propofol.	Menor FC, FR e maior hipotensão com propofol
	RNM AOS	Propofol: ind.1mg/kg, inf. 200mcg/kg/min	Propofol: 28 ±12min	depressão respiratória com a dexmedetomidina	dexmedetomidina Maior hipotensão com propofol

Tabela 2. Evolução da literatura sobre a dexmedetomidina em procedimentos de imagem.

21 ²⁶	1 – 8 anos RNM	Ind: 0,5 – 1,5mcg/kg Inf: 1 – 1,5mcg/kg/h	89 ± 28,7 min (eliminação)	Necessitou adição de midazolam para completar o procedimento nos últimos 13 pacientes	Sem relato de hipotensão ou bradicardia
62 ²⁹	6m – 9,7 anos TC	Ind: 2mcg/kg Inf: 1mcg/kg/h	NSA	16% necessitaram dose inicial adicional	Redução da FC e PA dentro dos limites. Sem alteração de saturação ou FR
747 ²⁸	10m – 8 anos RNM	Ind: 2 e 3 mcg/kg Inf: 1,0 , 1,5 e 2mcg/kg/h	24,8– 35,2min	Aumento de 91,8 a 97,6% da eficácia da sedação com aumento da dose	16% de bradicardia. Hipotensão dentro dos limites. Saturação mínima 95%
615 ³⁰	6m – 18 anos procedimentos invasivos	Ind: 2mcg/kg Inf: 1 e 1,5mcg/kg/h	78,7– 100,9min (eliminação)	97,6% de sucesso.	Redução da FC e PA dentro dos limites. Sem dessaturação
544 ²	Até 5,5 anos	Ind: 2mcg/kg Inf: 1mcg/kg/h	92 ± 25 min (eliminação)	79% de sucesso.	Redução aceitável da FC, PA, FR

RNM = ressonância nuclear magnética; AOS = apnéia obstrutiva do sono; TC = tomografia computadorizada; Dex = dexmedetomidina

Ind = indução; Inf = infusão; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; FR = frequência respiratória.

Tabela 2. Evolução da literatura sobre a dexmedetomidina em procedimentos de imagem. (continuação)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quantidade de estudos na literatura descrevendo o uso da dexmedetomidina em crianças, para sedação durante procedimentos de imagem ainda não é muito expressiva, principalmente quando usada como agente único. Os trabalhos mais relevantes presentes até o momento, mostram que a droga é eficaz e segura quando usada em crianças a partir dos 6 meses, permitindo a realização de exames de imagens com qualidade e devido à ausência de movimento. O sucesso parece ser maior quando usada em baixas doses e associada a outro agente, como o midazolam, ou quando administrada como agente único em doses maiores, especialmente em RNM, em que a duração de procedimento é maior.

São esperadas redução da frequência cardíaca e pressão arterial, principalmente por aumento sinérgico do tônus vagal em praticamente todos os pacientes, mas sem alterações hemodinâmicas severas, que necessitem de correção. Hipertensão arterial transitória também pode acontecer, com resolução espontânea. Sua maior vantagem se deve ao fato de não deprimir a respiração e manter a saturação, mesmo em pacientes com neuropatias ou AOS.

A dexmedetomidina parece ser realmente uma boa alternativa às drogas comumente usadas para a sedação de crianças em procedimentos radiológicos, como TC e RNM.

Outros estudos devem surgir para determinar qual a dose ideal necessária para diferentes níveis de sedação, qual a relação da concentração com os efeitos adversos, assim como avaliar mais precisamente o tempo de recuperação.

REFERÊNCIAS

1. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative,

- hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. **Anesth Analg.** 2006; 103: 63-7.
2. Ahmed SS, Unland T, Slaven JE, Nitu ME. High Dose Dexmedetomidine: Effective as a Sole Agent Sedation for Children Undergoing MRI. **International Journal of Pediatrics.** 2015; 397372. doi:10.1155/2015/397372.
 3. Bartolomé SM, Cid JL, Freddi N. Sedação e analgesia em crianças: uma abordagem prática para as situações mais freqüentes. **J. Pediatr.** 2007; 83: 71-82.
 4. Mahmoud M, Manson K. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. **Br J Anaesth.** 2015; 115(2): 171-82.
 5. Phan H, Nahata, MC. Clinical Uses of Dexmedetomidine in Pediatric Patients. **Pediatr Drugs.** 2008; 10(1): 49-69.
 6. Tobias, Joseph D. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric anesthesiology and critical care. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.** 2006; 25(2): 57-64.
 7. Manson KP, Lerman J. Dexmedetomidine in Children: Current Knowledge and Future Applications. **Anesth Analg.** 2011; 113(5): 1129-1142.
 8. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **Proceedings (Baylor University Medical Center).** 2001; 14(1): 13-21.
 9. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The α 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. **Anesthesiology.** 2003; 98: 428-36.
 10. Cangiani LM, Slullitel A, Potério GMB, Pires OC, Posso IP, Nogueira CS. **Tratado de Anestesiologia - SAESP.** 7a ed. São Paulo: Atheneu; 2011. 401-15.
 11. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. **Pharmacotherapy.** 2005; 25(5): 8S-18S.
 12. Buck ML. Dexmedetomidine Use in Pediatric Intensive Care and Procedural Sedation. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT.** 2010; 15(1): 17-29.
 13. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists - Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia.** 1999; 54(2): 146-65.
 14. Szmuk P, Steiner JW, Sheeran PW, Farrow-Gillespie AC, Ezri T. Sedation and anesthesia for magnetic resonance imaging in pediatric patients: is dexmedetomidine the answer?. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.** 2007; 26(4): 229-36.
 15. Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Schily M et al. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. **Anesthesiology.** 2006; 105: 1098-110.

16. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11yr of age. **Br J Anaesth.** 2008; 100: 697-700.
17. Manson KP, Lönnqvist PA. Bradycardia in perspective - not all reductions in heart rate need immediate intervention. **Paediatr Anaesth.** 2015; 25: 44-51.
18. Crysostomou C, Komarlu R, Lichtenstein S, Shiderly D, Arora G, Orr R et al. Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with congenital heart disease. **Intensive Care Med.** 2010; 36: 836-42.
19. Patel VJ, Ahmed SS, Nitu ME, Rigby MR. Vasovagal syncope and severe bradycardia following intranasal dexmedetomidine for paediatric procedural sedation. **Paediatr Anaesth.** 2014; 24(4): 446-8.
20. Manson KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. **Pediatr Anesth.** 2010; 20(6): 516-23.
21. Manson KP, Michna E, Zurakowski D, Burrows PE, Pirich MA, Carrier M et al. Value of bispectral index monitor in differentiating between moderate and deep Ramsay Sedation Scores in children. **Pediatr Anesth.** 2006; 16: 1226-31.
22. Deutsch E, Tobias JD. Hemodynamic and respiratory changes following dexmedetomidine administration during general anesthesia. 2007; 17: 438-44.
23. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. **Peiatr Crit Care Med.** 2005; 6(4): 435-39.
24. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagir, But AK, Ersoy OM. Sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidina in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. **Br J Anaesth.** 2005; 94(6): 821-4.
25. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, Wang Y, Nick TG, Sadhasivam S. A Comparison of Dexmedetomidine with Propofol for Magnetic Resonance Imaging Sleep Studies in Children. **Anesthesia and analgesia.** 2009; 109(3): 745-53.
26. Heard CMB, Joshi P, Johnson K. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases. **Pediatr Anesth.** 2007; 17: 888-92.
27. Tobias JD. Sedation of infants and children outside of the operatin room. **Current Opinion In Anesthesiology.** 2015; 28(4): 478-85.
28. Manson KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, Robson CD, Carrier M, Hickey PR et al. High dose dexmedetomidine as sole sedative for pediatric MRI. **Pediatr Anesth.** 2008; 18: 403-11.
29. Manson KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, Dumont RS, Pirich MA, Stark CD, et al. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. **Anesthesia and Analgesia.** 2006; 103(1): 57-62.
30. Phelps JR, Russell A, Lupa MC, McNaull P, Pittenger S, Ricketts K, et al. High dose dexmedetomidine for noninvasive pediatric procedural sedation and discharge readiness. **Pediatr.**