



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MÁRCIA PRADELA SANCHES

**Avaliação de eficácia e ou efetividade e segurança no uso de
dexmedetomidina em pacientes neurocríticos: revisão sistemática.**

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

MARCIA PRADELA SANCHES

Avaliação de eficácia e ou efetividade e segurança no uso de dexmedetomidina em pacientes neurocríticos: revisão sistemática.

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Fabiana Rossi Varallo

Ribeirão Preto
2023

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____ Data ___ / ___ / ___

Ficha catalográfica

Sanches, Márcia Pradela

Avaliação de eficácia e ou efetividade e segurança no uso de dexmedetomidina em pacientes neurocríticos: revisão sistemática. Ribeirão Preto - SP, 2023.

51p.: il. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Mestrado Profissional de Gestão de Organizações de Saúde .

Orientador: Profa. Dra. Fabiana Rossi Varallo

1. Sedação; 2. Dexmedetomidina; 3. Cuidado intensivo; 4. Neurocrítico; 5. Trauma crânio encefálico; 6. Acidente Vascular Cerebral.

MÁRCIA PRADELA SANCHES

Avaliação de eficácia e ou efetividade e segurança no uso de dexmedetomidina em pacientes neurocríticos: revisão sistemática.

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dra. Fabiana Rossi Varallo

A banca examinadora, em sessão pública realizada em _04_/_05_/_23_, considerou o(a) candidato(a):

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Fabiana Rossi Varallo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento:

Prof^a. Dra. Maria Auxiliadora Martins

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento:

Prof^a. Dra. Maria Olívia Barboza Zanetti

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento:

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

SANCHES, Márcia Pradela. Avaliação de eficácia e ou efetividade e segurança no uso de dexmedetomidina em pacientes neurocríticos: revisão sistemática. Dissertação (Mestrado Profissional de Gestão de Organizações de Saúde) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

A dexmedetomidina, um α 2-agonista central, se mostra como uma alternativa por ser altamente seletiva, com efeitos analgésicos, sedativos e ansiolíticos utilizado para sedação leve. Neste contexto o estudo teve por objetivo da avaliação da segurança e eficácia e/ou efetividade da sedação com dexmedetomidina ou midazolam/propofol, associados ou não com opioides, em pacientes neurocríticos. Foi conduzido um estudo de revisão sistemática com base nas recomendações do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções. Cadastro na plataforma PROSPERO (RD42020172078).

A busca por evidência foi realizada segundo estratégia pré-definida, baseada no acrônimo PICO, nas bases Medline (via Pubmed), Cochrane Library e Embase. Foram elegíveis estudos observacionais e ensaios clínicos conduzidos em pacientes em estado neurocrítico, com idade maior ou igual a 18 anos, admitidos em terapia intensiva por mais de 24 horas, com intubação orotraqueal (IOT) e em ventilação mecânica, que tenham utilizado medicamentos sedativos (dexmedetomidina, midazolam ou propofol), associados ou não a opioides. Comparou-se os desfechos de eficácia e de segurança para sedação em UTI (dexmedetomidina ou midazolam/propofol, associados ou não com opioides). Incluiu-se 4 artigos para análise, um ensaio clínico randomizado e demais coorte. Não foi possível concluir que o uso de dexmedetomidina é mais seguro e efetivo que o do propofol. Se faz necessário mais estudos sobre o uso de sedativos em pacientes neurocríticos, especialmente, mais ensaios clínicos randomizados de melhor qualidade para que se possa avaliar a superioridade e ou a inferioridade da dexmedetomidina em relação ao propofol.

Descritores: Sedação; Dexmedetomidina; Cuidado intensivo; Neurocrítico; Trauma crânio encefálico; Acidente Vascular Cerebral.

ABSTRACT

SANCHES, Márcia Pradela. Evaluation of efficacy and/or effectiveness and safety in the use of dexmedetomidine in neurocritical patients: systematic review. Dissertação (Mestrado Profissional de Gestão de Organizações de Saúde) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Dexmedetomidine, a central $\alpha 2$ -agonist, is shown to be an alternative because it is highly selective, with analgesic, sedative and anxiolytic effects used for light sedation. In this context, the study aimed to evaluate the safety and efficacy and/or effectiveness of sedation with dexmedetomidine or midazolam/propofol, associated or not with opioids, in neurocritical patients. A systematic review study was conducted based on the recommendations of the Cochrane Manual for Systematic Reviews of Interventions. Registration on the PROSPERO platform ((RD42020172078).

The search for evidence was carried out according to a pre-defined strategy, based on the PICO acronym, in Medline (via Pubmed), Cochrane Library and Embase databases. Observational studies and clinical trials conducted in patients in a neurocritical state, aged 18 years or older, admitted to intensive care for more than 24 hours, with orotracheal intubation (OTI) and on mechanical ventilation, who had used sedative drugs were eligible (dexmedetomidine, midazolam or propofol), with or without opioids. Efficacy and safety outcomes were compared for sedation in the ICU (dexmedetomidine or midazolam/propofol, associated or not with opioids). Four articles were included for analysis, one randomized clinical trial and the other cohort. It was not possible to conclude that the use of dexmedetomidine is safer and more effective than that of propofol. More studies are needed on the use of sedatives in neurocritical patients, especially more randomized clinical trials of better quality so that the superiority and/or inferiority of dexmedetomidine in relation to propofol can be evaluated.

Descriptors: Sedation; Dexmedetomidine; Intensive care; Neurocritical; Brain Trauma; Stroke.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Inclusão dos artigos	23
--------------------------------------	----

Lista das Tabelas

Tabela 1	Descrição das características dos estudos incluídos	25
Tabela 2	Características clínicas dos participantes dos estudos	27
Tabela 3	Descrição utilização dos sedativos	29
Tabela 4	Desfechos Primários e Secundários	29
Tabela 5	Desfechos de segurança	31
Tabela 6	Análise qualidade ECR: James, M. L. et al., 2012	32
Tabela 7	Análise qualidade estudos coorte	33
Tabela 8	Estudos excluídos	50

Lista de Siglas

AIS	<i>Abbreviated Injury Scale</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DEX	Dexmedetomidina
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
HIC	Hemorragia intraparenquimatosa cerebral
HSA	Hemorragia sub araquinoide
ICP	Pressão intracraniana
ISS	<i>Injury Severity Score</i>
JBI	Instituto Joanna Briggs
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIC	Pressão Intracraniana
PPC	Pressão de perfusão cerebral
PRO	Propofol
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
TCE	Trauma Crânio Encefálico
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Sumário

1. Introdução	12
1.1 Pacientes Neurocríticos	12
1.2 Sedação Terapia Intensiva	13
1.3 Dexmedetomidina	15
1.4 Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	17
2. Objetivos	19
2.1 Geral	19
2.2 Específicos	19
3. Métodos	20
3.1 Desenho do estudo.....	20
3.2 Critérios de elegibilidade de busca	20
3.3 Fontes de informação e estratégia de busca	21
3.4 Extração e tabulação dos dados.....	21
3.5 Risco de viés nos estudos individuais e qualidade da evidência	22
3.6 Apresentação da síntese dos dados.....	22
4. Resultados	23
4.1 Resultados da busca	23
4.2 Características dos Estudos	24
4.3 Características dos Participantes	24
4.4 Desfechos Primários.....	28
4.5 Desfechos Secundários	30
4.6 Análise do risco de viés nos estudos individuais e qualidade da evidência.....	32
5. Discussão	34
6. Conclusão	43
7. Bibliografia	44

1. INTRODUÇÃO

1.1 Pacientes Neurocríticos

Paciente neurocrítico se caracteriza por pacientes que apresentam insuficiência de um ou mais sistemas, com acometimento do estado neurológico (ARRUDA et al., 2019). Esses necessitam de um cuidado especial definido por cuidados neurocríticos que são os cuidados intensivos prestados a pacientes com condições neurológicas e neurocirúrgicas graves (KURODA, 2016). O cuidado neurocrítico fornece suporte neurológico especializado e médico abrangente para pacientes com doenças neurológicas com risco de vida, integrando e equilibrando o gerenciamento do cérebro e do corpo (KURODA, 2016). Uma unidade de terapia intensiva se caracteriza por uma área crítica destinada à internação de pacientes graves, que requerem atenção profissional especializada de forma contínua, materiais específicos e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitorização e terapia (BRASIL, 2010).

Dentre os pacientes neurocríticos inclui os acometidos por Trauma Cranioencefálico (TCE). O TCE é uma das principais causas de morbidade, incapacidade e mortalidade na faixa etária menor que 45 anos (BRUNS JR.; HAUSER, 2003). Aproximadamente 60% dos pacientes que sobrevivem a traumas cranianos têm sequelas significativas como déficit motor e cognitivo, trazendo grande impacto socioeconômico e emocional aos pacientes e seus familiares (GENTILE et al., 2011).

O TCE é definido como uma alteração na função cerebral, ou outra evidência de patologia cerebral, causada por força externa. Embora os mecanismos de lesão sejam heterogêneos, a fisiopatologia do TCE envolve tanto a lesão primária (ocorrendo no impacto) quanto a secundária (ocorrendo após o impacto). A lesão cerebral secundária pode resultar de isquemia, edema cerebral, convulsões e estresse oxidativo; levando a subsequente lesão neuronal, axonal e glial. O objetivo da gestão da unidade de terapia intensiva (UTI) do paciente com TCE é minimizar e mitigar todo esse processo da lesão secundária (MAREHBIAN et al., 2017). Em pacientes neurocríticos,

especialmente no caso do TCE grave, a sedação adequada propicia um melhor controle da dor, ansiedade, agitação, reduz o metabolismo cerebral que por sua vez reduz o consumo de oxigênio e facilita a ventilação mecânica (GENTILE et al., 2011).

Outra comorbidade relacionada aos pacientes neurocríticos é o Acidente Vascular Cerebral (AVC) podendo ser de origem isquêmica ou hemorrágica. De acordo com a Linha de Cuidado em AVC é uma das maiores causas de morte e incapacidade adquirida em todo o mundo (BRASIL, 2012).

O AVC isquêmico é uma condição médica devido ao baixo fluxo sanguíneo para o cérebro induzida por trombose, embolia, hipoperfusão sistêmica e trombose do seio venoso cerebral (JING et al., 2018).

Existem vários tipos de pacientes com AVC isquêmico que podem se beneficiar dos cuidados intensivos. Os mais óbvios são aqueles que se qualificam para um ambiente de UTI com base nas necessidades respiratórias ou hemodinâmicas. Esses pacientes se beneficiam do monitoramento neurológico e hemodinâmico rigoroso fornecido na UTI no intuito de minimizar o risco de lesão secundária (BEVERS; KIMBERLY, 2017).

Já o AVC hemorrágico é causado pelo rompimento espontâneo de um vaso, sem ser por origem traumática, que ocasionará o extravasamento de sangue para o interior do cérebro, caracterizando a hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HIC). Os pacientes com HIC devem ser rapidamente encaminhados para leitos monitorizados em uma unidade de AVC ou em leitos de terapia intensiva pela gravidade e instabilidade desta condição, elevada frequência de hipertensão intracraniana, emergências hipertensivas e necessidade de suporte ventilatório invasivo e conseqüentemente analgesia e sedação (PONTES-NETO et al., 2009).

Para tratamento dos pacientes com lesões cerebrais agudas é utilizado o neuromonitoramento. A maioria das unidades de terapia intensiva dedicadas ao cuidado dos pacientes neurocríticos em países de alta renda realizam o monitoramento da pressão intracraniana (ICP) e pressão de perfusão cerebral (CPP), juntamente com Doppler transcraniano e eletroencefalografia de superfície (TAS et al., 2022).

1.2 Sedação em Terapia Intensiva

Em UTI os objetivos de se utilizar sedação são de reduzir o desconforto e as demandas metabólicas durante a falência orgânica e aumentar a tolerância frente à ventilação mecânica (CONSTANTIN et al., 2016). A agitação e ansiedade que frequentemente ocorrem em pacientes críticos estão associadas a resultados clínicos adversos. Dessa forma a administração de sedativos se tornou comum no tratamento dos sintomas acima descritos (BARR et al., 2013). Entretanto, o uso desses sedativos está relacionado a um aumento na morbidade (DEVLIN et al., 2018), como por exemplo, pode prolongar o tempo de uso de ventilação mecânica que pode ter como consequências barotraumas, complicações aéreas (estenose traqueal e ulceração) e pneumonias (KOLLEF et al., 1998).

Nos cuidados neurocríticos, os agentes sedativos são frequentemente usados para outras indicações terapêuticas, como tratamento ou prevenção de PIC elevada, alcançada por meio da redução da taxa metabólica cerebral de oxigênio, que regula o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão de perfusão cerebral (PPC) (AMMAR et al., 2023).

Sendo assim se faz necessário uma adequada avaliação da necessidade de sedação pelo paciente e caso seja optado pelo uso de medicamentos o *status* dessa deve ser frequentemente avaliado através de escalas validadas e confiáveis, como por exemplo a Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (ELY et al., 2003).

Esses sedativos podem ser titulados para manterem uma sedação mais superficial ou mais profunda. Vários estudos já têm demonstrado os benefícios de se utilizar sedação mais superficial em pacientes de UTI devido à diminuição do tempo de utilização de ventilação mecânica e no período de internação em terapia intensiva (JAKOB, et al 2012).

Em avaliação de estudos, de acordo com o estudo de revisão para atualizar o Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the ICU (PAD), publicado em 2018, verificou-se que o uso de sedação superficial não estava associado à redução da mortalidade relacionada a internação em UTI, entretanto possibilitou a diminuição do período para extubação e redução do índice de traqueostomia (DEVLIN et al., 2018).

Os medicamentos mais utilizados para sedação em pacientes críticos são os benzodiazepínicos (midazolam e lorazepam) e propofol. O PAD de 2013 recomenda o uso de sedativos não-benzodiazepínicos (propofol e dexmedetomidina) ao invés dos benzodiazepínicos (midazolam) em pacientes críticos ventilados mecanicamente, devido a melhorias em resultados de curto período como: redução de tempo de internação crítica, duração da ventilação mecânica e delirium. Já a revisão desse em 2018 incluiu resultados de longo prazo como: redução da mortalidade e desordens cognitivas, restabelecimento físico, institucionalização e disfunção fisiológica e continuam mantendo a recomendação de sedação mais superficial evitando-se o uso de benzodiazepínicos (DEVLIN et al., 2018).

Outro fator muito importante que tem alta incidência em pacientes críticos é o Delirium que afeta cerca de 50% dos pacientes graves internados em UTI (KREWULAK, 2020). Estudo realizado somente com pacientes cirúrgicos e traumáticos críticos evidenciou presença de Delirium em 7 de 10 pacientes avaliados.(PANDAHARIPANDE, 2008).

Um dos maiores fatores de risco modificáveis relacionados ao surgimento de delirium em pacientes críticos adultos é o uso de benzodiazepínicos (DEVLIN et al., 2018). O uso de sedativos não benzodiazepínicos, como dexmedetomidina ou propofol, em vez de um regime baseado em benzodiazepínicos em adultos gravemente doentes pode reduzir o delirium, o tempo de internação na UTI e a duração da ventilação mecânica (AMMAR et al., 2023).

1.3 Dexmedetomidina

Dexmedetomidina (DEX) é um alfa2-agonista central altamente seletivo com efeitos analgésicos, sedativos e ansiolíticos utilizado para sedação leve sem a desvantagem de causar depressão respiratória (CONSTANTIN et al., 2016). Esse medicamento irá induzir o sono através da diminuição do disparo de neurônios noradrenérgicos do locus ceruleus no tronco cerebral e ativa vias endógenas promotoras de sono (KEATING, 2015).

Além do mais, a DEX demonstrou atenuar as respostas ao estresse, criando assim um perfil hemodinâmico mais estável durante eventos

estressantes, como cirurgia ou na indução anestésica. Seus efeitos adversos estão principalmente relacionados a alterações hemodinâmicas. Essas incluem hipertensão de efeito rebote, bradicardia e hipotensão devido à ativação pré e pós-sináptica dos receptores alfa₂, que causa vasoconstrição e bradicardia reflexa (WEERINK et al., 2017).

Sobre o efeito na pressão arterial sanguínea (PA), observou-se uma diminuição na PA em concentrações menores da DEX e um aumento na PA em concentrações maiores. Já sobre a frequência cardíaca, essa irá diminuir com o aumento na concentração deste medicamento (KEATING, 2015). Com relação ao efeito analgésico, esses ainda não estão claros e podem ser parcialmente devido à uma percepção alterada e ansiedade reduzida, embora seja descrito um efeito poupador de opioides e possa haver um efeito quando usado com técnica de anestesia loco regional (WEERINK et al., 2017).

Quanto à farmacocinética, a DEX é um fármaco altamente ligado a proteínas. Dentro do plasma, 94% se apresenta na forma ligada à albumina e a1-glicoproteína. Possui uma distribuição rápida e ampla por todo o corpo e atravessa prontamente a barreira hematoencefálica e placentária (WEERINK et al., 2017). Devido à extensa metabolização hepática, menos de 1% da DEX é eliminada de forma inalterada, deve ser usada com atenção em pacientes com insuficiência hepática. Já idade, gênero ou insuficiência renal não promoveram alteração na farmacocinética deste medicamento (KEATING, 2015).

Originalmente, esse medicamento foi aprovado apenas para administração endovenosa na sedação de pacientes adultos mecanicamente ventilados em unidade de terapia intensiva (UTI), por até 24h. Em 2008, foi concedida uma indicação adicional a qual permitiu o seu uso para sedação de pacientes não intubados antes e/ou durante procedimentos cirúrgicos e outros. Desde 2011, foi aprovado na União Europeia para sedação de pacientes adultos em UTI que requerem um nível de sedação em que os pacientes permanecem despertáveis em resposta a estímulos verbais (WEERINK et al., 2017).

Esse medicamento está associado com melhores resultados em pacientes de UTI ventilados mecanicamente em comparação com a terapia baseada em benzodiazepínicos. Os mecanismos farmacológicos da DEX se

prestam a uma variedade de cenários clínicos no ambiente de UTI e suas propriedades farmacodinâmicas e potencial para reduzir o consumo de opioides e benzodiazepínicos o tornam um agente atraente para o manejo da dor, agitação e delirium em uma variedade de pacientes (ANGER, 2013).

A DEX pode oferecer uma vantagem no consumo de recursos da UTI em comparação com infusões de midazolam em instituições de saúde que são mais eficientes na transferência de pacientes da UTI para as enfermarias (BARR, et al 2013).

Dessa forma, a evidência atual sugere que o uso de DEX resulta em sedação mais segura e efetiva quando comparada a outros sedativos (midazolam e propofol) em pacientes críticos para reduzir o desconforto e as demandas metabólicas durante a falência orgânica e aumentar a tolerância frente à ventilação mecânica em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva (KEATING, 2015). Uma possível vantagem do uso de dexmedetomidina em uma UTI voltada para pacientes neurológicos é a capacidade de continuar a infusão de drogas durante a realização de testes e exames neurológicos clinicamente confiáveis (MIRSKI, et al. 2010).

1.4 Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

A ATS surge nos países desenvolvidos com o objetivo de subsidiar as decisões políticas quanto ao impacto das novas tecnologias em saúde devido ao amplo arsenal de intervenções na atenção à saúde, sendo continuamente ampliado com novos medicamentos, equipamentos, artigos e procedimentos médicos (BRASIL, 2009). Essas tecnologias são definidas de forma ampla e são considerados para incluir drogas, dispositivos e procedimentos médicos, bem como os sistemas organizacionais e outros para a entrega de serviços de saúde. A ATS é realizada por muitas organizações e indivíduos e trabalham com programas estabelecidos em termos de experiência disponível e a gama de tópicos que estão cobertos (HAILEY, 2006).

Apesar de sua importância como um programa de pesquisa em diversos países, a maneira como a ATS está organizada e a incorporação de seus resultados no processo de formulação de políticas públicas diferem marcadamente de um país para outro. Além disso, a ATS influencia e é

influenciada por um amplo conjunto de grupos disciplinares (epidemiologistas, economistas, etc.), setoriais (acadêmicos, gestores, profissionais de saúde), e de interesses (indústria, pacientes, prestadores de serviço, governo) (BRASIL, 2009).

A introdução de novas tecnologias nas instituições de saúde deve se basear na Prática Baseada em Evidência (PBE) a qual prevê metodologias e processos para a identificação de evidências confiáveis. A PBE propõe a utilização da estratégia PICO na resolução de problemas clínicos. Sendo que **PICO** representa um acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e **O**utcomes (desfechos) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Atualmente com a vasta disponibilidade de informações e recursos escassos, a utilização dessa estratégia se faz necessária na seleção da informação com maior nível de evidência para tomada de decisão de incorporações de tecnologias.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

Avaliar a segurança e eficácia e ou efetividade da sedação com DEX ou midazolam / propofol (PRO), associados ou não com opioides, em pacientes neurocríticos.

2.2 Específicos:

a) Verificar se há superioridade ou não-inferioridade na eficácia ou efetividade da DEX em relação ao midazolam e/ou PRO.

b) Comparar a incidência de eventos adversos a medicamentos graves e não graves que ocorreram mediante o uso dos sedativos de interesse (DEX, midazolam e/ou PRO) utilizados.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo de revisão sistemática com base nas recomendações do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (v.5.1.0) (HIGGINS; GREEN, 2021) e das declarações de reporte *The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021). O protocolo da revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42020172078).

Este método foi aplicado para responder a seguinte pergunta norteadora: o uso de DEX apresenta vantagens na sedação de pacientes neurocríticos em relação ao midazolam e PRO?

3.2 Critérios de elegibilidade de busca

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos relacionaram-se com a questão norteadora da revisão sistemática, a qual foi elaborada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e desfecho). Assim sendo, os critérios de inclusão compreenderam:

População (P): a população avaliada compreendeu pacientes adultos em estado neurocrítico, com idade maior ou igual a 18 anos, admitidos em terapia intensiva por mais de 24 horas, com intubação orotraqueal (IOT) e em ventilação mecânica.

Intervenção (I): uso de DEX associada ou não a opioides.

Comparador (C): midazolam ou PRO, associados à não a opioides.

Outcomes/Desfechos (O): perfusão cerebral, pressão arterial média, pressão intracraniana, eficácia ou efetividade será o nível de sedação, segundo a escala RASS, tempo de internação em terapia intensiva e duração de uso de ventilação mecânica, incidência de delirium, mortalidade, bradicardia e hipotensão.

Foram incluídos estudos observacionais (coortes e caso-controle, bem como ensaios clínicos que avaliaram comparativamente a segurança e eficácia da sedação com DEX ou midazolam / PRO. Excluíram-se os editoriais,

comentários, notícias, resumos de anais de congressos, estudos qualitativos e dados de teses e dissertações.

Para fins desta dissertação, foram consideradas as seguintes definições:

Paciente neurocrítico: Pacientes que apresentam insuficiência de um ou mais sistemas, com acometimento do estado neurológico (ARRUDA et al., 2019).

Unidade de terapia intensiva: área crítica destinada à internação de pacientes graves, que requerem atenção profissional especializada de forma contínua, materiais específicos e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitorização e terapia (BRASIL, 2010).

3.3 Fontes de informação e estratégia de busca

A busca foi realizada segundo estratégia pré-definida nas bases de dados Medline (via Pubmed), Cochrane Library e Embase (Apêndice 1), que forem indexados até 25 de agosto de 2021. De modo complementar, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos artigos elegíveis à revisão. Os artigos escritos em caracteres não romanos foram excluídos durante as etapas de triagem de títulos e resumos e leitura na íntegra. Não houve restrição do tempo de publicação para os estudos de títulos e resumos e leitura na íntegra. Todas as referências encontradas foram inseridas no Rayyan QCRI, a ferramenta online para revisões sistemáticas (OUZZANI et al., 2016).

3.4 Extração e tabulação dos dados

Dois revisores independentes (Márcia Sanches e Mayara Milanez) analisaram os títulos e resumos para identificar estudos potencialmente elegíveis. Ocorreu também a análise dos textos completos para elegibilidade pelas mesmas revisoras. As discordâncias foram resolvidas por meio de discussão e consulta a um terceiro revisor (Fabiana Varallo), quando necessário.

Para a extração dos dados foi utilizado instrumento elaborado em planilha do Microsoft Office Excel®. As variáveis extraídas foram: i) as características do estudo (autores, ano de publicação, país, tipo de estudo, objetivos, tamanho da amostra); ii) dos pacientes (idade, sexo, diagnósticos de neurocriticidade e indicadores de prognóstico de gravidade da doença e nível de consciência) e; iii) intervenção [posologia, associação com opioide, tipo de administração (*bolus*, intermitente, infusão contínua), tempo de uso]; iv) comparador [(posologia, associação com opioide, tipo de administração (*bolus*, intermitente, infusão contínua), tempo de uso); v) desfechos (perfusão cerebral, pressão arterial média, pressão intracraniana, eficácia ou efetividade será o grau de sedação, segundo a escala RASS, tempo de internação em terapia intensiva e duração de uso de ventilação mecânica, incidência de delirium, mortalidade, bradicardia e hipotensão).

3.5 Risco de viés nos estudos individuais e qualidade da evidência

Para avaliação crítica do risco de viés dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais foram adotadas as recomendações do Instituto Joanna Briggs (JBI) (TUFANARU et al., 2020) que tem por objetivo avaliar a qualidade metodológica de um estudo e determinar a possibilidade de viés em seu desenho, conduta e análise. Foi aplicado o questionário respectivo para cada tipo de estudo.

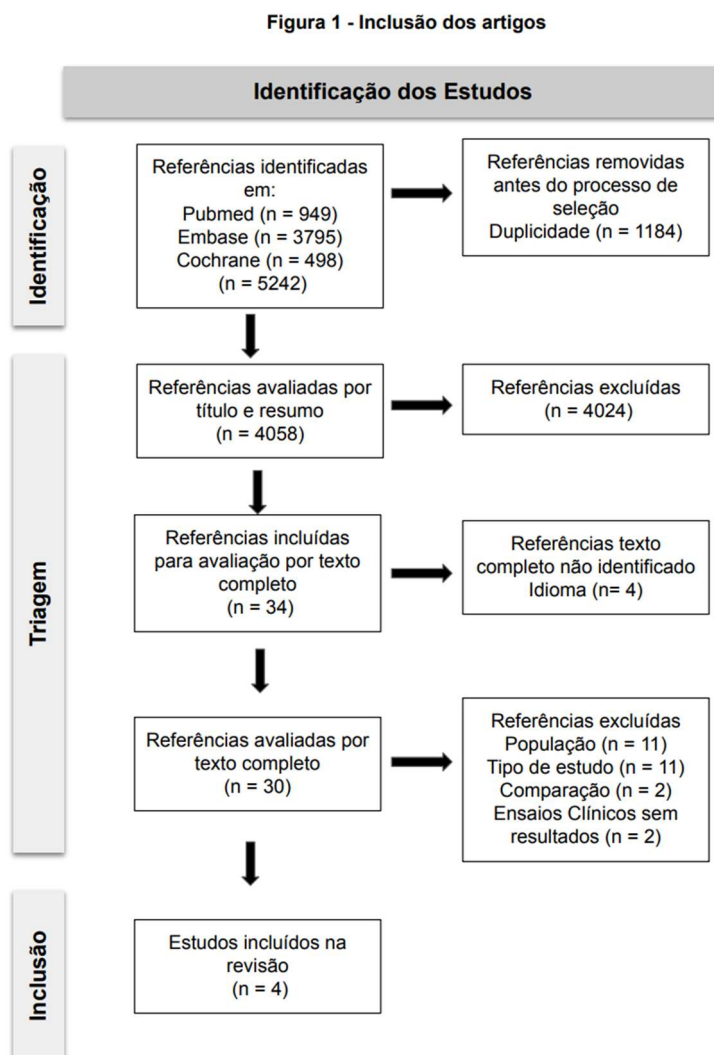
3.6 Apresentação da síntese dos dados

Os dados extraídos foram apresentados em forma esquemática. As tabelas e/ou figuras e/ou gráficos apresentam relatórios sobre: (I) etapas de triagem e seleção de estudos; (II) características demográficas e clínicas dos pacientes neurocríticos; (III) análise comparativa dos desfechos de segurança e eficácia da DEX e midazolam / PRO em pacientes neurocríticos.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados da busca

De acordo com a estratégia de busca desenvolvida, foram recuperados 5.242 artigos. Após exclusão de artigos em duplicidade e leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 34 para leitura na íntegra, dos quais 4 contemplaram os critérios de inclusão propostos no trabalho (Figura 1). As referências dos artigos excluídos, bem como o motivo para a exclusão estão disponíveis para consulta no Apêndice II.



4.2 Características dos Estudos Incluídos

Os quatro artigos selecionados foram provenientes de instituições norte-americanas e quanto ao tipo de estudo, somente um foi ensaio clínico randomizado (JAMES et al., 2012). Os demais estudos foram observacionais, sendo que, dois estudos foram coorte retrospectiva (ERDMAN et al., 2014 e OWUSU et al., 2020) e um prospectivo (PAJOUMAND et al., 2016).

No estudo desenvolvido por Erdman et al. (2014) foram considerados os resultados obtidos pelo grupo *Unmatched cohort*, pois os dados obtidos do grupo *Propensity-Matched cohort* variaram de um modelo de regressão logística dos dados originais. Sobre o artigo de Pajoumand et al. (2016) foi analisado também o grupo de participantes que utilizaram DEX concomitante com PRO, porém devido aos critérios propostos acima nos métodos, esses dados não foram incluídos na análise.

4.3 Características dos Participantes

No total, foram incluídos 727 pacientes, a média de idade foi 52,3 anos (um artigo não reportou essa variável) e o tempo de monitoramento dos estudos variou de 48 horas até 7 dias. Todos os artigos selecionados realizaram a segregação dos participantes nos grupos DEX e PRO, sendo respectivamente, 444 e 1027 no total. O artigo de Pajoumand et al. (2016) analisou o mesmo paciente por mais de uma vez durante o período do estudo, conforme tabela 1, e relatou esse dado através do número de observações que cada grupo de sedativo teve, dessa forma a somatória dos dois grupos foi maior que o total dos pacientes. Com relação ao sexo, apesar de um estudo não ter realizado essa diferenciação (JAMES et al., 2012), a maioria dos indivíduos eram do sexo masculino.

Tabela 1 - Descrição das características dos estudos incluídos

Autor (ano)	País	Tipo de estudo	Objetivos	Participantes N	Participantes sexo masculino (%)	Idade Média (DP ou quartis)	Participantes grupo Intervenção (DEX) N	Participantes grupo Comparador (PRO ou midazolam) N
James, M. L. et al. (2012)	EUA	Estudo randomizado	avaliar alterações neurobiológicas do cérebro lesado sob duas estratégias diferentes de sedação: infusão de propofol descontinuado antes da avaliação do paciente, em comparação a uma infusão constante de dexmedetomidina	8	NR	NR	8	8
Erdman, M. J. et al. (2014)	EUA	Retrospectivo coorte	comparar a prevalência de hipotensão e bradicardia em pacientes neurocríticos recebendo sedação contínua ev com dexmedetomidina e propofol.	342	207 (60,5)	DEX 52 (42-65) PRO 59 (49-67)	105	237
Pajoumand, M. et al. (2016)	EUA	Observacional prospectivo	determinar se a sedação com DEX pode ser segura em pacientes com TCE grave.	198	157 (79,3)	40,1 (17,9)	237	697
Owusu, K. A. et al. (2020)	EUA	Retrospectivo observacional coorte	o objetivo deste estudo foi avaliar as indicações clínicas e segurança de DEX em comparação com PRO nos pacientes neurocríticos.	179	95 (53,1)	DEX 58 (45-71) PRO 58 (50-68)	94	85

LEGENDA: DEX, dexmedetomidina; DP, desvio padrão; N, número; NR, não reportado; PRO, propofol; %, porcentagem.

FONTE: Elaborado pelo autor

Com relação aos diagnósticos de neurocriticidade dos participantes, três estudos relataram a presença de pacientes com hemorragia subaracnoide, TCE e dois artigos hemorragias intracerebral, conforme tabela 2. No artigo de Pajoumand et al. (2016) participaram somente pacientes com TCE sendo classificados pela origem do trauma. Sendo assim, podemos inferir que os pacientes dos trabalhos possuem injúrias neurológicas semelhantes em sua gravidade.

Três estudos avaliaram o prognóstico de gravidade da doença. Sendo que dois artigos utilizaram a ferramenta do APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), no artigo de James et al. (2012) a média desse índice foi de 13,5 e Erdman et al. (2014) 19. Já Pajoumand et al. (2016) utilizou o Head AIS (*Abbreviated Injury Scale*) como indicador de gravidade e a média dos pacientes de seu estudo foi 4. Também utilizou o ISS (*Injury Severity Score*) que evidenciou uma média de 34. Owusu et al. (2020) não classificou os pacientes por nenhum indicador de gravidade. Esses dados podem ser visualizados na tabela 2.

Sobre diagnósticos dos pacientes neurocríticos divididos pelos grupos de sedativos, somente os artigos Erdman et al. (2014) e Owusu et al. (2020) que realizaram essa divisão. Em Erdman et al. (2014) o grupo PRO (n=237) continha mais participantes que o grupo DEX (n=105) e a maior parcela dos pacientes do grupo PRO eram de convulsões (21,5%) seguido hemorragia intracerebral (21,1%) e AVC isquêmico (18,6%), já no grupo DEX eram AVC isquêmico (25,7%), hemorragia intracerebral (23,8%) e hemorragia subaracnoide (16,2%). Em Owusu et al. (2020) o grupo com maior número de participantes foi o DEX (n=94) com um pouco mais da metade dos participantes apresentando hemorragia subaracnoide (26,6%) e hemorragia intracerebral (24,5%) e o grupo PRO com 85 participantes também teve um maior número de participantes com hemorragia subaracnoide (27,1%) e em segundo lugar AVC isquêmico (21,2%).

Com relação ao uso dos sedativos, todos os trabalhos relataram o uso de DEX e PRO por infusões contínuas. Quanto às doses dos sedativos utilizadas, para DEX as doses foram praticamente dentro do mesmo valor com pequenas variações (0,4 - 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$).

Tabela 2 - Características clínicas dos participantes dos estudos

Autor (ano)	Diagnósticos de neurocriticidade N (%)		Indicador utilizado de prognóstico de gravidade da doença m (quartil)		Nível de Consciência m (quartil ou %)	
James, M. L. et al. (2012)	4 TCE 3 HSA 1 HIC		APACHE II 13,5 (1-22)		GCS 6,1 (4-10)	
	DEX	PRO	DEX	PRO	DEX	PRO
Erdman, M. J. et al. (2014)	17 (16,2) HSA 25 (23,8) HIC 4 (3,8) HSD 9 (8,6) NC 27 (25,7) AVCI 14 (13,3) CV 4 (3,8) DN 5 (4,8) TCE	29 (12,2) HSA 50 (21,1) HIC 17 (7,2) HSD 39 (16,5) NC 44 (18,6) AVCI 51 (21,5) CV 7 (3,0) DN 0 (0) TCE	APACHE II 19 (17-23)	APACHE II 19 (15-24)	GCS < 9 (45,7) GCS 9-12 (20,0) GCS > 12 (34,3)	GCS < 9 (45,1) GCS 9-12 (24,9) GCS > 12 (30,0)
Pajoumand, M. et al. (2016)	Contusão 176 (90,3) Penetração 9 (4,6) Indefinido 10 (5,1)		Head AIS 4 (4-5) ISS 34 (25-43)		GCS 7,0 (3-11)	
	DEX	PRO			DEX	PRO
Owusu, K. A. et al. (2020)	9 (9,7) AVCI 25 (26,6) HSA 23 (24,5) HIC 13 (14,9) CV 8 (8,5) TC 1 (1,0) DAI 15 (17,0) Outros	18 (21,2) AVCI 23 (27,1) HSA 17 (20,0) HIC 11 (12,9) CV 3 (3,5) TC 2 (2,4) DAI 11 (15,3) Outros	NR		GSC 11 (7-14)	GSC 9 (6-13)

LEGENDA: APACHE II, sistema de classificação II de fisiologia aguda e doenças crônicas; AIS, *Abbreviated Injury Scale*; AVCI, acidente vascular cerebral isquêmico; DEX, dexmedetomidina; CV, convulsão; DAI, doença autoimune; DN, desordens neurológicas; GCS, escala de coma de Glasgow; HIC, hemorragia intracerebral; HSA, hemorragia subaracnoide; HSD, hemorragia subdural; ISS, *Injury Severity Score*; N, número; NC, neurocirurgia; NR, não reportado; PRO, propofol; %, porcentagem.

FONTE: Elaborado pelo autor

Sobre o comparador PRO, os estudos de James et al. (2012) e Pajoumand et al. (2016) utilizaram o medicamento dentro da mesma faixa de dose (16,5 - 53,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), já Erdman et al. (2014) utilizaram uma dose média mais baixa (5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) que os outros estudos, porém relatou ter chegado a doses máximas entre 80 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. O estudo de Owusu et al. (2020) não informaram as doses de DEX e PRO que os participantes utilizaram. Com relação ao uso de opioides concomitante aos sedativos, em James et al. (2012) relataram o uso de fentanil e hidromorfona e em Pajoumand et al. (2016) somente uso de fentanil. Os demais artigos não relataram esse uso. Também sobre os sedativos, o tempo de uso variou para DEX de 20,77 horas (OWUSU et al., 2020) até 7 dias (PAJOUMAND et al. 2016). Enquanto para o grupo PRO a variação foi de 18,03 horas (OWUSU et al., 2020) até 7 dias (PAJOUMAND et al. 2016), conforme consta na tabela 3.

O uso de benzodiazepínicos foi reportado somente por dois artigos, em James et al. (2012) foram 6 participantes do total de 8 (75%) e em Pajoumand et al. (2016) 13 pacientes do total de 198 participantes (6,6%). Entretanto esse fato não afetou a coleta dos dados.

4.4 Desfechos Primários

Com relação aos desfechos primários, somente James et al. (2012) avaliaram a perfusão cerebral, DEX grupo média 77,1 mmHg e PRO grupo média 76,4 mmHg. O grupo PRO apresentou um valor ligeiramente maior, porém a diferença entre os valores obtidos não foi significativa.

Quanto ao desfecho de pressão arterial média, também somente Erdman et al. (2014) avaliaram esse parâmetro (DEX grupo média 87 mmHg e PRO grupo média 99 mmHg), esse valor foi significativo, porém o parâmetro foi mensurado no início da sedação.

Sobre o desfecho de pressão intracraniana tanto James et al. (2012) quanto Pajoumand et al. (2016) avaliaram esse parâmetro. Os valores obtidos para James et al. (2012) foi DEX grupo média 12,4 mmHg e PRO grupo média 13,2 mmHg e para Pajoumand et al. (2016) a média das observações dos 7 dias foram 20,7 mmHg para os dois grupos, dados também não significativos.

Tabela 3 - Descrição utilização dos sedativos

Autor (ano)	Posologia		Associação com opioide		Tipo de administração		Tempo de uso m	
	DEX	PRO	DEX	PRO	DEX	PRO	DEX	PRO
James, M. L. et al., 2012	0,54 µg/kg/h	25.5 µg/kg/min	7 pacientes (fentanil e hidromorfona)	7 pacientes	infusão contínua	infusão contínua	48 h	3,5 dias (média antes) e mais 48h do estudo
Erdman, M. J. et al., 2014	0,2–0,4 µg/kg/h (max 1,4 µg/kg/h)	5–10 µg/kg/min (max 80 - 100 µg/kg/min)	NR	NR	infusão contínua	infusão contínua	3 d e 5 d	2 - 3 d
Pajoumand, M. et al., 2016	0,4 - 0,9 µg/kg/h	16,5 - 53,1 µg/kg/min	sim (fentanil)	sim (fentanil)	infusão contínua	infusão contínua	1 - 7 d	1 - 7 d
Owusu, K. A. et al., 2020	NR	NR	NR	NR	infusão contínua	infusão contínua	20,77 h	18,03 h

LEGENDA: d, dia; DEX, dexmedetomidina; g, grama; h, hora; m, média; min, minutos; NR, não reportado; PRO, propofol.
 FONTE: Elaborado pelo autor

Tabela 4 - Desfechos Primários e Secundários

Autor (ano)	Perfusão cerebral m mmHg (DP)			Pressão arterial média mmHg			Pressão intracraniana m mmHg (DP)			RASS m (quartil)			Tempo de internação em UTI m dia (quartil)			Tempo de VM m dia (quartil)				
	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p		
James, M. L. et al., 2012	77,1 (14,1)	76,4 (13,2)	0,40	NR	NR		12,4 (5,2)	13,2 (6,6)	0,77	-3,7(-3 - -4)			NR	NR		NR	NR			
Erdman, M. J. et al., 2014	NR	NR		87 (78-101)	99 (86-113)	<0,01	NR	NR		NR	NR		14±11			10±9				
Pajoumand, M. et al., 2016	NR	NR		NR	NR		20,7	20,7	> 0,05	15,9 h no alvo	13,2 h no alvo	0,01	14			NR				
Owusu, K. A. et al., 2020	NR	NR		NR	NR		NR	NR		NR	NR		9 (4-15)	8 (3-15)	0,45	5 (3-11)			4 (2-8)	0,09

LEGENDA: DEX, dexmedetomidina; DP, desvio padrão; h, horas; m, média; N, número; NR, não reportado; PRO, propofol; RASS, *Richmond Agitation-Sedation Scale*; %, porcentagem; VM, ventilação mecânica.
 FONTE: Elaborado pelo autor

4.5 Desfechos Secundários

Sobre os desfechos secundários, James et al. (2012) avaliaram a média do RASS que os pacientes apresentaram durante o estudo (-3,7 para os dois grupos) o qual era o alvo desejado do trabalho. Pajoumand et al. (2016) avaliaram o tempo médio que os pacientes permaneceram no RASS alvo do estudo (0 a -2) para o grupo dexmedetomidina 15,9 horas e 13,2 horas para o grupo propofol, sendo a diferença entre os dois grupos significativa. Com relação ao tempo de internação em UTI somente o estudo de Owusu et al. (2020) analisou esse dado nos diferentes grupos de sedação (dexmedetomidina grupo 9 dias e propofol grupo 8 dias), também sem p significativo entre os dois grupos. Erdman et al. (2014) e Pajoumand et al. (2016) avaliaram o tempo de internação em terapia intensiva de modo geral para os dois grupos sendo a média dos dois trabalhos 14 dias.

Erdman et al. (2014) e Owusu et al. (2020) avaliaram o tempo que o paciente permaneceu em uso de ventilação mecânica, sendo que para Erdman et al. (2014) o tempo médio foi de 10 dias e não diferenciou esse dado em nos grupos de sedativo a média. Owusu et al. (2020) segregou esses desfechos e obteve a média de 5 dias para grupo DEX e 4 dias para grupo PRO, também sem ser significativa a diferença. Os dados citados acima podem ser observados na tabela 4.

A hipotensão foi relatada por três artigos (ERDMAN et al., 2014, PAJOUMAND et al., 2016 e OWUSU et al., 2020) sendo que esses trabalhos realizaram a separação do dado entre os grupos DEX e PRO. Erdman et al. (2014) obtiveram 23% (DEX) e 26% (PRO) dos pacientes apresentaram PAM abaixo de 60 mmHg, Pajoumand et al. (2016) foram 16,2% (DEX) e 15,5% (PRO) dos pacientes apresentaram PAS abaixo de 90 mmHg e Owusu et al. (2020) 27% (DEX) e 32% (PRO) apresentaram PAS abaixo de 90 mmHg ou PAM abaixo de 65 mmHg. Somente o estudo de Pajoumand et al. (2016) relatou que a diferença entre os grupos foi significativa após a realização do cálculo do risco relativo.

Já sobre bradicardia, somente o artigo Pajoumand et al. (2016) não avaliou esse desfecho, pois considerou um evento raro e, portanto, não comparou entre os grupos. James et al. (2012) avaliaram o valor médio dos batimentos

cardíacos dos participantes nos diferentes grupos, DEX (64) e PRO (65) e Erdman et al. (2014) avaliaram a porcentagem dos pacientes que apresentaram batimentos cardíacos abaixo de 50 batidas por minuto sendo 8,6% no grupo DEX e 5,5% no grupo PRO, a diferença entre os resultados não foram significativos. Para finalizar, Owusu et al. (2020) também calcularam a porcentagem dos pacientes que apresentaram bradicardia definida como abaixo de 60 batidas por minutos, sendo 48% para o grupo DEX e 35% para o grupo PRO, também não sendo significativa a diferença.

Em conclusão dos desfechos de segurança encontrados nos artigos, a mortalidade somente não foi relatada pelo artigo James et al. (2012), os demais avaliaram essa variável. O artigo Erdman et al. (2014) relatou que 74% dos pacientes sobreviveram ao período de internação na UTI e o artigo Pajoumand et al. (2016) calculou a porcentagem de mortalidade de seu estudo em 6,7%. Já o estudo Owusu et al. (2020) foi o único que avaliou essa variável dos diferentes grupos, sendo 10% para o grupo dexmedetomidina e 22% para o grupo propofol, sendo significativa essa diferença. Todos esses valores podem ser visualizados na tabela 5.

Com relação ao desfecho proposto no estudo de incidência de delirium, os trabalhos elegíveis não relataram essa variável nos seus respectivos estudos.

Tabela 5 - Desfechos de segurança

Autor (ano)	Hipotensão n (%)			Bradicardia m BC ou % (DP)			Mortalidade N (%)		
	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p	DEX	PRO	p
James, M. L. et al., 2012	-	-	-	64 (10)	65 (13)	0,29	-	-	-
Erdman, M. J. et al., 2014	23%	26%	0,52	8,60%	5,50%	0,28	74% sobreviveu à internação em UTI		-
Pajoumand, M. et al., 2016	16,20%	15,50%	0,01*	Evento raro não comparado entre os grupos		-	13 (6,7%)		-
Owusu, K. A. et al., 2020	25 (27%)	27 (32%)	0,45	45 (48%)	30 (35%)	0,1	9 (10%)	19 (22%)	0,02

LEGENDA: BC, batimentos cardíacos; DEX, dexmedetomidina; DP, desvio padrão; m, média; N, número; NR, não reportado; PRO, propofol; %, porcentagem; * avaliação após cálculo do risco relativo.

FONTE: Elaborado pelo autor

4.6 Análise do risco de viés nos estudos individuais e qualidade da evidência

Para o artigo James et al. (2012) foi aplicado o questionário específico para ensaios clínicos randomizados (ECR) e o artigo obteve três perguntas com respostas não e uma com incerto, conforme tabela 6. Dessa forma podemos concluir que o artigo apresenta viés.

Tabela 6 - Análise qualidade ECR: James, M. L. et al., 2012

Perguntas	Resposta
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	S
2. Was allocation to treatment groups concealed?	I
3. Were treatment groups similar at the baseline?	N
4. Were participants blind to treatment assignment?	S
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	N
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	N
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	S
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	S
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	S
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	S
11. Were outcomes measured in a reliable way?	S
12. Was appropriate statistical analysis used?	S
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	S

LEGENDA: ECR, estudo clínico randomizado; I, incerto; N, não; S, sim.
 FONTE: Elaborado pelo autor

Para os demais artigos foi aplicado o questionário referente aos estudos de coorte e todos os trabalhos selecionados obtiveram várias respostas com resposta não e incerto, conforme tabela 7. Portanto, também podemos concluir que os artigos Erdman et al. (2014), Pajoumand et al. (2016) e Owusu et al. (2020) apresentam risco de viés.

A análise dos desfechos não foi possível de ser realizada devido à heterogeneidade dos reportes em relação as variáveis de interesse. Por esse motivo, também não foi possível realizar a metanálise.

Tabela 7 - Análise qualidade estudos coorte

Pergunta	Erdman, M. J. et al., 2014	Pajoumand, M. et al., 2016	Owusu, K. A. et al., 2020
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	S	S	S
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	I	S	N
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	S	S	S
4. Were confounding factors identified?	S	S	S
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	S	N	S
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	N	I	N
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	N	I	N
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	S	S	S
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	I	N	N
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	NA	S	S
11. Was appropriate statistical analysis used?	S	S	S

LEGENDA: I, incerto; N, não; NA, não aplicável; S, sim.

FONTE: Elaborado pelo autor

5. DISCUSSÃO

Pacientes neurocríticos são aqueles que apresentam insuficiência de um ou mais sistemas, com acometimento do estado neurológico (ARRUDA et al., 2019). Os diagnósticos de neurocriticidade que esses pacientes podem apresentar incluem TCE e AVC podendo esse último ser isquêmico ou hemorrágico. Esses pacientes se beneficiam do monitoramento neurológico e hemodinâmico rigoroso fornecido na UTI no intuito de minimizar o risco de lesão secundária (BEVERS; KIMBERLY, 2017). Em UTI os objetivos de se utilizar sedação seriam de reduzir o desconforto e as demandas metabólicas durante a falência orgânica e aumentar a tolerância frente à ventilação mecânica (CONSTANTIN et al., 2016). Nos cuidados neurocríticos, os agentes sedativos são frequentemente usados para outras indicações terapêuticas, como tratamento ou prevenção de PIC elevada, alcançada por meio da redução da taxa metabólica cerebral de oxigênio, que regula o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão de perfusão cerebral (PPC) (AMMAR et al., 2023).

A DEX é um alfa2-agonista central altamente seletivo com efeitos analgésicos, sedativos e ansiolíticos utilizado para sedação leve sem a desvantagem de causar depressão respiratória (CONSTANTIN et al., 2016). O objetivo foi avaliar a eficácia e ou efetividade e segurança da DEX em comparação com outros sedativos (PRO) em uso ou não de opioides através de uma revisão sistemática. Para tanto foi elaborada uma equação de busca, conforme Apêndice 1, incluindo os critérios acima mencionados nos métodos e obtivemos ao final das etapas de seleção quatro artigos para análise do uso desse sedativo. Destes quatro artigos, somente o James et al. (2012) era ensaio clínico randomizado, os outros três estudos de coorte, sendo que tanto o Erdman et al. (2014) quanto Owusu et al. (2020) eram estudos retrospectivos que analisaram prontuários dos pacientes. Esses estudos possuem a dificuldade de avaliar algum dado não reportado e até mesmo confirmar os reportados. Para um dado mais robusto do nosso trabalho realizado, o ideal seria a obtenção de uma quantidade maior de ensaios clínicos.

No total foram 727 pacientes avaliados, sendo 444 para o grupo DEX e 1027 para o grupo PRO. Erdman et al. (2014) e Pajoumand et al. (2016) relataram que obtiveram uma quantidade maior de pacientes para o grupo PRO que para

o grupo DEX, podendo ser um fator de viés para os trabalhos. Erdman et al. (2014) relataram que realizaram uma regressão logística dos dados originais para tentar minimizar esse risco igualando as quantidades de pacientes nos grupos criando o grupo *Propensity-matched cohort*, porém não foi considerado esses dados por não serem os dados originais.

Observou-se que a maioria dos pacientes são do sexo masculino o que condiz com a literatura da maior ocorrência de TCE nos pacientes do sexo masculino devido aos acidentes de trânsito conforme relatado no artigo de Rodrigues et al. (2018). O TCE pode estar também relacionado com os diagnósticos de neurocriticidade relatados nos estudos assim como as hemorragias intracerebral, intraparenquimatosa e HSA. Para o AVC também pode acontecer as hemorragias relatadas acima e não existe um consenso sobre prevalência em determinado sexo que, somente com relação à idade dos pacientes. Esse fato pode ser visto no estudo de Ferezin et al. (2020) em que a população acima de 60 anos foi a mais acometida pelo AVC. Dos diagnósticos de neurocriticidade, foi observada uma prevalência de pacientes com as hemorragias cerebrais, exceto por Pajoumand et al. (2016) que somente incluíram pacientes com TCE e os classificaram conforme o mecanismo do trauma ocorrido. Tanto Erdman et al. (2014) quanto Owusu et al. (2020) realizaram a segregação dos diagnósticos por grupo de sedativo analisado. Em Erdman et al. (2014) no grupo DEX a maior porcentagem foi de pacientes com AVC isquêmico (25,7%) enquanto o grupo PRO 21,5% dos pacientes apresentaram convulsões e 21,1% hemorragia intracerebral. Já em Owusu et al. (2020), a maioria dos pacientes apresentaram HSA, sendo 26,6% para o grupo DEX e 27,1% para o grupo PRO. James et al. (2012) também não realizaram a separação entre os grupos, porém os diagnósticos foram compatíveis com os outros grupos (quatro participantes com TCE e três com HSA).

Com relação aos indicadores de prognóstico de gravidade da doença, somente Owusu et al. (2020) não avaliaram esse indicador. James et al. (2012) e Erdman et al. (2014) avaliaram os pacientes através do indicador APACHE II que consiste em uma forma de avaliação e classificação do índice de gravidade da doença, e tem o objetivo principal a descrição quantitativa do grau de disfunção orgânica de pacientes críticos obtendo-se um valor numérico a partir

das alterações clínicas e laboratoriais existentes ou do tipo/número de procedimentos utilizados (FREITAS, 2010). De acordo com essa escala, os participantes de James et al. (2012) que obtiveram uma média de 13,5, possuem uma probabilidade de mortalidade por volta de 15% não-cirúrgico e 7% pós-cirúrgico e os de Erdman et al. (2014) que obtiveram média de 19, a probabilidade seria de 24% não-cirúrgico e 12% pós-cirúrgico. Dessa forma podemos concluir que os participantes de Erdman et al. (2014) são mais graves que James et al. (2012). Atualmente se utiliza o índice de prognóstico *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS), na avaliação de pacientes críticos, pois é composto de vinte diferentes variáveis facilmente mensuráveis na admissão do paciente a UTI que são divididas em três partes, variáveis demográficas, razões pela admissão na UTI e variáveis fisiológicas, elas representam o grau de comprometimento da doença e avaliação do estado de saúde prévio à admissão hospitalar, indicadora da condição pré-mórbida (SILVA JUNIOR, et al., 2010).

Pajoumand et al. (2016) utilizou como indicador de prognóstico de gravidade o Head AIS (*Abbreviated Injury Scale*) que avalia tanto a gravidade do TCE quanto o tipo das lesões, esse índice pode variar de 1 (lesão leve) até 6 (lesão quase sempre fatal) (SOUSA, R. M. et al., 1998) e o ISS (*Injury Severity Score*) em que valores acima de 16 indicam uma maior criticidade para o paciente (GENNARI, T. D e KOIZUMI, M. S., 1995). Dessa forma, como os participantes apresentaram Head AIS 4 e ISS 34, pode-se concluir que esses eram bem graves.

Foi avaliado também o nível de consciência de base dos pacientes através da escala de coma de Glasgow (GCS) a qual foi elaborada para propor uma consistente avaliação clínica do nível de consciência dos pacientes com dano cerebral. Um escore menor que 8 é comumente aceito como ponto crítico das alterações do nível de consciência e como a pontuação que define um indivíduo em estado de coma (MUNIZ et al., 1997). Sendo assim, em James et al. (2012) a média obtida de GCS dos participantes foi de 6,1 indicando que esses chegaram na instituição hospitalar já em estado de coma. A mesma conclusão pode ser aplicada para os participantes em Pajoumand et al. (2016) em que a média obtida do GCS foi de 7,0. Já em Owusu et al. (2020), essa avaliação foi dividida entre os grupos de sedativos e se pode observar que os pacientes do

grupo PRO chegaram com um nível de consciência menor (GCS 9) que os participantes do grupo DEX (GCS 11), esse fato é considerado no estudo deles como um viés para a mortalidade entre os participantes do grupo PRO ter sido maior que no grupo DEX. Em Erdman et al. (2014) não foi obtida a média do GCS dos participantes, essa variável foi dividida em três níveis conforme a gravidade e os participantes alocados conforme o GCS que apresentaram. Foi observado então que por volta de 45% dos participantes apresentaram GCS menor que 9, sendo compatível com os demais participantes dos outros estudos.

Com relação ao uso dos sedativos, a intervenção considerada foi o uso de DEX e o comparador PRO, pois conforme descrito nos resultados o uso de midazolam foi somente relatado por alguns dos estudos e não avaliado como intervenção de interesse. Em todos os estudos incluídos no trabalho os sedativos foram utilizados em infusão endovenosa de forma contínua e em James et al. (2012) e Pajoumand et al. (2016) foram relatados o uso de opioides concomitantemente com os sedativos, sendo o fentanil o mais presente. Somente em et Owusu al. (2020) não foram reportadas as doses dos sedativos utilizadas nos participantes conforme ocorreu nos demais estudos. As doses de DEX utilizadas variaram de 0,2 a 0,9 mcg/kg/h e em Erdman et al. (2014) foi reportado o uso da dose máxima de 1,4 mcg/kg/h, essas doses utilizadas estão condizentes com as doses recomendadas pela literatura (KEATING, 2015). Com relação ao PRO, as doses variaram de 5 a 53,1 mcg/kg/min e também em Erdman et al. (2014) foi reportado o uso da dose máxima de 80 a 100 µg/kg/min, essas doses utilizadas também estão condizentes com a recomendação da literatura, entretanto doses mais altas de PRO podem aumentar a incidência da síndrome do propofol (ROBERTS et al, 2009). A síndrome do propofol é uma reação adversa que pode ser causada pelo uso de doses do PRO acima de 83 mcg/kg/mim e pode causar desenvolvimento de acidose metabólica e disfunção cardíaca juntamente com pelo menos um dos seguintes: rabdomiólise, hipertrigliceridemia ou insuficiência renal após o início da terapia com PRO (ROBERTS et al, 2009). O tempo de uso dos sedativos variou para o grupo DEX de 20,8 horas (OWUSU et al., 2020) até 7 dias (PAJOUMAND et al., 2016) e para o grupo PRO de 18h (OWUSU et al., 2020) e também 7 dias (PAJOUMAND et al., 2016).

Sobre os desfechos primários, a pressão de perfusão cerebral (PPC) pode ser caracterizada pela pressão que conduz o sangue através do leito vascular cerebral e, portanto, a diferença entre as pressões de entrada (arterial cerebral) e de saída. A PPC é determinada na prática clínica como a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC) média e recomenda-se que seja mantida entre 50 e 70 mmHg. É um componente chave da gestão do TCE (SMITH, 2015). Esse parâmetro somente foi avaliado por James et al. (2012) que obtiveram a média de 77,1 mmHg para o grupo DEX e 76,4 mmHg para o grupo PRO, um valor um pouco acima da recomendação, porém compreensível devido à gravidade dos pacientes na entrada (GCS 6,1), porém indicando um manejo adequado dos pacientes. A diferença entre os grupos não foi significativa, dessa forma não se pode dizer que a dexmedetomidina foi superior que o propofol.

A PAM foi outro parâmetro proposto para avaliação e é mais comumente medida em UTI de forma invasiva no nível do átrio direito usando a linha axilar média no nível do 4º espaço intercostal, como ponto de referência zero para o transdutor arterial. Isso fornece a determinação mais válida da pressão arterial e é equivalente à pressão medida por técnicas de esfigmomanômetro padrão (SMITH, 2015). Esse foi avaliado somente por Erdman et al. (2014) e os valores médios obtidos foram 87 para o grupo DEX e 99 para o grupo PRO. A diferença entre os grupos foi significativa, porém esse dado foi obtido no início do estudo, o ideal para uma melhor avaliação da superioridade ou inferioridade da DEX seria também o registro após o uso contínuo dos sedativos por um tempo maior. Entretanto com esse dado podemos observar que apesar do grupo DEX ter obtido um valor menor de PAM ele não foi abaixo de 60 mmHg que caracterizaria a presença de hipotensão.

O compartimento intracraniano dentro do crânio rígido e não expansível é um sistema fechado que consiste em cérebro, sangue e líquido, do qual o equilíbrio entre entrada e saída de sangue cerebral é essencial para manter a PIC normal (BOTHWELL et al., 2019). Uma mudança significativa na PIC pode alterar a PPC quando a auto regulação dos vasos sanguíneos cerebrais é prejudicada (por exemplo, durante um acidente vascular cerebral), e condições crônicas de PIC elevada podem produzir edema papilar, perda de visão e morte. A faixa normal de PIC em adultos saudáveis é de cerca de 5 a 15 mmHg,

com aumentos para 30 mmHg considerados patológicos e 40 mmHg com risco de vida (BOTHWELL et al., 2019). A PIC foi analisada por James et al. (2012) e Pajoumand et al. (2016). Em James et al. (2012) a média obtida foi 12,4 mmHg para o grupo DEX e 13,2 mmHg para o grupo PRO, valores dentro dos parâmetros da normalidade e não significativa a diferença entre os grupos. Em Pajoumand et al. (2016) esse parâmetro foi avaliado por 7 dias e a média obtida nesse período foi de 20,7 mmHg para os dois grupos, o estudo relata que em alguns dias a diferença chegou a ser significativa entre os dois grupos, porém quando se avalia o período todo do estudo não foi significativo. Dessa forma para ambos estudos não pode se concluir que para esse parâmetro a DEX foi superior ou inferior que o PRO.

O RASS é uma escala de 10 pontos que pode ser classificada brevemente usando 3 etapas claramente definidas e que possui critérios discretos para níveis de sedação e agitação. Utiliza a duração do contato visual após a estimulação verbal como o principal meio de titulação da sedação (ELY et al., 2003). O número 0 na escala significa que o paciente está alerta e calma, -1 sonolento, -2 sedação leve, -3 sedação moderada, -4 sedação profunda e -5 não desperta (ELY et al., 2003). James et al. (2012) relataram o valor médio de -3,7 para todos os pacientes que seria uma sedação entre moderada e profunda. Já em Pajoumand et al. (2016) foi relatado o tempo que o paciente permaneceu no RASS alvo do estudo (de 0 a -2) para PIC menor que 20 mmHg e PPC menor que 60 mmHg e esse tempo foi avaliado para cada sedativo. Para o grupo DEX o valor foi de 15,9 horas e para o grupo PRO 13,2, sendo a diferença entre os grupos significativa. Dessa forma, os participantes que utilizaram DEX conseguiram permanecer no alvo da sedação desejada por mais tempo que no grupo do PRO.

Com relação ao tempo de internação terapia intensiva, Erdman et al. (2014) e Pajoumand et al. (2016) avaliaram o total do período que os pacientes ficaram internados em UTI, não realizaram a segregação nos grupos de sedativos, em ambos estudos a média obtida foi de 14 dias de internação nesse setor. Owusu al. (2020) foi o único estudo que coletou os dados de forma separada e obteve uma média de internação em UTI de 9 dias para o grupo DEX e 8 dias para PRO. Para o parâmetro de tempo em ventilação mecânica, Owusu al. (2020) também foi o único que reportou os dados de forma separada para os

sedativos, sendo a média de 5 dias para grupo DEX e 4 dias para o grupo PRO. A diferença entre os grupos para as duas variáveis acima mencionadas não foi significativa. Erdman et al. (2014) também avaliou o período em ventilação mecânica e obteve a média de 10 dias no total dos participantes. O tempo de uso de ventilação mecânica invasiva é fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia, sendo a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) um problema de saúde pública. A PAV é uma pneumonia hospitalar que ocorre em pacientes que foram submetidos à ventilação mecânica invasiva, seja por traqueostomia ou intubação endotraqueal, pelo menos 48 horas antes do início da infecção e que foram ventilados no início da pneumonia (OLIVEIRA et al., 2014). James et al. (2012) não avaliaram o tempo de internação em UTI e ventilação mecânica.

Como é de conhecimento, a DEX possui efeito na PA sanguínea, foi observado uma diminuição na PA em concentrações menores de DEX e um aumento na PA em concentrações maiores. Já sobre a frequência cardíaca, essa irá diminuir com o aumento na concentração deste medicamento (KEATING, 2015). Dessa forma foram propostas as variáveis de segurança hipotensão e bradicardia. Erdman et al. (2014), Pajoumand et al. (2016) e Owusu al. (2020) avaliaram o parâmetro hipotensão. Em Erdman et al. (2014) foi considerado hipotensão os participantes que apresentassem PAM menor que 60 mmHg e 23% do grupo DEX apresentaram hipotensão contra 26 % do grupo PRO não sendo significativa a diferença entre os grupos. Em Pajoumand et al. (2016) foi considerado hipotensão se os participantes que apresentassem PAM menor que 65 mmHg ou pressão sanguínea sistólica menor que 90 mmHg e foram obtidos os valores de 16,2% dos participantes do grupo DEX e 15,5% do grupo PRO apresentaram hipotensão. Os autores relataram que realizaram uma avaliação após o cálculo do risco relativo dos dados e após essa análise chegaram à conclusão que a diferença entre os grupos foi significativa. Então para Pajoumand et al. (2016) a DEX causou mais hipotensão que PRO. Owusu al. (2020) também consideraram hipotensão os participantes que apresentassem PAM menor que 65 mmHg ou pressão sanguínea sistólica menor que 90 mmHg e foram obtidos os valores de 27% dos participantes do grupo DEX e 32% do grupo PRO apresentaram hipotensão. Consideraram não

significativa a diferença entre os grupos. James et al. (2012) não avaliaram esse parâmetro.

Somente Pajoumand et al. (2016) não avaliaram o parâmetro bradicardia, pois consideraram um evento raro entre os grupos. James et al. (2012) obtiveram a média de 64 batimentos cardíacos para o grupo DEX e 65 para o grupo PRO, não sendo significativa essa diferença. Em Erdman et al. (2014) foi analisado a presença de bradicardia considerada como abaixo de 50 batimentos por minuto e apresentaram bradicardia 8,6% dos participantes do grupo DEX e 5,5 % do grupo PRO, também não foi significativa essa diferença. Em Owusu al. (2020) também foi analisado a presença de bradicardia definida como batimentos cardíacos abaixo de 50 por minuto e 48% dos participantes do grupo DEX apresentaram bradicardia enquanto 35% do grupo PRO, a diferença entre os grupos também não foi significativa.

A mortalidade foi avaliada por Erdman et al. (2014), Pajoumand et al. (2016) e Owusu al. (2020), porém Erdman et al. (2014) somente relatou que 74% dos participantes sobreviveram à internação em terapia intensiva sem distinção entre os grupos de sedativos. Pajoumand et al. (2016) reportou que a mortalidade em seu estudo foi de 6,7% também sem realizar a distinção entre os grupos de sedativos. Já em Owusu al. (2020) foram obtidos os dados pelos diferentes sedativos, sendo 10% para o grupo DEX e 22% para o grupo PRO. A diferença entre os dois grupos foi significativa, entretanto, o estudo relata o viés que os participantes do grupo PRO possuíam um GCS menor que os participantes do grupo DEX, sendo considerados participantes mais graves e que poderiam ter uma mortalidade maior. James et al. (2012) não avaliaram esse parâmetro.

O delirium não foi avaliado por nenhum dos estudos selecionados para o trabalho.

Com relação à qualidade dos trabalhos, pode-se observar que todos os trabalhos apresentaram algumas questões com a resposta não através da aplicação dos respectivos questionários da JBI e dessa forma podem apresentar viés. Conforme mencionado acima tanto Erdman et al. (2014) quanto Owusu al. (2020) foram estudos retrospectivos e possuem a limitação de não ser possível a validação de uma variável.

O trabalho realizado não pode chegar a conclusão da superioridade ou inferioridade da DEX em relação ao PRO devido às limitações quanto aos tipos de trabalhos incluídos, pois somente um foi ensaio clínico randomizado (JAMES et al., 2012), a possibilidade de não inclusão de algum estudo pertinente devido à análise dos resumos ou até mesmo pelo estudo não possuir resumo cadastrado na plataforma de análise e a impossibilidade de comparação entre as variáveis devido as diferentes formas de análise dos participantes nos estudos incluídos. A escassez de trabalhos com pacientes neurocríticos também pode ser considerada uma limitação do trabalho realizado.

6. CONCLUSÃO

Não foi possível concluir que o uso de DEX é mais seguro e efetivo que o do PRO. Portanto, são necessários mais estudos sobre o uso de sedativos em pacientes neurocríticos, especialmente, mais ensaios clínicos randomizados de melhor qualidade para que se possa avaliar a superioridade e ou a inferioridade da DEX em relação ao PRO.

7. BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, R. et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 5, p. 703-710, 2013.
- AMMAR, A. et al., Neuropharmacology in the Intensive Care Unit. **Critical Care Clinics**, v. 39, n. 1, p. 171-213, 2023.
- ANGER, K. E. Dexmedetomidine: A Review of its Use for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in the Intensive Care Unit. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, p. 4003-4013, 2013.
- ARRUDA, P. L. et al. Evolução clínica e sobrevida de pacientes neurocríticos. **Rev Esc Enferm USP**, n. 53, p. 1-8, 2019.
- ATKINS, D. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 328, p. 1-8, 2004.
- BARR, J. et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 263-306, 2013.
- BEVERS, M. B.; KIMBERLY, W. T. Critical Care Management of Acute Ischemic Stroke. **Current treatment options in cardiovascular medicine**, v. 19, n. 6, p. 41, jun. 2017.
- BOTHWELL, S. W. et al. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 16, n. 1, p. 1-18, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Linha de Cuidado em AVC**. Brasília, DF. MS, 2012. Disponível em < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.html> Acesso em: 20 de março de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS**. Brasília, DF. MS, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº7, de 24 de fevereiro de 2010. **Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências**. Brasília, DF. MS, 2010.
- BRUNS JR., J.; HAUSER, W. A. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Review. **Epilepsia**, v. 44, n. s10, p. 2–10, 1 out. 2003.
- JING, R. et al. Conscious Sedation versus General Anesthesia for Patients with

Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed research international**, v. 2018, p. 2318489, 29 mar. 2018.

CONSTANTIN, J-M. et al. Efficacy and safety with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine**, v. 35, p. 7-15, 2016.

DEVLIN, J. W. et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility and sleep disruption in adult patients in the ICU. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 9, p. e825-e873, 2018.

ELY, E. W. et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond agitation-sedation scale (RASS). **JAMA**, v. 289, n.22, p. 2983-2991, 2003.

ERDMAN, MJ, et al. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients. **Neurologic Critical Care**, v. 42, n.7, p. 1696-1702, 2014.

FEREZIN, S. M. R. et al., Epidemiologia do ataque isquêmico transitório no Brasil. **Braz. J. of Develop.**, v. 6, n. 8, p. 61125-61136, 2020.

FREITAS, E. R.S. F. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação prospectiva do escore APACHE II. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 20-26, 2010.

GENNARI, T. D., KOIZUMI, M. S. Determinação do nível de gravidade do trauma. **Rev Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 333-341, 1995.

GENTILE, J. K. A. et al. Conduitas no paciente com trauma cranioencefálico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 1, p. 74-82, 2011.

HAILEY, D. Health technology assessment. **Singapore Med J**, n. 3, v. 47, p. 187-193, 2006.

HIGGINS, J., GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**, 2021. p. Table 7.7.a: Formulae for combining groups.

JAKOB, S. M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or Propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. **JAMA**, v. 307, n. 11, p. 1151-1160, 2012.

- JAMES, M.L. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. **Anaesth Intensive Care**, v. 40, p. 949-957, 2012.
- JIANG, L. et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: a meta analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 40, p. 25-32, 2017.
- KEATING, G. Dexmedetomidine: a review of its use for sedação in the intensive care setting. **Drugs**, v. 15, n. 10, p. 1119-1130, 2015.
- KOLLEF, M. et al. The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. **Chest**, v. 114, n. 2, p. 541-548, 1998.
- MAREHBIAN, J. et al. Medical Management of the severe TBI patient. **Neurocrit Care**, v. 27, n. 3, p. 430–446, 2017.
- KREWULAK, K. et al. The CAM-ICU-7 and ICDSC as measures of delirium severity in critically ill adult patients. **Plos One**, v. 11, p 1-15, 2020.
- KURODA, Y. Neurocritical care update. **Journal of Intensive Care**, n. 4, v. 36, p. 1-10, 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas sistema GRADE - manual da graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: MS, 2014.
- MIRSKI, M. A., et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). **Intensive Care Med**, v. 36. P. 1505-1513, 2010.
- MUNIZ, E. C. S. et al. Utilização da Escala de Coma de Glasgow e Escala de Coma de Jovet para avaliação do nível de consciência. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 31, n. 2, p. 287-303, 1997.
- OLIVEIRA, J. et al. Prevention of ventilator-associated pneumoniaPrevenção de pneumonia associada ao uso do ventilador. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 20, n. 3, p. 152-161, 2014.
- OUZZANI, M. et al. Learning to Identify Relevant Studies for Systematic Reviews using Random Forest and External Information. **Machine Learning**, pages 1-18, 2015.
- OWUSU, K. A., et al. Dexmedetomidine compared to propofol in neurocritical care [DEXPRONE]: A multicenter retrospective evaluation of clinical utility and safety. **Journal of Critical Care**, v. 60, p. 79-83, 2020.
- PAGE, M. J. et al., The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for

- reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1-7, 2021.
- PAJOURAND, M, et al. Dexmedetomidine as an adjunct for sedation in patients with traumatic brain injury. **J Trauma Acute Care Surg**, v. 81, n. 2, p. 345-351, 2016.
- PANDHARIPANDE, P. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. **The Journal of trauma**, v. 65, n.1, p. 34-41, 2008.
- PONTES-NETO, O. M. et al. Diretrizes para o manejo de pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral espontânea. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 3b, p. 940–950, 2009.
- ROBERTS, R. J. et al., Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. **Critical care**, v. 13, n. 5, p. 1-10, 2009.
- RODRIGUES, M. S. et al. Epidemiologia de traumatismo craniocéfálico em um hospital. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 16, n. 1, p. 21-24, 2018.
- SANTOS, C.; PIMENTA, C.; NOBRE, M. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, n.3, p. 508-511, 2007.
- SILVA JUNIOR, J. M. et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. **Rev. Bras. Anesthesiol**, v. 60, n. 1, p. 20-31, 2010.
- SMITH, M. Cerebral perfusion pressure. **British Journal of Anaesthesia**, v. 5, n. 4, p. 488-490, 2015.
- SOUSA, R. M. et al. A gravidade do trauma em vítimas de traumatismo crânio-encefálico avaliada pelo manual AIS/90 e mapas CAIS/85. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 6, n. 1, p. 41-51, 1998.
- STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, 2016.
- TAS, J. et al., Cerebral multimodality monitoring in adult neurocritical care patients with acute brain injury: A narrative review. **Front Physiol.**, v. 13, p. 1-10, 2022.
- TUFANARU, C. et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>

WEERINK, M. A. S. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. **Clin Pharmacokinet**, v. 56, p. 893-913, 2017.

APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Busca realizada em 25 de agosto de 2021.

PUBMED

#1 (Sedation OR Analgesia) = 134426

#2 (Dexmedetomidine OR Precedex) = 7127

#3 (Cerebr* OR Brain OR Stroke OR Critical Care) = 2916904

#1 + #2 + #3 = 949

(sedation OR analgesia) AND (dexmedetomidine OR precedex) AND (cerebr* OR brain OR stroke OR critical care)

EMBASE

#1 (Sedation OR Analgesia) = 332127

#2 (Dexmedetomidine OR Precedex) = 13820

#3 (Cerebr* OR Brain OR Stroke OR Critical Care) = 4601853

#1 + #2 + #3 = 3795

(sedation OR analgesia) AND (dexmedetomidine OR precedex) AND (cerebr* OR brain OR stroke OR critical care)

COCHRANE

#1 (Sedation OR Analgesia) = 59752

#2 (Dexmedetomidine OR Precedex) = 5754

#3 (Cerebr* OR Brain OR Stroke OR Critical Care) = 171933

#1 + #2 + #3 = 498

(sedation OR analgesia) AND (dexmedetomidine OR precedex) AND (cerebr* OR brain OR stroke OR critical care)

APÊNDICE II – ARTIGOS EXCLUÍDOS

Tabela 8 - Estudos excluídos

Título	Autores	Ano da Publicação	Critério para exclusão
Efectos de la dexmedetomidina sobre la hemodinamica intracerebral en pacientes com lesións encefálica traumática grave	P. Grille, P.; Biestro, A.; Fariña, G.; Miraballes, R.	2005	População
Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in Surgical Intensive-Care-Unit Patients	Siobal, M. S.; Kallet, R. H.; Kivett, V. A.; Tang, J. F.	2006	População
Comparison of cerebral hemodynamic variables in hemorrhagic stroke using dexmedetomidine–propofol versus dexmedetomidine–midazolam	Perez-Rada, F. J.; Franco-Calderon, J. L.; Torres-Cortes, M.	2009	Tipo de estudo
Dexmedetomidine may improve cognition during ICU sedation - Results of the Johns Hopkins Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST)	Mirski, M.; LeDroux, S.; Thompson, C.; Zink, E.; Griswold, M.; Lewin, J.;	2009	Tipo de estudo
[Retrospective evaluation of dexmedetomidine for postoperative sedation in patients for cerebral aneurysm surgery]	Iwasaki, Y.; Nakamura, T.; Hamakawa, T.;	2010	Idioma
Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST)	Mirski, M. A.; Lewin III, J. J.; LeDroux, S.; Thompson, C.; Murakami, P.; Zink, E. K.; Griswold, M.	2010	População
Evaluation of Dexmedetomidine: Safety and Clinical Outcomes in Clinical Outcomes in Critically Ill Trauma Patients	Devabhakthuni, S.; Pajoumand, M.; Williams, C.; Kufera, J. A.; Watson, K.; Stein, D. M.	2011	População
A physiological study comparing sedation with dexmedetomidine compared to propofol in ventilated patients with brain injury	Graffagnino, C.; Olson, D.; James, M.;	2011	Tipo de estudo
Dexmedetomidine improves attention and recall in agitated critically ill patients	Mirski, M. M.; Gill, R. G.; Murakami, P. M.; Thompson, C. T.; Lewin, J. L.;	2011	Tipo de estudo
Evaluation of the safety and efficacy of anti-shivering therapy in patients on a therapeutic normothermia protocol	Rech, M.	2011	Tipo de estudo
Effects of dexmedetomidine on sedation and β -endorphin in traumatic brain injury: A comparative study with propofol	Hao, J.; Luo, F.-S.; Weng, Q.; He, Y.; Liu, J.; Yang, M.-H.; Bian, G.-Y.; Liu, T.	2013	Idioma
Dexmedetomidine preserves attention/calculation when used for cooperative and short-term intensive care sedation	Goodwin, H. E.; Gill, R. S.; Murakami, P. N.; Thompson, C. B.; Lewin III, J. J.; Mirski, M. A.	2013	População
Sedation in patients with traumatic brain injury, propofol vs dexmedetomidine	Tarabrin, O.; Shcherbakov, S.; Gavrichenko, D.; Mazurenko, G.	2014	Tipo de estudo

Comparison of dexmedetomidine and propofol for sedation in patients with traumatic brain injury	Tarabrin, O.; Shcherbakov, S.; Gavrychenko, D.; Mazurenko, G.;	2014	Tipo de estudo
Opioid requirements in mechanically ventilated trauma patients receiving dexmedetomidine versus propofol A Pilot Study of use of dexmedetomidine for delirium control by reduce the serum concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neuron-specific enolase(NSE) and S100B in patients undergoing polytrauma	Aljuhani, O. A.; McKinney, C. B.; Erstad, B. L. ChiCTR-INC-15007468	2014 2015	População Ensaio clínico sem resultados
Dexmedetomidine Versus Propofol for Prolonged Sedation in Critically Ill Trauma and Surgical Patients	NCT02548923	2015	Ensaio clínico sem resultados
Effect of dexmedetomidine for ICU sedation in head injury patients	Banik, S.; Bindra, A.; Jain, V.; Goyal, K.; Rath, G. P.	2016	Tipo de estudo
ICU sedation with dexmedetomidine after severe traumatic brain injury	Humble, S. S.; Wilson, L. D.; Leath, T. C.; Marshall, M. D.; Sun, D. Z.; Pandharipande, P. P.; Patel, M. B.	2016	Comparação
Anesthesia for Patients with Traumatic Brain Injuries	Bhattacharya, B.; Maung, A. A.	2016	Tipo de estudo
Comparison of dexmedetomidine with fentanyl-midazolam for ICU sedation in head injury patients	Ashish, B.; Sujoy, B.; Randhir, M.; Rath, G. P.	2016	Tipo de estudo
The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period	Zhao, J; Zhou, C,	2016	População
Use of dexmedetomidine for prophylactic analgesia and sedation in patients with delayed extubation after craniotomy: A randomized controlled trial	Zhao, L.; Shi, Z.; Chen, G.; Yin, N.; Chen, H.; Yuan, Y.; Cao, W.; Xu, M.; Hao, J.; Zhou, J.	2017	Comparação
The effect of dexmedetomidine versus propofol in traumatic brain injury: evaluation of some hemodynamic and intracranial pressure changes	Khallaf, M.; Thabet, A. M.; Ali, M.; Sharkawy, E.; Abdel-rehim, S.	2020	População
Dexmedetomidine versus propofol in neurocritical care: An evaluation of clinical utility and safety	Owusu, K.; Kurczewski, L.; Armahizer, M.; Zichichi, A.; Maciel, C.; Heavner, M.;	2018	Tipo de estudo
Effect of conscious sedation vs general anesthesia on outcomes in patients undergoing mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: A prospective randomized clinical trial	Ren, C.; Xu, G.; Liu, Y.; Liu, G.; Wang, J.; Gao, J.	2020	População
Dexmedetomidine is superior to midazolam for sedation and cerebral protection in postoperative hypertensive intracerebral hemorrhage patients: a retrospectie study	Gong, W.; Zhang, S.; Li, X.; Shi, L.	2020	População

Clinical research of early goal directed sedation applying in acute brain injury	Yang, G.; Yang, C.; Mao, G.; Zhang, J.; Hou, H.; Zhu, H.	2020	Idioma
Dexmedetomidine versus propofol sedation in critical ill trauma and surgical patients	Winings, N. A.; Daley, B. J.; Bollig, R. W.; Roberts Jr., R. F.; Radtke, J.; Heidel, R. E.; Taylor, J. E.; McMillen, J. C.	2021	População
[Effect of early goal directed sedation on cerebral oxygen metabolism in patients with acute brain injury].	Yang, G.; Yang, C.; Mao, G.; Zhang, J.; Hou, H.; Zhu, H.	2021	Idioma

FONTE: Elaborado pelo autor
