

Dexmedetomidina: aplicações em pediatria e potencial efeito neuroprotetor em neonatos

Dexmedetomidine: uses in pediatrics and potential neuroprotective effect in newborns

Izabela Fortes Lima¹, Roberta Bernardes Rodrigues², Yerkes Pereira e Silva³

RESUMO

Os fármacos alfa-2 agonistas são cada dia mais utilizados em anestesiologia, seja como adjuvante ou como agente anestésico único, porém, sua utilização na faixa etária pediátrica e principalmente neonatal ainda é bastante restrita. A grande preocupação atual está relacionada ao potencial neurotóxico das drogas anestésicas e a possível interferência no desenvolvimento neurocognitivo da criança. O objetivo desta revisão foi fazer uma análise do emprego da dexmedetomidina em crianças, com ênfase na avaliação do seu efeito neuroprotetor nessa faixa etária. Foi realizada revisão da literatura do período de 1980 a 2011. Nesta revisão, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dexmedetomidina em pediatria e sua ação neuroprotetora em recém-nascidos são ressaltadas. A dexmedetomidina mostrou ser uma droga promissora na faixa etária pediátrica, devido ao seu perfil de segurança, baixa toxicidade e potencial neuroprotetor. Além disso, apresenta efeitos variados, promovendo sedação, analgesia e hipnose, com efeitos colaterais mínimos. Porém, mais estudos são necessários para que se possa recomendar seu uso de maneira rotineira em crianças.

Palavras-chave: Farmacologia; Agonistas Adrenérgicos alfa; Anestésicos; Anestesiologia; Dexmedetomidina; Neurotoxinas; Recém-Nascido; Pediatria

ABSTRACT

The alpha-2 agonists drugs are increasingly used in anesthesiology, either as adjuvant or as a sole anesthetic agent, but its use in pediatric and especially in newborns is still very restricted. Nowadays the major concern is related to the neurotoxic potential of anesthetic drugs, and possible interference in the child's neurocognitive development. The objective of this review was to analyze the use of dexmedetomidine in children with emphasis on evaluation of its neuroprotective effect in this age group. A review of literature through a search in medical databases using period from 1990 to 2011. In this review, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of dexmedetomidine in pediatric and its neuroprotective action in neonates are emphasized. Dexmedetomidine is a promising drug in the pediatric population due to its safety profile, low toxicity and neuroprotective potential. Besides, it has various effects promoting sedation, analgesia and hypnosis, with minimal side effects. Further studies are needed so that we can recommend its use routinely in children.

Key words: Pharmacology; Adrenergic alpha-Agonists; Anesthetics; Anesthesiology; Dexmedetomidine; Neurotoxins; Infant, Newborn; Pediatrics.

¹Anestesiologista. Hospital Lifecenter e Hospital Vila da Serra. Belo Horizonte, MG – Brasil.

²Anestesiologista. Hospital Lifecenter, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Luxemburgo. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³Anestesiologista. Hospital Lifecenter. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:

Hospital Lifecenter. Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:

Izabela Fortes Lima
Rua Rafael Magalhães, 255/201
Bairro: Santo Antônio
CEP: 30.350-110
Belo Horizonte, MG – Brasil
Email: izabelafortes@gmail.com

INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina é um agonista potente, altamente específico e seletivo do receptor alfa-2 adrenérgico, apresentando efeitos sedativos, ansiolíticos e analgésicos.^{1,2} A sedação é dose-dependente e apresenta características singulares em vários aspectos.^{1,3} Em doses baixas, mantém o paciente sonolento, porém responsivo e cooperativo, porém, em doses elevadas, pode produzir sedação profunda, observando-se, no entanto que mesmo em doses altas na maioria das vezes a depressão respiratória é mínima.^{1,3,4} Por sua margem favorável de segurança, a dexmedetomidina tem se mostrado superior em algumas situações quando comparada aos agonistas dos receptores gama-aminobutírico (GABA), como o propofol e os benzodiazepínicos.¹

FARMACOCINÉTICA

A dexmedetomidina é um dextroenantiômero da medetomidina, o derivado metilado da etomidina. Sua especificidade para o receptor alfa-2 é sete vezes mais que a da clonidina e sua relação de afinidade alfa-1/alfa-2 de 1620:1. Tem seus efeitos revertidos com a administração, dose-dependente, de um agonista alfa-2 seletivo, como o atipamezole.⁵

Após administração endovenosa (EV), a dexmedetomidina tem início de ação em aproximadamente 15 minutos. As concentrações máximas geralmente são atingidas após uma hora de infusão contínua EV. Análise por um modelo de dois compartimentos demonstra rápida distribuição longe do sistema nervoso central, com meia-vida alfa ($t_{1/2\alpha}$) de seis minutos e meia-vida de eliminação beta ($t_{1/2\beta}$) de duas a duas horas e meia. Possui grande afinidade por ligações às proteínas, com fração livre de 6% e com grande volume estável de distribuição. O clareamento plasmático, assim como a ligação proteica, é semelhante em adultos e crianças e independe da idade, portanto, as taxas de infusão se equivalem. As crianças menores de dois anos apresentam aumentado volume de distribuição no estado de equilíbrio (VSS), sugerindo que doses mais altas seriam necessárias para atingir o VSS, porém, como a meia-vida de eliminação beta está também aumentada, poderia ocorrer acúmulo da droga com o tempo caso doses mais altas fossem administradas.

A dexmedetomidina é também absorvida sistemicamente por via transdérmica, oral ou intramuscular. É metabolizada no fígado por conjugação de glicuronídeo e biotransformação no sistema enzimático do citocromo P450 e não há metabólitos ativos ou tóxicos conhecidos. Nos casos de hepatopatia grave a metabolização hepática pode estar diminuída em até 50%. Mesmo com a farmacocinética inalterada, sabe-se que pacientes com doença renal grave permanecem sedados por mais tempo, sendo a encefalopatia renal o provável mecanismo envolvido. Desse modo, sugere-se a diminuição das doses em pacientes com agravamento de doença hepática e/ou renal.

Após sua ampla biotransformação no fígado, a droga é excretada na urina (95%) e nas fezes (5%). Ainda em relação aos parâmetros farmacocinéticos de sua eliminação, experimentos ressaltaram comportamento farmacocinético linear da droga usada em infusão contínua durante 24 horas. Nessas condições, a meia-vida de eliminação é em torno de duas horas,^{6,7} com taxa de excreção aproximada de 39 litros/hora.^{6,8}

FARMACODINÂMICA

A dexmedetomidina tem efeitos farmacodinâmicos variados em subtipos específicos de receptores alfa-2. Sua ligação ao receptor alfa-2A promove hipnose, sedação, analgesia, efeito simpaticolítico e inibição da secreção de insulina e é a responsável pelo seu efeito de neuroproteção. A ligação ao receptor alfa-2B inibe o tremor de origem central, promove analgesia em sítios da medula espinhal e induz a vasoconstrição de artérias periféricas. Por fim, o receptor alfa-2C associa-se à modulação da cognição, processamento sensorial, estimulação da atividade do humor e da locomoção e regulação do fluxo de adrenalina da adrenal. A inibição da liberação de noradrenalina parece ser igualmente afetada pelos três subtipos de receptores alfa-2.

A dexmedetomidina reduz a concentração de catecolaminas plasmáticas e, concomitantemente, a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco de forma dose-dependente, porém sem causar impacto relevante clinicamente.⁵ É importante ressaltar que altas doses em *bolus* podem resultar numa resposta bifásica, com bradicardia e hipertensão consequente à estimulação periférica inicial dos

receptores alfa-2b periféricos, seguidos de simpatectomia central com diminuição subsequente da pressão arterial.^{9,10} No entanto, a dexmedetomidina não deprime o sistema cardiovascular. Ocorrem, especificamente, dependendo da idade da criança, de bradicardia, hipotensão e hipertensão em graus variados. A hipertensão é mais prevalente quando doses mais elevadas de dexmedetomidina são utilizadas nessa faixa etária.⁷

A dexmedetomidina também se liga aos receptores imidazólicos, que reconhecem a estrutura imidazólica ou da oxazilina de agentes alfa-2 agonistas. Essa atividade pode explicar alguns dos efeitos não relacionados aos receptores alfa-2.⁵

O alvo de 0,5 e 1,2 ng/mL mostrou-se, em estudos anteriores, ser o nível plasmático desejável para manter o paciente sedado com farmacodinâmica favorável. Doses para atingir níveis sanguíneos elevados (8,0 ng/mL) foram relacionadas aos efeitos predominantes vasoconstritores periféricos alfa-2C agonista, com aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição do índice cardíaco associado à supressão de catecolaminas e sedação profunda. Entretanto, mesmo com os elevados níveis plasmáticos observados, não houve depressão respiratória clinicamente significativa. Na realidade, a dexmedetomidina, quando administrada como agente único, é extremamente segura do ponto de vista clínico e farmacodinâmico. Além disso, o único sinal notável relatado de intoxicação por overdoses acidentais (20 a 30 mcg/kg/h) foi sedação profunda, com resolução em uma hora após a descontinuação da medicação. Em outubro de 2008, o órgão regulador de medicamentos americano, a *Food and Drug Administration* (FDA), aprovou o aumento da dose da dexmedetomidina (até 1,5 mcg/kg/h) para procedimentos cirúrgicos.

Por outro lado, há aumentado risco de bradicardia e até pausa sinusal quando esta é administrada em combinação com agentes simpaticolíticos ou colinérgicos, principalmente se houver estimulação vagal concomitante.

Em relação ao uso prolongado da dexmedetomidina, de acordo com as recomendações da FDA, a medicação poderia ser infundida de forma contínua por até 24 horas. Estudos salientam que seu uso pode ser seguro em infusão contínua por uma semana ou mais em pacientes em ventilação mecânica e, ao contrário da clonidina, sem o risco de hipertensão rebote ou agitação com a cessação de sua administração.

A dexmedetomidina proporciona amnésia e, de forma dose-dependente, ansiólise e sedação. Sua

vantagem, quando comparada ao midazolam e ao propofol, é a sedação cooperativa,¹ com efeito mínimo sobre a ventilação. Mesmo em altas doses, não compromete a função ventilatória, podendo, inclusive, promover broncodilatação.¹¹ Por outro lado, os efeitos amnésicos da dexmedetomidina são obtidos somente com níveis plasmáticos elevados, sem a capacidade de causar amnésia retrógrada. Além disso, esses efeitos amnésicos com doses mais altas são menores que os dos benzodiazepínicos, que ainda podem proporcionar amnésia anterógrada.⁵

Quando comparada aos opioides, ao contrário desses, a dexmedetomidina é capaz de alcançar efeito sedativo, hipnótico e analgésico, sem causar depressão respiratória clinicamente relevante, mesmo quando administrada em níveis plasmático até 15 vezes acima do efeito terapêutico.³

A sedação promovida pela dexmedetomidina mantém um padrão respiratório; e alterações eletroencefalográficas relacionadas à medicação são compatíveis com as encontradas no sono natural, ativando as vias do sono não REM, com movimentos oculares lentos.^{1,5} O mesmo padrão foi encontrado em exames de ressonância magnética funcional, que mostram que, ao contrário dos agentes gabaérgicos, a dexmedetomidina preserva padrão de fluxo sanguíneo cerebral semelhante ao do sono natural.⁵

APLICAÇÕES CLÍNICAS

O uso da dexmedetomidina pode se estender para o período de pós-operatório imediato em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos dolorosos e de grande porte.⁵ Suas propriedades analgésicas se devem ao seu efeito no nível da medula espinhal e também supraespinhal. Na medula espinhal, a analgesia ocorre pela interação com receptores alfa-2 adrenérgicos, especialmente alfa-2A e alfa-2C.^{12,13}

Alguns autores sugerem que seu efeito analgésico pode ser mediado pelo componente afetivo emocional da dor. Outros afirmam que seu efeito varia de acordo com os diferentes modelos de dor.⁵ No entanto, quando comparada a agentes hipnóticos como o propofol, a dexmedetomidina, usada isoladamente ou associada aos opioides, reduziu significativamente a necessidade de opioide no pós-operatório.⁵ Recentemente, Kohli *et al.* mostraram que a variação dos genes dos adrenorreceptores pode contribuir para a variabilidade individual na percepção da dor e da

resposta à dexmedetomidina. Por exemplo, seu efeito poupador de opioide deve-se à sua ligação com os receptores alfa-2a, que também são responsáveis pela ação analgésica sinérgica com opioide, quando as vias noradrenérgicas descendentes estão ativadas.¹³ Com isso, tem-se diminuição de 30-50% do uso de opioide. Quando utilizado em crianças submetidas a cirurgias potencialmente dolorosas e de grande porte, a dexmedetomidina pode ser um agente útil num esquema de analgesia multimodal, com a criança beneficiando-se no pós-operatório imediato do seu perfil analgésico, poupador de opioide e sedativo.¹

Quando se objetiva analgesia em procedimentos dolorosos e ao mesmo tempo espera-se a manutenção de ventilação espontânea, a dexmedetomidina pode ser boa alternativa. Shurky *et al.*, em 2007, relataram o uso de dexmedetomidina em quatro crianças que foram submetidas à laringoscopia e broncoscopia direta. Foram utilizadas doses elevadas (2 a 5 mcg/kg), sendo que as crianças foram mantidas em ventilação espontânea e não apresentaram efeitos hemodinâmicos indesejáveis.^{1,14}

Devido ao perfil favorável de segurança da dexmedetomidina, há descrição de seu uso em crianças com doenças respiratórias e cardiovasculares graves submetidas a procedimentos dolorosos invasivos.¹⁵ Nathan *et al.*, em relato de caso, referiram o uso da dexmedetomidina no controle da crise de hipertensão pulmonar em adolescente de 16 anos portador de hipertensão pulmonar grave, pneumonia e em insuficiência cardiorrespiratória iminente. Dor, hipotermia, acidose, hiper carbida e manipulação das vias aéreas são fatores precipitantes de uma crise de hipertensão pulmonar. Nesse caso, a dexmedetomidina foi utilizada como sedativo e no manejo da dor durante a realização de procedimentos diagnósticos e de manipulação das vias aéreas, não necessitando de intubação endotraqueal.¹⁶

Outra indicação da dexmedetomidina é seu uso quando o tratamento e profilaxia de náuseas e vômitos se fazem imperativos. Além de utilizada no tratamento de vômitos cíclicos em crianças,^{17,18} seu efeito poupador de opioide também reduz a incidência de náusea e vômitos.^{19,20,21}

Além disso, um fenômeno clínico comum e muito bem-documentado, principalmente em crianças, é a agitação pós-operatória ou também chamada de delírio de emergência. Caracteriza-se por confusão mental, irritabilidade, desorientação, choro inconsolável e prolongamento do tempo de recuperação

pós-anestésico, o que aumenta a preocupação dos pais quanto ao estado clínico de seus filhos. Porém, apesar de autolimitado e sem evidências de que possa causar comprometimento em longo prazo, os delírios de emergência são desagradáveis e diminuem a satisfação dos pais com o atendimento à criança. O delírio de emergência tem sido associado à presença tanto pré quanto pós-operatória de: dor, fome e ansiedade. Até o momento seis ensaios clínicos prospectivos têm enfatizado que a dexmedetomidina, na dose de 0,15 a 1,0 mcg/kg, em *bolus* ou infusão contínua, reduziu significativamente a incidência de agitação quando administrada antes da recuperação da anestesia realizada com sevoflurano ou desflurano, diminuindo três a 10 vezes a incidência de agitação.^{22,23}

Mais ainda, a dexmedetomidina apresenta efeito de suprimir calafrios, provavelmente por sua atividade nos receptores alfa-2B. E em doses baixas apresentou efeito aditivo ao da meperidina na redução do tremor.⁵

Em relação aos procedimentos neurocirúrgicos em pediatria, o uso de dexmedetomidina foi descrito como sedativo durante procedimento de craniotomia em adolescentes acordados.^{1,24,25} A infusão de dexmedetomidina em baixas doses (0,1 a 0,3 mcg/kg/h) foi usada para facilitar o mapeamento cerebral durante a estimulação direta, preservando a capacidade crítica do paciente, assim como as funções corticais e subcorticais importantes, permitindo ressecções seguras de lesões cerebrais como focos epilépticos.

Uma utilização em pediatria que já tem sido bem estudada é seu uso como pré-medicação anestésica. Usualmente, o benzodiazepínico midazolam é utilizado como pré-medicação de ação rápida para aliviar a ansiedade pré-operatória e a angústia na indução da anestesia. No entanto, é relativamente contraindicado em crianças hiperativas, pois pode ser menos eficaz quando estas estão muito ansiosas e emotivas.^{1,26} Neste contexto, a clonidina tem sido estudada como alternativa de pré-medicação. Quando comparados aos benzodiazepínicos, os agonistas alfa-2 adrenérgicos produzem, além de sedação e ansiólise, também analgesia. E apresentam atividade antissialagoga, efeitos simpaticolíticos e reduzem, ainda, secreções gástricas, náuseas e vômitos pós-operatórios.^{1,27} Mais ainda, eles atenuam a liberação de catecolaminas e a resposta hemodinâmica secundária à intubação traqueal¹ e à estimulação cirúrgica.^{1,28}

A clonidina, no entanto, tem uma série de limitações, quando utilizada como pré-medicação. Sua meia-vida de eliminação é longa (12,5 h), e o seu início

de ação é lento quando administrada por via oral, nasal ou retal.¹ Em crianças, o pico de concentração plasmática ocorre em 60-90 minutos após a administração oral, de modo que esse agente deve ser administrado pelo menos uma hora antes da indução anestésica.²⁹ Em comparação com a clonidina, a dexmedetomidina é um agonista alfa-2 adrenérgico mais seletivo com meia-vida de eliminação mais curta. Por isso, quando utilizada como pré-medicação, possui um perfil farmacológico mais favorável que a clonidina. Embora atualmente formulada para administração intravenosa, há notificações do seu uso com sucesso quando administrada antes de procedimentos não invasivos por via oral³⁰ e nasal³¹ em crianças com distúrbios neurocomportamentais e em situações de ansiedade extrema. Anttila *et al.*^{1,32} evidenciaram, entretanto, em voluntários saudáveis que a biodisponibilidade da dexmedetomidina por via oral é de aproximadamente 15%. Porém, quando é administrada por via trans-mucosa através da mucosa oral, a biodisponibilidade chega a ser superior a 80%. Yuent *et al.* analisaram adultos saudáveis somente para avaliação do grau de sedação da dexmedetomidina em relação ao placebo e comparando as doses de 1 e 1,5 mcg/kg intranasal. O resultado mostrou que a dexmedetomidina por essa via foi bem tolerada, com efeito sedativo clinicamente significativo, apresentando início da sedação após 45 minutos, com efeito máximo entre 90 e 150 minutos. No entanto, sem diferença clínica em relação às diferentes doses.^{1,33} Em outro estudo randomizado envolvendo 96 crianças com idades entre dois e 12 anos sobre o uso da dexmedetomidina pela via nasal na dose de 1 mcg/kg comparada ao midazolam pela via oral na dose de 0,5 mg/kg, a dexmedetomidina se mostrou um sedativo eficaz.³⁴ As alterações hemodinâmicas observadas foram modestas e clinicamente insignificantes, sem necessidade de intervenção. A redução máxima da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca após 1 mcg/kg de dexmedetomidina nasal foi de 14,1 e 16,4%, respectivamente. Além disso, a dexmedetomidina pela via nasal foi bem tolerada pelas crianças, uma vez que não produziu qualquer sensação desagradável na sua administração. Mais ainda, em crianças ansiosas e que não aderiam à medicação oral, o seu uso pela via nasal promoveu sedação eficaz. Yuen *et al.* verificaram também que, quando administrado 1 mcg/kg em crianças pela via nasal, o início de ação da sedação foi de aproximadamente 25 minutos e em 45 minutos os autores obtiveram sedação satisfatória com duração média de 85 minutos. Como é difícil precisar

de forma coordenada o tempo entre a pré-medicação e o início da cirurgia, desde que administrada com 30 a 45 minutos de antecedência, a dexmedetomidina fornece alguma flexibilidade.¹

NEUROPROTEÇÃO EM NEONATOS

O cérebro em desenvolvimento tem inicialmente excesso de neurônios que são eliminados fisiologicamente pela morte celular por apoptose. Essa neurodegeneração fisiológica é parte essencial do desenvolvimento cerebral normal.³⁵ A maturação do sistema nervoso central (SNC) é influenciada por sinalização externa. Como o SNC imaturo é muito sensível ao que ocorre ao seu redor, é possível que exposições e agressões fisiológicas amplifiquem esse processo neurodegenerativo. O estabelecimento de conexões sinápticas entre os neurônios é um processo essencial na formação de circuitos neuronais e para a sobrevivência das células. O desenvolvimento neurológico de todas as espécies de mamíferos é similar, ainda que a duração desse desenvolvimento seja diferente e correlacione-se vagamente com a expectativa de vida. Nos seres humanos, o rápido crescimento cerebral começa no período intrauterino e continua durante os primeiros dois a três anos de vida. A interrupção desse processo produz alterações no desenvolvimento do SNC e, em muitos casos, morte fetal.³⁵

A administração de anestesia geral em animais prematuros induz ao aumento do nível de apoptose, ou seja, ocorre exacerbação do processo de morte celular, resultando reduzido número de neurônios restantes. Diferentes tipos de anestésicos gerais, sedativos e anticonvulsivantes têm sido associados às alterações na transmissão sináptica que implicam as ligações aos receptores do GABA e do N-metil-D-aspartato (NMDA). Em geral, acredita-se que os agentes anestésicos deprimam a comunicação neuronal, cuja base fisiopatológica seria, em parte, devida à amplificação do efeito neurotransmissor do ácido gama-amino-butírico (GABA), à potencialização dos receptores GABA-A – o que aumenta a polarização da membrana por ativação dos canais de potássio - e, ainda, à inibição dos receptores N-metil-D-aspartato. O resultado seria uma hiperpolarização com inibição neuronal, induzindo silenciamento artificial das sinapses.³⁶

A morte celular programada ou apoptose se diferencia das outras formas de morte celular neuronal por

ser mediada pelo sistema da enzima caspase dentro do citoplasma. Foram descobertas várias vias que ativam o sistema efetor da caspase.³⁵ Acredita-se que, durante o crescimento, esse silenciamento possa induzir uma cascata apoptótica a partir da inibição de fatores tróficos, principalmente do fator neurotrófico de origem encefálica, como as proteínas quinase 1 e 2. Essas proteínas são reguladas pela fosforilação extracelular (PERK) e pelo AMP cíclico, o que leva à estimulação intrínseca da cascata apoptótica e, posteriormente, a cascata extrínseca poderia ainda ser ativada.

A via intrínseca é uma via dependente das mitocôndrias, em que os anestésicos promovem aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial e liberação do citocromo C para o citoplasma³⁰ e sinalização mediada pela Bax^{1,36} que ativa, por continuação, o sistema caspase. O sistema intrínseco é ativado rapidamente (nas primeiras duas horas de exposição às drogas anestésicas). Contrabalanceando, estudos em ratos observaram que a melatonina diminui a liberação do citocromo C para o citoplasma e, portanto, pode diminuir o grau de apoptose.^{35,37,38} A via extrínseca, por sua vez, implica a ativação de uma proteína chamada Fas, um fator de necrose tumoral que também ativa o sistema da caspase. Os anestésicos demoram mais para ativar essa rota em relação à via intrínseca.^{35,37} Apesar das neurotrofinas serem fator de crescimento neuronal, o fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC), que é necessário para a sobrevivência dos neurônios, também tem sido implicado ao aumento da neuroapoptose.^{35,39}

Recente estudo em roedores sugeriu que a combinação de três agentes utilizados com frequência em anestesia pediátrica (midazolam, isoflurano e óxido nítrico) aumentou significativamente a cascata neuroapoptótica ativada pelo FNDC no córtex cerebral e no tálamo desses animais.^{35,40}

A exposição prolongada à cetamina também aumenta os níveis de FNDC no cérebro de ratos em desenvolvimento.³⁵ Essas medicações também afetam negativamente os níveis de proteínas sinápticas, que são importantes na plasticidade sináptica. Isto pode explicar o motivo pelo qual os anestésicos parecem ter mais impacto neurodegenerativo quando a exposição ocorre durante o período do estirão sináptico. Em contrapartida, estudos experimentais em animais mostraram que o beta-estradiol pode proporcionar certa proteção contra a neurotoxicidade induzida por anestésicos através dessa via.^{35,41}

Tanto a neurotoxicidade quanto a neuroproteção relacionada ao uso de medicamentos anestésicos são preocupações e motivos de vários estudos recentes. Diversos medicamentos estão sendo pesquisados com o intuito de se encontrar uma medicação ideal, que tenha ótimo perfil anestésico, com toxicidade mínima e, ainda, potencial neuroprotetor. Porém, até o momento, apenas uma exceção comprovadamente neuroprotetora foi identificada, o anestésico gás nobre, xenônio, que pode impedir a toxicidade induzida pelo isoflurano. O xenônio passou a ser considerado o anestésico geral ideal, pois apresenta um bom perfil analgésico, efeitos colaterais desprezíveis e propriedades órgão-protetoras. No entanto, infelizmente, existe grande barreira que impede o seu uso rotineiro: o fato de ser um gás raro, encontrado em pequenas proporções na natureza e, logo, de custo ainda proibitivo para uso rotineiro. Quando comparadas as características do xenônio às dos outros anestésicos de maneira geral, a única medicação com potencial neuroprotetor para ser utilizada com perfil semelhante ao do xenônio seria a dexmedetomidina. Mais ainda, a combinação do xenônio com a dexmedetomidina mostrou efeito neuroprotetor significativo contra lesão cerebral induzida por dano hipóxico-isquêmico em estudos de asfixia neonatal.⁴² Ambos podem interagir sinergicamente para reduzir a concentração intracelular de cálcio, promovendo antagonismo não competitivo no subtipo do receptor glutamato, o N-metil-D-aspartato, reduzindo o influxo de cálcio mediado por meio desse receptor, que desempenha papel vital na morte neuronal por excitotoxicidade.^{42,43}

O efeito neurotóxico da cetamina tem sido investigado amplamente em ratos, camundongos e macacos. Pesquisa realizada por Ikonomidou *et al.* em 1999 referiu que os filhotes de ratos que receberam pelo menos sete doses de cetamina (20 a 25 mg/kg a cada 90 minutos) antes dos sete dias de vida mostraram evidências de neurotoxicidade.^{35,44} No entanto, Scalett *et al.*, em 2004, verificaram que, em fêmeas de camundongos jovens que receberam a mesma dosagem, porém apenas quatro doses ou menos, não foi detectada neurotoxicidade.^{35,45} Diferentemente, em 2005, Rudin e Young estudaram camundongos maiores que receberam uma dose única de cetamina acima de 10 mg/kg por via intraperitoneal e os achados realçaram associação com aumento da neuroapoptose e problemas de aprendizado, já que nessa investigação os camundongos foram acompanhados

até a vida adulta.^{46,47} Estudo que exhibe um período de vulnerabilidade cerebral foi realizado por Slikker *et al.*, em 2007. Avaliando macacos *Rhesus*, esses autores verificaram que os animais expostos à cetamina (20-50 m/kg/h durante 24 horas) no quinto dia de vida apresentaram neurodegeneração no córtex frontal. No entanto, os macacos maiores, nos quais a exposição ocorreu no 35º dia, não tinham neurodegeneração.⁴⁸ Esse mesmo trabalho informou que, com a redução do tempo de exposição dos animais de 24 para três horas, estes não manifestaram neurodegeneração, nem mesmo os com cinco dias de vida.^{35,48} Esses dados chamaram a atenção para o fato de que a neurodegeneração pode estar diretamente relacionada à dose e à duração da exposição aos antagonistas NMDA.

Os anestésicos e sedativos implicados no aumento da neuroapoptose em mamíferos pela via dos agonistas GABA são os benzodiazepínicos, os barbitúricos, o etanol, propofol e os anestésicos voláteis.

O GABA, além disso, é o principal neurotransmissor excitatório de ação rápida no cérebro neonatal. Ao contrário dos neurônios maduros, a estimulação excessiva desse receptor em neurônios imaturos provoca excitotoxicidade neuronal, induzindo a morte celular.^{35,49}

Achados histopatológicos no cérebro de animais expostos às drogas neurotóxicas constatou a existência de sinais de neurodegeneração apoptótica na porção dorsolateral do tálamo, hipocampo, córtex, núcleos caudados e putâmen.^{35,47,50,51} Umas poucas investigações em camundongos recém-nascidos reportaram, inicialmente, neurodegeneração após exposição a drogas neurotóxicas, pré ou pós-natal, mas sem déficit neurocognitivo funcional quando alcançaram a vida adulta, o que, talvez, indique plasticidade neurológica.^{35,46,50,52,53} A maioria dos estudos mostrou exatamente o oposto, que a neurodegeneração visualizada ao exame histopatológico, posteriormente, também evidenciou problemas neurocognitivos e comportamentais na vida adulta dos animais expostos. Entre os déficits funcionais descritos incluem-se interrupção da atividade espontânea e da aquisição do aprendizado e deteriorização da conservação da memória em camundongos adultos que foram expostos ao propofol, à combinação de propofol e tiopental ou à cetamina no período neonatal.^{35,50} Em pesquisa realizada no Japão por Eishima, em 1992, na qual lactentes a termo foram expostos ao óxido nítrico durante as últimas etapas do parto, apurou-se aumento estatisticamente significativo das sequelas

neurológicas no quinto dia pós-natal em comparação com os bebês que não foram expostos à anestesia.^{35,54} Entre essas sequelas foram registrados má adaptação ao ruído, mais tensão muscular, menos sorrisos e resistência aos abraços.

A grande preocupação para a prática da anestesiologia pediátrica quanto à ativação das cascatas de neuroapoptose e a relação entre anestesia, neuroapoptose e disfunção cognitiva foi estabelecida após um estudo em ratos com sete dias de vida, nos quais foi administrado isoflurano em concentração alveolar inferior a 1 CAM durante 60 minutos e foram evidenciados efeitos tóxicos.²

Por outro lado, em relação às perspectivas de neuroproteção, como a principal forma de morte neuronal em recém-nascidos é por apoptose,^{42,55} evidências recentes confirmam que a dexmedetomidina pode promover aumento da proteína Bcl-2 durante episódios de isquemia-hipóxica.⁴² A Bcl-2 é uma proteína que foi isolada pela primeira vez em linfomas de células B, agindo como um repressor de morte celular programada; já a Bax foi identificada como uma proteína promotora de apoptose.⁵⁵ Em estudo experimental em roedores, em que estes foram submetidos ao insulto isquêmico sob anestesia geral com isoflurano, associado ou não à cetamina ou à dexmedetomidina, verificou-se que o grupo-controle submetido à isquemia sem tratamento com dexmedetomidina ou cetamina teve a proteína pró-apoptótica, Bax, expressa em maior concentração em comparação aos grupos tratados. Além disso, a dexmedetomidina aumentou a concentração das proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e Mdm-2 comparados ao grupo-controle.⁵⁵ O aumento da expressão dessas proteínas (Bcl-2 e Mdm-2) também foi demonstrado em modelo de dano cerebral isquêmico em adultos.³⁶

Mais ainda, a regulação de proteínas apoptóticas pode estar envolvida na neuroproteção mediada pela dexmedetomidina, apesar de seu efeito neuroprotetor ter sido tradicionalmente atribuído à redução da morte celular por necrose, principalmente em consequência da diminuição do tônus simpático ou do antagonismo do receptor NMDA. Foi percebido, também, que a dexmedetomidina pode reduzir a neuroapoptose induzida *in vivo* e em culturas organotípicas de hipocampo *in vitro*, inibindo a expressão da caspase 3.⁵⁶ No entanto, com doses de 25 mcg/kg a apoptose dos neurônios corticais não foi totalmente revertida, sendo que, com o xenônio, a lesão foi completamente atenuada.⁵⁶

O isoflurano tem grande potencial de neurotoxicidade, principalmente de neuroapoptose, o que ocorre a partir da redução das vias antiapoptóticas de sinalização, que são mediadas por PERK 1 e 2 e pela Bcl-2. A cetamina e o propofol foram também relacionados a lesões semelhantes à do isoflurano em cérebro de roedores em idade neonatal. A dexmedetomidina mostrou-se capaz de reverter esse efeito, provavelmente pela sinalização da PERK,⁵⁶ sem alterar a fisiologia sistêmica, agindo, então, diretamente como neuroprotetor.

Assim, a dexmedetomidina foi capaz de reduzir o grau de apoptose a níveis não lesivos, no tálamo, no hipocampo, mas não no córtex (de animal), inibindo completamente a lesão induzida pelo isoflurano.^{56,57} Em outro estudo, a neuroproteção cortical em ratos pôde ser evidenciada com doses elevadas de dexmedetomidina (425 mcg/kg), sendo que a neuroproteção máxima contra esse halogenado não foi conseguida quando a dexmedetomidina foi usada isoladamente. Dessa forma, Sanders sugere que a associação de terapias possa ser necessária para que esse efeito neuroprotetor máximo seja obtido.⁵⁶

Acredita-se, ainda, que no início da vida os alfa-2 adrenorreceptores possuam papel trófico na sinalização do sistema nervoso central, com a noradrenalina endógena ativando mecanismo de sobrevivência celular, como a via do Ras-Raf-PERK.^{36,58,59} A ativação dessa via tem sido associada à neuroproteção contra apoptose induzida pelos antagonistas NMDA nos jovens. *In vitro*, houve aumento dos fatores neurotróficos derivados do encéfalo, em resposta à ligação da proteína do AMP cíclico fosforilado e a sinalização da PERK^{36,58}. Entretanto, não se sabe se as modificações dessas proteínas representam verdadeiro efeito antiapoptótico da dexmedetomidina ou se esses achados somente se correlacionam com aumento da sobrevivência celular.^{36,59}

Outro possível mecanismo de neuroproteção dos alfa2-agonistas é a redução da atividade simpática.⁶⁰ Adrenorreceptores alfa-2 também induzem a fosforilação de uma proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) e inibem a fosforilação dependente de AMPc da proteína CREB. Há crescente evidência a favor do papel neuroprotetor dos receptores alfa-2A a partir da modulação da liberação de noradrenalina, induzida pela despolarização no *locus ceruleus*; o mesmo não ocorre com os receptores alfa 2C. Em baixas doses, agonistas alfa-2 adrenérgicos produzem hipotensão, inibindo a atividade do *locus ceruleus* no tronco ce-

rebral e diminuindo a liberação de noradrenalina na sinapse. Em altas doses, podem induzir a hipertensão pela ativação de receptores alfa-2B localizados no tecido liso dos vasos sanguíneos.

As catecolaminas aumentam a taxa de metabolismo cerebral, causando desequilíbrio entre a relação, demanda e oferta de oxigênio.⁶⁰ Concentrações elevadas de catecolaminas aumentam a sensibilidade dos neurônios excitatórios piramidais aos neurotransmissores como o glutamato, resultando em elevadas concentrações de Ca²⁺ intracelular e consequente ativação de enzimas catabólicas intracelulares (excitotoxicidade). Catecolaminas podem, ainda, exercer efeito neurotóxico direto, quando o tecido neuronal é exposto a concentrações excessivas destas.^{60,61} Portanto, a supressão da concentração de catecolaminas pode ser neuroprotetor, por regular a relação entre demanda e oferta de oxigênio, reduzindo a excitotoxicidade e os efeitos tóxicos ou melhorando a perfusão na penumbra isquêmica. Estudo realizado por Engelhard *et al.* ressaltou que a dexmedetomidina não impediu o aumento de catecolaminas extracelulares cerebrais ou de glutamato durante isquemia, mas suprimiu o aumento das concentrações destas na periferia, demonstrando que o efeito neuroprotetor da dexmedetomidina não está relacionado à modulação de catecolamina cerebral e à liberação de glutamato.⁶⁰

No que diz respeito à relação entre hipotermia, dexmedetomidina e neuroproteção, Hunter e Lahdesmaki identificaram, em diferentes estudos, que a administração de dexmedetomidina pode induzir hipotermia, sendo esse efeito mediado pelo subtipo de receptor alfa-2^a. Foi, então, aventada a hipótese de ser este o possível fator neuroprotetor da dexmedetomidina, hipótese logo descartada, pois durante os experimentos os ratos foram mantidos em temperatura ambiente controlada. Além disso, em estudos anteriores de Kuhmonen e Jolkkonen, a dexmedetomidina exibiu neuroproteção em modelos nos quais a normotermia também foi mantida. Pesquisa experimental realizada em camundongos divididos aleatoriamente em quatro grupos comparou o uso isolado e combinado de hipotermia e dexmedetomidina. Essa pesquisa revelou que a combinação de dexmedetomidina e hipotermia melhorou o resultado neurológico em curto prazo após isquemia encefálica, embora a terapia isolada ou combinada não tenha mostrado diferença significativa entre elas.⁶²

Devido à multiplicidade dos mecanismos histopatológicos implicados na neurotoxicidade neonatal, é possível que, para proteger o cérebro de potenciais lesões relacionadas aos medicamentos usados rotineiramente na prática da anestesiologia pediátrica, o mais eficaz seja o uso de uma combinação entre os agentes farmacológicos, e não o uso de um agente único.⁴²

Como a dexmedetomidina é o primeiro agente, de fácil acesso e utilização e que já se mostrou eficaz na proteção contra neuroapoptose induzida pelo isoflurano, essa parece ser uma indicação promissora dessa medicação. Revisão feita por Lerman e Mason, publicada em junho deste ano, concluiu que a dexmedetomidina apresenta eficácia e excelente perfil de segurança para seu uso em crianças, desde que com monitorização adequada para intervir prontamente em caso de alterações cardiovasculares⁷

Mais estudos, porém, devem ser realizados para corroborar essas ideias e avaliar essa real eficácia até que seu uso rotineiro possa ser recomendado.

Assim, caso se comprove realmente que os halogenados e hipnóticos possuem comprovada neurotoxicidade em crianças na fase sinaptogênica,⁵⁶ a dexmedetomidina pode, talvez, vir a ser uma esperança como parte de um esquema neuroprotetor, melhorando no futuro a segurança da anestesia nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ying Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatr Anesth*. 2010; 20:256-64.
2. Bhana N, Goa KL, McCleallan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000; 59:263-8.
3. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, *et al*. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93:382-94.
4. Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, *et al*. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000; 90:699-705.
5. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral antagonists. *Crit Care Clin*. 2009; 25:451-69.
6. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, *et al*. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*. 2001; 14:13-21.
7. Bagatine A, Gomes CR, Masella MZ, *et al*. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002; 52:606-17.
8. Bloor Bc, Wards DS, Belleville JP, *et al*. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992; 77:1134-42.
9. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RN. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anesthesia*. 199; 54:146-65.
10. Keira PM, Jerrold L. Dexmedetomidine in children: Current knowledge and future applications. *Anesth Analg*. 2011 Sep; 113:439-40.
11. Groeben H, Mitzner W, Brown Rh. Effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction dogs. *Anesthesiology*. 2004; 100:359-63.
12. Malmberg AB, Hedley LR, Jasper JR, Hunter JC, Basbaum AI. Contribution of alpha-2 receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br J Pharmacol*. 2001; 132:1827-36.
13. Stone LS, MacMillan Lb, Kitto KF *et al*. The alpha-2A adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha-2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci*. 1997; 17:7157-65.
14. Shurkry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Pediatr Anesth*. 2007; 17:581-3.
15. Bozdogan N, Sener M, Caliskan E, *et al*. A combination of ketamine and dexmedetomidine sedation with caudal anesthesia during incarcerated inguinal hernia repair in three high-risk infants. *Pediatr Anesth*. 2008; 18: 1009-11.
16. Nathan AT, Marino BS, Hanna B, *et al*. Novel use of dexmedetomidine in a patient with pulmonary hypertension. *Pediatr Anesth*. 2008; 18:782-4.
17. Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, *et al*. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am J Ther*. 2003; 10: 303-7.
18. Tobias JD. Dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Pediatr Anesth*. 2005; 15: 709-10.
19. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, *et al*. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006; 53: 646-52.
20. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, *et al*. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008; 106:1741-48.
21. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, *et al*. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 2009; 102:117-22.
22. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, *et al*. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg*. 2004; 98: 60-3.
23. Saadawy I, Boker A, Elshahawy MA, *et al*. Effect of dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53: 251-6.
24. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003; 15:263-6.
25. Everett LL, van Rooyen IF, Warner MH, *et al*. Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases. *Pediatr Anesth*. 2006; 16: 338-42.
26. Kain ZN, MacLaren J, McClain BC, *et al*. Effects of age and emotionality on the effectiveness of midazolam administered preoperatively to children. *Anesthesiology*. 2007; 107: 545-52.

27. Bergendahl H, Lonnqvist PA, Eksborg S. Clonidine: an alternative to benzodiazepines for premedication in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005; 18: 608-13.
28. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, *et al* Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Pediatr Anesth.* 2007; 17: 667-74.
29. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, *et al*. Clonidine in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 1999; 9:187-202.
30. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Pediatr Anesth.* 2005; 15: 932-8.
31. Rosen DA, Daume JT. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation. *Anesth Analg.* 2006; 103:68-9.
32. Anttila M, Penttila J, Helminen A, *et al*. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56: 691-3.
33. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, *et al*. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 2007; 105: 374-80, 691-3.
34. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, *et al*. A Comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1715-21.
35. McCann ME, Soriano SG. Is Anesthesia bad for the newborn brain? *Anesthesiol Clin.* 2009; 27:269-84.
36. Sanders Rd, Xu J, Shu Y, *et al*. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology.* 2009; 110:1077-85.
37. Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB, *et al* Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience.* 2005; 135:815-27.
38. Yon JH, Carter LB, Reiter RJ, *et al*. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2006; 21:522-30.
39. Head BP, Patel HH, Niesman IR, *et al*. Inhibition of p75 Neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology.* 2009; 110:813-25.
40. Lu LX, Yon J, Carter LB, *et al*. General anesthesia activates BDNF-dependent neuro-apoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis.* 2006; 11:1603-15.
41. MacLusky NJ, Chalmers-Redman R, Kay G, *et al*. Ovarian steroids reduce apoptosis induced by trophic insufficiency in nerve growth factor-differentiated PC12 cells and axotomized rat facial motoneurons. *Neuroscience.* 2003; 118:741-54.
42. Rajakumaraswamy N, Ma D, Sanders RD, *et al*. Neuroprotective interaction produced by xenon and dexmedetomidine on in vitro and in vivo neuronal injury models. *Neuroscience.* 2006; 409:128-33.
43. Goldberg MP, Choi DW. Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture: calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci.* 1993; 13:3510-24.
44. Ikonomidou C, Bosh F, Miksa M, *et al*. Blockad NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science.* 1999; 283:70-4.
45. Scalett AC, Schmued LC, Slikker W Jr, *et al*. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci.* 2004; 81:364-70.
46. Rudin M, Bem-Abraham R, Gazit V, *et al*. Single-dose ketamine administration induces apoptosis in neonatal mouse brain. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2005; 16:231-43.
47. Yong C, Jevtovic-Todovic V, Qin Y, *et al*. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2005; 146: 189-97.
48. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, *et al*. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2005; 146:189-97.
49. Nunez JL, Alt JJ, McCarthy MM. A new model for prenatal brain damage. I. GABAA receptor activation induces cell death in developing rat hippocampus. *Exp Neurol.* 2003; 181:258-69.
50. Fredriksson A, Archer T, Alm H, *et al*. Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res* 2004; 153:367-76.
51. Olney JW, Wang H, Qin Y, *et al*. Pilocarpine pretreatment reduces neuroapoptosis induced by midazolam or isoflurane in infant mouse brain. Program No 286.15, Neuroscience Meeting Planner, Society for Neuroscience. Atlanta (GA), 2006.
52. Loepke AW, Istaphanous GK, McAuliff JJ 3rd, *et al*. The effects of neonatal isoflurane exposure in mice on brain cell viability, adult behavior, learning, and memory. *Anesth Analg.* 2009; 108:90-104.
53. Li Y, Liang G, Wang S, *et al*. Effects of fetal exposure to isoflurane on postnatal memory and learning in rats. *Neuropharmacology* 2007; 53:942-50.
54. Eishima K. The effects of obstetric conditions on neonatal behaviour in Japanese infants. *Early Hum Dev.* 1992; 28:253-63.
55. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, *et al*. The effect of the alpha-2 agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg.* 2003; 96:524-31.
56. Sanders RD, Sun P, Patel S, *et al*. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat development brain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54:710-6.

57. Sanders RD, Ju X, Shu Y, *et al*. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2009; 110:1077-85.
 58. Wang Q, Lu R, Zhao J, *et al*. Arrestin serves as a molecular switch, linking endogenous alpha2-adrenergic receptor to SRC-dependent, but not SRC-independent, ERK activation. *J Biol Chem*. 2006; 281:25948-55.
 59. Phillip M, Brede ME, Hadamek K, *et al*. Placental alpha2-adrenoceptors control vascular development at the interface between mother and embryo. *Nat Genet*. 2002; 31:311-5.
 60. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, *et al*. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 2002; 96:450-7.
 61. Stein SC, Cracco RQ. Cortical injury without ischemia produced by topical monoamines. *Stroke*. 1982; 13:74-83.
 62. Sato N, Kimura T, Masaki Y, *et al*. Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54:377-82.
-