

ARTIGO CIENTÍFICO

Impacto da analgesia pós-toracotomia com dexmedetomidina e morfina em linfócitos: estudo randomizado



Pengfei Lei^a, Jin Wang^a, Shan Gao^b, Bo Du^a, Hao Wang^a, Weichun Li^a, Fei Shi ^{a,*} e Aijun Shan ^{a,**}

^a Department of Emergency, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University; The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen, China

^b Shenzhen University General Hospital, Operation Department, China

Recebido em 28 de maio de 2019; aceito em 9 de dezembro de 2019

Disponível na Internet em 13 de maio de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Toracotomia;
Dexmedetomidina;
Morfina;
Analgesia;
Linfócitos

Resumo

Objetivo: Estudar o impacto em linfócitos causado pelo uso da dexmedetomidina associada à morfina para analgesia pós-toracotomia.

Método: Um total de 118 pacientes utilizando Analgesia Intravenosa Controlada pelo Paciente (AICP) pós-toracotomia em nosso hospital, de março de 2016 a julho de 2018, foram selecionados aleatoriamente e divididos em dois grupos: o Grupo Combinado [COM, 57 pacientes que receberam dexmedetomidina (1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso corpóreo) associada à morfina (0,48 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso corpóreo)] e o Grupo Morfina [MOR, 61 pacientes, que receberam somente morfina (0,48 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)]. Os valores dos subconjuntos de linfócitos (CD3+, CD4+ e CD8+) e das células NK no sangue periférico desses dois grupos foram medidos por citometria de fluxo FACSCalibur em diferentes momentos do estudo [antes da indução anestésica (T0), imediatamente após extubação traqueal (T1), 12 horas após a cirurgia (T2), 24 horas após a cirurgia (T3), 48 horas após a cirurgia (T4), 72 horas após a cirurgia (T5) e 7 dias após a cirurgia (T6)]. As doses de morfina do momento T3 ao T5 e as reações adversas entre os dois grupos também foram registradas e comparadas.

Resultados: O nível de CD3+ e a razão CD4+/CD8+ de T2 a T5, e o nível de CD4+ e as células NK de T3 a T5 do Grupo COM foram significativamente maiores ($p < 0,05$) quando comparados ao Grupo MOR. A dose de morfina no pós-operatório e a incidência de prurido, náusea e vômito no pós-operatório foram significativamente menores no grupo MOR ($p < 0,05$).

* Autor para correspondência.

** Autor para correspondência.

E-mails: cnpengfeilei@163.com (F. Shi), abv236@126.com (A. Shan).

KEYWORDS

Thoracotomy;
Dexmedetomidine;
Morphine;
Analgesia;
Immunocytes

Conclusões: Dexmedetomidina combinada com morfina para AICP no período pós-toracotomia pode melhorar a função dos linfócitos, reduzir o consumo de morfina e diminuir reações adversas durante a analgesia.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact of post-thoracotomy analgesia with dexmedetomidine and morphine on immunocytes: a randomized clinical trial

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the impact of post-thoracotomy analgesia with dexmedetomidine and morphine on immunocytes.

Methods: A total of 118 patients with post-thoracotomy Patient-Controlled Intravenous Analgesia (PCIA) in our hospital from March 2016 to July 2018 were randomly selected and divided into the Composite (COM) Group (57 patients administered with dexmedetomidine [$1.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ body weight] and morphine [$0.48 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ body weight]) and the Morphine (MOR) Group (61 patients administered with morphine [$0.48 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$]). The values of lymphocyte subsets (CD3+, CD4+, and CD8+) and Natural Killer cells in the peripheral blood of these two groups were detected by FACSCalibur flow cytometry at different time points (before anesthesia induction [T0], immediately after tracheal extubation [T1], 12 hours after surgery [T2], 24 hours after surgery [T3], 48 hours after surgery [T4], 72 hours after surgery [T5], and 7 days after surgery [T6]). The doses of morphine at T3 to T5 and the adverse reactions between the two groups were also recorded and compared.

Results: The CD3+ level and the CD4+/CD8+ ratio at T2 to T5 and the CD4+ level and NK cells at T3 to T5 were significantly higher in the COM Group than in the MOR Group ($p < 0.05$). The postoperative morphine dose and the incidence of postoperative itching, nausea, and vomiting were significantly lower in the COM Group than in the MOR Group ($p < 0.05$).

Conclusions: Dexmedetomidine combined with morphine for post-thoracotomy PCIA can improve the function of immunocytes, reduce morphine consumption, and reduce the adverse reactions during analgesia induction.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Justificativa

Pacientes submetidos à toracotomia frequentemente apresentam dor pós-operatória intensa que inibe a função imunitária, particularmente a imunidade celular, e compromete o prognóstico dos pacientes.^{1,2} Clinicamente, são frequentemente empregados opioides, tais como a morfina, na dor pós-toracotomia intensa.³ Entretanto, evidências provenientes de estudos experimentais sugerem que a morfina pode inibir a imunidade celular e, assim, possivelmente promover proliferação e metástases de células tumorais residuais.⁴

Dexmedetomidina, agonista específico do receptor $\alpha 2$ adrenérgico pode, de modo eficaz, reduzir estresse prematuro e a resposta inflamatória pós,⁵ e pode efetivamente reduzir o efeito imunossupressor causado pelos opioides.⁶ Estudos demonstraram^{7,8} que dexmedetomidina associada à morfina em pacientes submetidos a cirurgias não torácicas reduziram o consumo de morfina em cerca de 20-30%.

O presente estudo avaliou o uso de dexmedetomidina associada à morfina na Analgesia Intravenosa Controlada pelo Paciente (AICP) para controlar a dor pós-operatória de pacientes submetidos a toracotomia, com o objetivo de

estudar o impacto desse método de analgesia na função imunitária pós-operatória.

Método**Informações gerais**

Este estudo clínico randomizado foi realizado no Shenzhen People's Hospital de março de 2016 a julho de 2018, e foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital. Todos os pacientes e familiares assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) Pacientes apresentando tumores intratorácicos e necessitando de toracotomia; 2) ASA I ou II; 3) Idade entre 18 e 80 anos; 4) Ausência de radioterapia ou quimioterapia nos 14 dias anteriores à cirurgia. Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1) Ocorrência de sangramento importante no pós-operatório; 2) Pacientes que necessitavam de infusão de grandes quantidades de sangue alogênico; 3) Ocorrência de reações alérgicas; 4) Pacientes apresentando disfunção

orgânica grave, infecção grave ou história pregressa de doenças do sistema imunológico ou do sistema endócrino.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos usando tabela de números aleatórios: Grupo Combinado (uso de dexmedetomidina associada à morfina, COM) e Grupo Morfina (somente administração de morfina, MOR).

Técnica de anestesia

A ingestão de sólidos e líquidos, assim como de medicamentos, foi proibida durante as 8 horas pré-operatórias. Após entrada na sala cirúrgica, foram estabelecidos acesso venoso e monitoramento padrão de pressão arterial, frequência cardíaca, eletrocardiograma e saturação parcial de oxigênio arterial.

Indução de anestesia: injeção intravenosa de 0,05 mg.kg⁻¹ de midazolam (Roche, Shanghai, China); 0,4 µg.kg⁻¹ de sufentanil (EuroCept Bv, Ankeveen, Holanda) e 0,2 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio (Hengrui Pharma, Lianyungang, China). Seguiu-se infusão alvo-controlada (TCI, do inglês *Target Controlled Infusion*) de propofol (Fresenius, Bad Homburg, Alemanha) para manter a concentração plasmática alvo em 3 µg.mL⁻¹. Após intubação traqueal, foi iniciada ventilação pulmonar mecânica com frequência de 11-14 ciclos/min, volume corrente (VC) de 7-9 mL.kg⁻¹ e relação I:E de 1:2.

Manutenção da anestesia: infusão alvo-controlada de propofol (TCI) com concentração plasmática alvo regulada para 2-3 µg.mL⁻¹, infusão intravenosa de sufentanil e cisatracúrio ajustadas para 0,5 µg.kg⁻¹.h⁻¹ e 2 µg.kg⁻¹.min⁻¹, respectivamente. O índice de potencial evocado auditivo foi monitorado usando monitor não invasivo de profundidade de anestesia A-line (Danmeter Ltd, Odense, Dinamarca) para manter o índice AAI entre 10 e 20.

Após a conclusão da cirurgia, recuperação da consciência e extubação traqueal dos pacientes, foi iniciada AICP.

Esquemas de AICP

Os pacientes do Grupo COM receberam 150 mL de solução contendo 1,0 µg.kg⁻¹ de dexmedetomidina (Hengrui Pharma, Lianyungang, China) e 0,48 mg.kg⁻¹ de morfina (Northeast Pharmacy, Shenyang, China); os pacientes do grupo MOR receberam 150 mL de solução contendo 0,48 mg.kg⁻¹ de morfina. Parâmetros da bomba: dose inicial de 2 mL, infusão de base 2 mL.h⁻¹, dose de demanda 0,5 mL, tempo de bloqueio 15 minutos, para manter o Escala Visual Numérica da dor pós-operatória (EVN ≤ 3). Para pacientes que apresentassem hipotensão, escore de sedação de Ramsay > 3, bradicardia ou frequência respiratória < 8 respirações/min, era administrado tratamento sintomático oportuno.

Desfechos

Foram coletados 5 mL de sangue venoso periférico de cada paciente em diferentes momentos (antes da indução anestésica [T0], extubação traqueal [T1], 12 horas após a cirurgia [T2], 24 horas após a cirurgia [T3], 48 horas após a cirurgia [T4], 72 horas após a cirurgia [T5] e 7 dias

após a cirurgia [T6]). A taxa de células CD3+, CD4+ e CD8+ e NK no sangue periférico foi calculada por citometria de fluxo FACSCalibur (BD, EUA); a razão CD4+/CD8+ foi calculada no mesmo momento. As doses de morfina em T3 a T5 foram registradas separadamente e as reações adversas dos dois grupos foram comparadas.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software estatístico SPSS 21.0. As variáveis medidas foram expressas como média±desvio padrão ($\bar{x} \pm \hat{s}$). O teste *t* de Student foi utilizado para a comparação entre os grupos. As variáveis nos diferentes momentos do estudo foram comparadas usando análise de variância de medidas repetidas. As variáveis não quantitativas foram expressas em razões e o teste Qui-Quadrado foi utilizado para a comparação dos grupos.

Resultados

Condições gerais

Um total de 118 pacientes (53 homens e 59 mulheres) submetidos à toracotomia em nosso hospital foram incluídos no estudo. Apresentavam idade entre 41 e 60 anos e peso entre 49 e 65 kg, com IMC de 19-23 kg.m⁻². Com relação ao diagnóstico cirúrgico, 65 casos apresentavam câncer de esôfago, 21 câncer de cárdia, 16 de tumor de mediastino e 16 casos eram ressecção parcial de tumor pulmonar. Dos 57 pacientes no Grupo COM, 29 eram homens e 28 mulheres, as médias ± DP da idade e peso foram 52,2 ± 6,9 anos e 57,2 ± 3,9 kg, respectivamente. No Grupo MOR havia 61 pacientes, 27 homens e 34 mulheres, com idade (52,9 ± 7,4 anos) e peso (57,9 ± 4,5 kg), respectivamente. Não houve diferenças significantes na composição de gênero, idade, peso ou IMC entre os dois grupos (tabela 1).

Consumo de morfina

O consumo de morfina no Grupo COM do momento T3 a T5 foi significativamente menor do que no Grupo MOR ($p < 0,05$) (tabela 2).

Níveis de células CD3+, CD4+, CD8+ e NK no sangue

Comparado aos valores medidos no momento T0, a contagem de células CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ e NK diminuíram significativamente de T1 a T5 nos dois grupos ($p < 0,05$), enquanto que não houve diferenças significantes no momento T6. O nível de CD3+ e a razão CD4+/CD8+ de T2 a T5, e o nível de CD4+ e células NK de T3 a T5 no Grupo COM foram significativamente maiores que no Grupo MOR ($p < 0,05$). Não houve diferenças significantes nos valores para CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ e NK entre o Grupo COM e o Grupo MOR no momento T6 (tabela 3).

Reações adversas

A incidência de prurido pós-operatório, náusea e vômito no Grupo COM foi significativamente menor que no Grupo MOR

Tabela 1 Comparação das condições gerais dos dois grupos

Grupo	n	M/F (n)	Idade (anos)	Peso (kg)	IMC (kg.m ⁻²)
COM	57	29/28	52,2 ± 6,9	57,2 ± 3,9	21,7 ± 1,6
MOR	61	27/34	52,9 ± 7,4	57,9 ± 4,5	21,2 ± 1,1

Tabela 2 Comparação do consumo de morfina no pós-operatório dos dois grupos ($\bar{x} \pm \hat{s}$, mg)

Grupo	n	T3	T4	T5
COM	57	16,5 ± 6,7 ^a	35,8 ± 9,7 ^a	55,3 ± 8,9 ^a
MOR	61	27,6 ± 9,5	51,9 ± 11,2	73,2 ± 7,6

Nota: Comparado ao Grupo MOR.

^a $p < 0,05$.

Tabela 3 Mudança nos subconjuntos de linfócitos e células NK no sangue periférico nos diferentes grupos nos diferentes momentos ($\bar{x} \pm \hat{s}$)

Índice	Grupo	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
CD3 ⁺ (%)	COM	57	63,1±4,5	57,1±3,7 ^a	54,9±3,4 ^{a,b}	52,7±2,7 ^{a,b}	57,3±4,1 ^{a,b}	59,7±5,1 ^{a,b}	62,8±4,2
	MOR	61	62,8±4,7	55,3±4,1 ^a	52,6±3,6 ^a	49,7±4,3 ^a	53,6±3,7 ^a	57,5±2,4 ^a	62,3±4,5
CD4 ⁺ (%)	COM	57	36,9±4,5	31,7±1,9 ^a	29,5±2,2 ^a	28,2±2,9 ^{a,b}	31,5±4,3 ^{a,b}	32,9±5,4 ^{a,b}	35,6±4,0
	MOR	61	36,5±4,2	31,9±5,7 ^a	27,1±2,9 ^a	24,8±3,1 ^a	27,3±5,2 ^a	29,8±3,6 ^a	33,5±3,7
CD8 ⁺ (%)	COM	57	24,3±4,4	23,8±4,5	23,2±4,3	22,9±4,2	23,5 ± 3,9	24,1±4,1	23,9±4,3
	MOR	61	24,7±4,6	24,3±4,5	24,0±4,2	23,9±4,4	24,1±3,9	23,7±3,7	24,3±4,1
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	COM	57	1,5±0,3	1,2±0,2 ^a	1,2±0,2 ^{a,b}	1,2±0,2 ^{a,b}	1,3±0,2 ^{ab}	1,4±0,1 ^{a,b}	1,5±0,3
	MOR	61	1,5±0,2	1,2±0,3 ^a	1,1±0,2 ^a	1,1±0,3 ^a	1,2±0,1 ^a	1,3±0,2 ^a	1,4±0,2
NK cells (%)	COM	57	14,4±1,9	12,1±1,2 ^a	11,8±1,5 ^a	11,4±1,4 ^{a,b}	13,1±1,3 ^{a,b}	13,5±1,6 ^{a,b}	14,2±1,7
	MOR	61	14,6±2,2	11,9±1,6 ^a	11,1±1,2 ^a	10,3±1,8 ^a	11,6±1,5 ^a	12,9±1,4 ^a	14,2±2,0

Note: Comparado ao T₀.

^a $p < 0,05$; comparado ao Grupo MOR.

^b $p < 0,05$.

Tabela 4 Reações adversas no pós-operatório dos dois grupos, n (%)

Grupo	n	Prurido	Nausea	Vômitos
COM	57	3 (5,3) ^a	9 (15,8) ^a	6 (10,5) ^a
MOR	61	13 (21,3)	23 (37,7)	15 (24,6)

Nota: Comparado ao Grupo MOR.

^a $p < 0,05$.

($p < 0,05$) (tabela 4). Não houve complicações como hipotensão, bradicardia ou sedação excessiva nos dois grupos.

Discussão

Devido ao grande trauma cirúrgico que causa nos músculos, fásia e outros tecidos, a toracotomia geralmente é acompanhada de dor mais intensa em comparação a outras cirurgias. Além disso, a toracotomia afeta os movimentos respiratórios, a tosse e a expectoração dificultando a eliminação de secreções, resultando em complicações como atelectasia, infecção pulmonar ou de torax.⁹

Os analgésicos opioides têm bom efeito analgésico no pós-operatório de toracotomia, mas, por outro lado, podem levar a reações adversas.¹⁰ Alguns estudos^{11,12} enfatizaram

a correlação entre métodos de analgesia pós-operatória e a ocorrência de complicações pós-operatórias. Método popular de analgesia pós-operatória, a AICP mantém a concentração plasmática relativamente estável, evitando assim a discrepância entre a concentração plasmática e a analgesia, reduzindo a quantidade de analgésicos e obtendo melhor controle da dor.^{13,14}

Neste estudo, todos os participantes foram tratados com AICP, que se baseou em pesquisas relevantes publicadas^{15,16} e usou dexmedetomidina associada à morfina para analgesia pós-operatória. Os resultados mostraram que o consumo de morfina no Grupo COM nos momentos T3 a T5 foi menor do que no Grupo MOR, menor a incidência de prurido, náusea e vômito pós-operatório e houve ausência de complicações como hipotensão, bradicardia ou sedação excessiva. Os resultados indicam que a técnica de AICP

empregando dexmedetomidina associada à morfina pode efetivamente reduzir o consumo de morfina e causar menos complicações pós-operatórias, além de sugerir que a dosagem e administração de dexmedetomidina são seguras e efetivas.

Os subconjuntos de linfócitos T desempenham importante papel na manutenção da estabilidade do sistema imunológico.¹⁷ CD3+ é um importante subgrupo de linfócitos T, e a contagem de CD3+ pode refletir diretamente o nível de células T maduras no sangue periférico. Os subgrupos de linfócitos CD4+ são importantes linfócitos T *helper cell*, ajudando o organismo a combater microrganismos estranhos, células tumorais, etc. Os linfócitos CD8+ podem inibir a função de regulação imunológica do organismo. A razão estável entre CD4+ e CD8+ é importante para manter a função imunológica normal. Ao mesmo tempo, a razão CD4+/CD8+ também pode ser usada como indicador da gravidade e do prognóstico de doenças.¹⁸ O número de células NK é importante para a imunidade antitumoral ao eliminar diretamente células tumorais. Quando a função imunitária celular *in vivo* é inibida, o número de células NK reduz-se significativamente.¹⁹ Os resultados deste estudo mostraram que, em comparação com o momento T0, os valores de CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ e NK diminuíram de T1 a T5. As causas podem estar relacionadas ao estresse oxidativo induzido pelo trauma da toracotomia, bem como à inibição da função imunitária causada pela morfina.²⁰ Este estudo mostrou que o nível de CD3+ e a razão CD4+/CD8+ foram maiores no Grupo COM de T2 a T5 do que no Grupo MOR, e a contagem de células CD4+ e NK medida no Grupo COM de T3 a T5, também foi maior do que no Grupo MOR, indicando que a dexmedetomidina pode efetivamente reduzir a inibição da imunidade celular causada pelo emprego da morfina na analgesia pós-toracotomia.

Recentemente, alguns estudos relataram os benefícios potenciais da dexmedetomidina tanto para analgesia pós-operatória como para o sistema imunológico. Lin e cols.²¹ sugeriram que a combinação dexmedetomidina-morfina na AICP pela via venosa resultou em analgesia superior, redução significativa de morfina administrada, menos náusea induzida pela morfina e foi desprovida de sedação adicional e de alterações hemodinâmicas desfavoráveis. Cai e cols.²² relataram que a dexmedetomidina pode melhorar a função imunológica de ratos com câncer de ovário, inibindo a via de sinalização p38MAPK/NF- κ B. Ma e cols.²³ indicaram que o uso combinado de dexmedetomidina e flurbiprofeno axetil melhorou significativamente a dor após cirurgia de tireoide sob anestesia geral, reduziu a agitação e disfunção cognitiva pós-operatória, melhorou a função imune e promoveu a cicatrização. Dong e cols.²⁴ confirmaram que a dexmedetomidina pode efetivamente reduzir a liberação de fatores inflamatórios em pacientes submetidos à ressecção radical do câncer gástrico, sugerindo que o efeito anti-inflamatório possa ser exercido por regulação negativa da expressão de NF- κ B. Além disso, a dexmedetomidina pode mitigar a redução nos subgrupos de CD3+ e CD4+, melhorando as funções imunológicas comprometidas.

Limitações

Este estudo foi limitado a pacientes com idade menor de 60 anos. São necessários mais estudos para se confirmar se essa combinação medicamentosa pode ser efetiva para pacientes com mais de 60 anos apresentando doenças crônicas ou disfunção de órgãos vitais, e se ela terá impacto no prognóstico dos pacientes.

Conclusão

Em resumo, a AICP com a associação de dexmedetomidina e morfina para analgesia pós-toracotomia pode efetivamente reduzir o consumo de morfina, reduzir a ocorrência de reações adversas durante a analgesia e melhorar a função imunológica celular dos pacientes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Agradecimentos

O estudo foi financiado por: National Natural Science Foundation of China (n° 81300012 and 81270074); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, China (n° 2016A020215025); Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, China (n° A2016375); Medical Scientific Research Foundation of Health and Family Planning Commission of Shenzhen Municipality (n° 201601013 and szfz2018022); Medical Scientific Research Foundation of Shenzhen, China (n° JCYJ20160422152608675).

Referências

1. Yang C, Chang H, Zhang T, et al. Pre-emptive epidural analgesia improves post-operative pain and immune function in patients undergoing thoracotomy. *ANZ J Surg.* 2015;85:472–7.
2. Zhou Y, Huang J, Bai Y, et al. Effects of preemptive analgesia with flurbiprofen ester on lymphocytes and natural killer cells in patients undergoing esophagectomy: A randomized controlled pilot study. *Thorac Cancer.* 2017;8:649–54.
3. Carregaro AB, Freitas GC, Lopes C, et al. Evaluation of analgesic and physiologic effects of epidural morphine administered at a thoracic or lumbar level in dogs undergoing thoracotomy. *Vet Anaesth Analg.* 2014;41:205–11.
4. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjunct to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013;22:11–20.
5. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;110:915–25.
6. Bajwa SJ, Kaur J, Singh A, et al. Attenuation of pressor response and dose sparing of opioids and anaesthetics with pre-operative dexmedetomidine. *Indian J Anaesth.* 2012;56:123–8.

7. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312–22.
8. Khalil MA, Abdel Azeem MS. The impact of dexmedetomidine infusion in sparing morphine consumption in off-pump coronary artery bypass grafting. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;17:66–71.
9. Reichert M, Posentrup B, Hecker A, et al. Thoracotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in stage III empyema—an analysis of 217 consecutive patients. *Surg Endosc*. 2018;32:2664–75.
10. Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, et al. Post-thoracotomy pain syndrome and sensory disturbances following thoracotomy at 6- and 12-month follow-ups. *J Pain Res*. 2017;10:663–8.
11. Sharma R, Gupta R, Choudhary R, et al. Postoperative Analgesia with Intravenous Paracetamol and Dexmedetomidine in Laparoscopic Cholecystectomy Surgeries: A Prospective Randomized Comparative Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7:218–22.
12. Li Y, Geng J, Wen L, et al. Postoperative analgesia with ropivacaine and dexmedetomidine for ultrasound-guided fascia iliaca compartment block after arthroscopic knee surgery. *Saudi J Anaesth*. 2019;13:100–5.
13. Wang C, Li L, Shen B, et al. A multicenter randomized double-blind prospective study of the postoperative patient controlled intravenous analgesia effects of dezocine in elderly patients. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:530–9.
14. Dong CS, Zhang J, Lu Q, et al. Effect of Dexmedetomidine combined with sufentanil for post-thoracotomy intravenous analgesia: a randomized, controlled clinical study. *BMC Anesthesiol*. 2017;17:33.
15. Bengisun ZK, Ekmekci P, Akan B, et al. The effect of adding dexmedetomidine to levobupivacaine for interscalene block for postoperative pain management after arthroscopic shoulder surgery. *Clin J Pain*. 2014;30:1057–61.
16. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine-based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (Dexmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009;111:1075–84.
17. Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. *Nat Immunol*. 2014;15:1104–15.
18. Fujimoto N, Kito K, Yoshida T, Tanaka T. Primary cutaneous CD4/CD8-/- TCRalpha/beta T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:106–7.
19. Melero I, Rouzaut A, Motz GT, et al. T-cell and NK-cell infiltration into solid tumors: a key limiting factor for efficacious cancer immunotherapy. *Cancer Discov*. 2014;4:522–6.
20. Mizota T, Tsujikawa H, Shoda T, et al. Dual modulation of the T-cell receptor-activated signal transduction pathway by morphine in human T lymphocytes. *J Anesth*. 2013;27:80–7.
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. Cai QH, Tang Y, Fan SH, et al. In vivo effects of dexmedetomidine on immune function and tumor growth in rats with ovarian cancer through inhibiting the p38MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:1830–7.
23. Ma XD, Li BP, Wang DL, et al. Postoperative benefits of dexmedetomidine combined with flurbiprofen axetil after thyroid surgery. *Exp Ther Med*. 2017;14:2148–52.
24. Dong W, Chen MH, Yang YH, et al. The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:3510–5.