

ADOLFO YOSHIKI SASAKI

**ASSOCIAÇÃO DO CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA À INFUSÃO
CONTÍNUA DE PROPOFOL DURANTE CIRURGIA CARDÍACA COM
CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CARNEIROS**

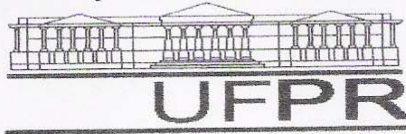
Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Metry Bacila

CURITIBA

2006

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada "ASSOCIAÇÃO DO CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA À INFUSÃO CONTINUA DE PROPOFOL DURANTE CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM ANIMAIS DA ESPÉCIE OVINA" apresentada pelo Mestrando ADOLFO YOSHIKI SASAKI, declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03-CEPE/UFPR, que considerou o candidato aprovado para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Patologia Veterinária.

Curitiba, 31 de agosto de 2006.

Prof. Dr. Metry Bacila
Presidente/Orientador

Prof. Dr. Fabiano Montiani Ferreira
Membro

Profa. Dra. Thaís Rocha Coutinho Dittrich
Membro

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu Orientador Professor Doutor Metry Bacila e agradeço a honra de ser seu orientado, pois é um orgulho para mim, ter sido aluno de um dos Maiores Pesquisadores Científicos Brasileiros.

E aproveito também para fazer uma homenagem em especial ao meu Professor Mauricio Bacila “em memória”.

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que me auxiliaram na realização deste trabalho, em especial, ao meu Orientador Professor Doutor Metry Bacila, que me guiou e orientou para a conclusão deste.

Aos meus colegas e amigos Professor Mestre Ricardo Vilani e Professor Mestre Felipe Pohl de Souza que me deram a oportunidade para a realização deste projeto, além de uma inestimável colaboração na execução do mesmo.

Agradeço também ao Professor Doutor Edison Rodrigues da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Taubaté, SP e seus auxiliares pelo apoio e tempo dispensado nos procedimentos técnicos de determinação de lactato bem como por importantes discussões a respeito de aspectos do presente trabalho.

Ao Professor Doutor Fabiano Montiani pelo seu apoio na confecção do meu experimento.

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná, em especial ao Professor Marconi de Faria, que nos permitiram o acompanhamento às cirurgias realizadas.

Ao curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias, da Universidade Federal do Paraná, por contribuírem tanto no meu aperfeiçoamento técnico.

Obrigado em especial, à Sra. Maria José, por ser tão prestativa e atenciosa comigo.

Aos meus pais e amigos que nesta página de minha vida, me apoiaram e me incentivaram a continuar.

Obrigado aos integrantes da VetsaN® Centro Médico Veterinário, pela fundamental e amigável cooperação que tanto contribuiu para a consecução do meu acalentado objetivo de conclusão do meu Mestrado em Ciências Veterinárias..

Muito Obrigado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Metodologia do processo específico de determinação do lactato.....	18
Tabela 2. Valores analíticos da determinação do lactato plasmático nos animais do grupo controle.....	24
Tabela 3. Valores analíticos da determinação do lactato plasmático nos animais do grupo teste.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do cloridrato de dexmedetomidina (monocloridrato de (+)-4-(S)-[1-(,-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol).....	6
Figura 2. Equipamento de circulação extracorpórea modelo ECOBEC, marca Braile Biomédica.....	10
Figura 3. Incisão lateral esquerda, com exposição do órgão cardíaco, observando-se a artéria pulmonar, átrio esquerdo e ventrículo direito e esquerdo em ovinos jovens.....	13
Figura 4. Comparação da valva a ser transplantada e a artéria pulmonar, em justa posição à valva original.....	13
Figura 5. Instalação da CEC, através de cânulas no átrio direito e na base da artéria aorta.....	14
Figura 6. Valva pulmonar a ser implantada em ovino. Vista interna dos folhetos valvares.....	14
Figura 7. Término do implante, e início da saída de CEC.....	15
Figura 8. Término do transplante, início do fechamento da parede costal.....	15
Figura 9. Média dos batimentos cardíacos, média da pressão arterial sistólica sangüínea, pressão arterial média sangüínea e média da pressão arterial diastólica sangüínea.....	21
Figura 10. Média do pH arterial, PCO ₂ , PO ₂ e concentração do íon bicarbonato.....	22
Figura 11. Média do lactato em animais submetidos à CEC anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO) ou infusão contínua de propofol e dexmedetomidina (PRO/DEX).....	23
Figura 12. Média do tempo de retirada de tubo endotraqueal (A) e do tempo de espera (B) em animais submetidos à CEC anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO) ou infusão contínua de propofol e dexmedetomidina (PRO/DEX).....	23
Figura 13. Variação dos níveis plasmáticos do lactato nas amostras controle e com cloridrato de dexmedetomidina.....	26

Figura 14. Quantidade de amostras hemolisadas ou lipêmicas sem o uso da dexmedetomidina.....	27
Figura 15. Amostras hemolisadas ou lipêmicas com o uso de dexmedetomidina.....	27
Figura 16. Variação da concentração do bicarbonato sanguíneo sem o uso do cloridrato de dexmedetomidina (grupo controle).....	28
Figura 17. – Variação da concentração do bicarbonato sanguíneo com o uso do cloridrato de dexmedetomidina (grupo teste).....	29

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS.....	ii
LISTA DE TABELAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2 .OBJETIVO.....	3
2.1.GERAL.....	3
2.2. ESPECÍFICOS.....	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1. RESPIRAÇÃO ANAERÓBICA E ACIDOSE METABÓLICA.....	4
3.2. CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA.....	6
3.3. CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA.....	8
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4.1. LOCAL.....	12
4.2. ANIMAIS.....	12
4.3. PROCEDIMENTO CIRURGICO.....	12
4.4. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO.....	16
4.5. AVALIAÇÃO.....	17
4.6. MENSURAÇÃO DO LACTATO PLASMÁTICO.....	17
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	19
5. RESULTADOS.....	20
5.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
5.2. CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICO DE LACTATO.....	24
5.3. NÍVEIS DE HEMOLISE E DE LIPEMIA SANGÜÍNEAS.....	26
5.4. VALORES DA CONCENTRAÇÃO DE BICARBONATO SANGÜÍNEO.....	28
6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	30
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

RESUMO

O presente trabalho de pesquisa teve como objetivo comparar os efeitos da infusão contínua do cloridrato de dexmedetomidina com o anestésico propofol [2,6-bis(1-metiletil)-fenol] durante circulação extracorpórea (CEC) em ovelhas. Foram utilizados dezesseis ovinos da raça Suffolk pesando, em média, $28,25 \pm 2,67$ kg, nos quais foi realizado transplante da valva pulmonar em normotermia. O grupo controle (n = 10) recebeu 0,6 mg/kg/min de propofol e o grupo teste (n = 6) 0,6 mg/kg/min de propofol mais 0,5 μ g/kg/min de cloridrato de dexmedetomidina. Os seguintes parâmetros foram mensurados: frequência cardíaca, pressão arterial diastólica, média e sistólica, e os valores sanguíneos de pH, PO₂, PCO₂, bicarbonato e lactato. Como resultado, não foram observadas alterações na frequência cardíaca com a administração de dexmedetomidina. No entanto, observou-se redução da pressão arterial desde o início da administração de dexmedetomidina na CEC. Durante a CEC, a redução da pressão arterial foi menor sem o uso da dexmedetomidina, porém, com a sua inclusão o nível de hipotensão não foi alterado. Hipoxemia foi observada no grupo teste após a administração do anestésico. Vinte minutos após o início da infusão houve evidente redução do pH (teste = $7,12 \pm 0,013$ x controle = $7,35 \pm 0,024$) e elevação do PCO₂ (teste = $75,52 \pm 9,3$ mm Hg x controle $45,95 \pm 2,94$ mm Hg). Duas mortes ocorreram devido a uma severa congestão pulmonar no grupo teste. No entanto, este grupo mostrou valores equivalentes de lactato durante o tempo cirúrgico, diferente do grupo controle que apresentou elevação dos níveis de lactato ao final da CEC. Como conclusão, observou-se que a infusão contínua de cloridrato de dexmedetomidina em circulação extracorpórea em ovinos induz a importantes alterações na oxigenação pulmonar, promovendo em consequência hipoxemia e edema pulmonar, devendo ser evitada. Por outro lado, o emprego destes alfa₂ agonistas em outras espécies pode ser útil para controlar a perfusão durante a CEC.

PALAVRAS CHAVE: cloridrato de dexmedetomidina, cirurgia cardíaca, lactato, hipoxemia, ovino.

ABSTRACT

The main objective of the present research work was to compare in sheep, used as experimental models, the effects of continuous infusion of dexmedetomidine hydrochloride associated with the anesthetic propofol [2,6-bis(1-methylethyl)-phenol] during extracorporeal circulation (CEC). Sixteen Suffolk ovine, weighing 28.25 ± 2.67 kg in which transplantation of pulmonary valve in normothermy has been carried out, were used in these experiment. To the standard group of experimental animals ($n = 10$) has been administered 0.6 mg/kg/min of propofol and to the test group ($n = 6$) 0.6 mg/kg/min of propofol and 0.5 μ g/kg/min of dexmedetomidine hydrochloride. The following parameters were evaluated: cardiac frequency, diastolic, medial and systolic arterial pressure, blood pH, PO₂, PCO₂, bicarbonate and lactate. No alterations of the cardiac pressure have been observed in regard to the administration of dexmedetomidine. However, a noteworthy reduction of the arterial pressure occurred during the CEC since the beginning of the administration of dexmedetomidine. Hypoxia has been observed in the test group after the anesthetic administration. Twenty minutes after the beginning of the infusion there was an evident decrease of pH (test = 7.12 ± 0.013 x control = 7.35 ± 0.024) and an increase in the PCO₂ values (test = 75.52 ± 9.3 mm Hg x control = 45.95 ± 2.94 mm Hg). Due to a severe pulmonary congestion, two deaths occurred within the animals of the test group. However, this group displayed lactate equivalent values during the surgical time, different from the control group in which an increase of the lactate concentration has been observed at the end of the CEC. As a conclusion, it has been observed that the continuous infusion of dexmedetomidine hydrochloride in extracorporeal circulation in ovine must be avoided by the fact that it induces important alterations in the pulmonary oxygenation causing, as a consequence, hypoxia and pulmonary edema. However, the use of those alfa2 agonists in another species might be useful as a perfusion control during the extracorporeal circulation.

Key-words: dexmedetomidine hydrochloride, cardiac surgery, lactate, hypoxemia, ovine.

1. INTRODUÇÃO

O uso do animal da espécie ovina como modelo experimental para cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC) tornou-se altamente preconizado pela grande capacidade de calcificação tecidual da espécie, o que permite, em seis meses, extrapolar a alteração que o organismo humano provocaria em próteses valvares biológicas em torno de 10 anos, sendo necessário protocolos anestésicos e analgésicos próprios a esta espécie por razões éticas (KÄSTNER *et al.*, 2001).

A CEC, porém, devido à grande hemodiluição causada pelo volume inicial do reservatório venoso, pode determinar condições de hipóxia e hipofluxo tecidual, provocando privação de oxigênio aos tecidos e, conseqüentemente, acidose metabólica láctica tipo A, efeito bastante destacado no ovino.

Os fármacos vasoativos, que são utilizados para controle da pressão arterial média durante a CEC, podem interferir na redistribuição do fluxo tecidual, tornando-se fatores coadjuvantes para ocorrência ou não de acidose metabólica láctica do tipo A. Esta acidose indica privação de oxigênio aos tecidos e este fato pode influenciar na evolução pré e pós-operatória da cirurgia cardíaca (PICCIONI & AULER, 1999; REBOUÇAS, 1999; HIMPE *et al.*, 2003).

O propofol é um anestésico intravenoso muito utilizado durante cirurgia cardíaca com CEC pela sua ação rápida, com apreciável propriedade de distribuição e alto índice de eliminação corpórea total quando administrado em infusão contínua. Além da possibilidade de manutenção durante a privação da ventilação mecânica, provoca redução da pressão arterial devido a uma diminuição da resistência vascular sistêmica, a redução da pós-carga, podendo ser benéfica para pacientes com falência cardíaca crônica.

O cloridrato de dexmedetomidina, por ser um agonista de receptor alfa-2-adrenérgico, provoca uma redução na atividade simpática, resultando também na diminuição da pressão arterial, além de uma redução da frequência cardíaca, promovendo, portanto, menores flutuações hemodinâmicas. Sua utilização associada à anestesia intravenosa, porém, poderá reduzir as alterações no equilíbrio ácido-básico pela manutenção da circulação periférica muscular, como demonstrou

GRILLE *et al.* (2005) em pacientes com severa lesão craniana no controle hemodinâmico em relação aos parâmetros hemo-metabólicos.

Os alfa-2 agonistas adrenérgicos vêm sendo pouco utilizados pelos médicos anesthesiologistas, talvez devido à pouca familiaridade com o fármaco, dificuldade de acesso ao medicamento, ou mesmo, receio dos efeitos colaterais (JONES & MAZE, 2001).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos:

2.1. Geral:

Comparar os efeitos hemodinâmicos, metabólicos e respiratórios da associação do cloridrato de dexmedetomidina e propofol em infusão contínua em anestesia de ovinos durante cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC).

2.2. Específicos:

- Verificar a concentração do lactato plasmático desde o início até o final da cirurgia cardíaca em ovelhas utilizando cloridrato de dexmedetomidina (grupo teste).
- Verificar a concentração do lactato desde o início até o final da cirurgia cardíaca em ovelhas sem a utilização do cloridrato de dexmedetomidina (grupo controle).
- Avaliar a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, média e diastólica.
- Comparar os parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, como pH arterial, pressão arterial de O₂ e CO₂ no grupo controle e no grupo teste.
- Verificar os níveis de hemólise e lipemia no grupo controle e no grupo teste.
- Verificar a variação da concentração de bicarbonato sanguíneo.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Respiração Anaeróbica e Acidose Metabólica

A energia essencial para a manutenção das células, armazenada na forma de ligações pirofosfóricas do ATP, é obtida por processos catabólicos envolvendo, entre outros, a glicólise. No processo da glicólise a molécula de glicose é fracionada em duas moléculas de ácido pirúvico, através de reações catalisadas por enzimas do citoplasma (BACILA, 2003).

Em condições de aerobiose o ácido pirúvico é oxidado com perda do grupo carboxila, na forma de gás carbônico (CO₂), formando o grupo acetil da acetil-coenzima A. Esta molécula é metabolizada na mitocôndria pelo ciclo de Krebs, resultando em um ganho líquido de 36 moléculas de ATP por molécula de glicose metabolizada (BACILA, 2003).

Em condições de anaerobiose, o ácido pirúvico é reduzido a ácido láctico, dissociado no fluido corpóreo em ânion lactato e íon hidrogênio (H⁺). O ânion lactato associa-se aos cátions, principalmente ao sódio, enquanto o íon hidrogênio influencia o sistema tampão do organismo alterando o equilíbrio ácido-básico. O aumento da concentração de lactato no sangue é um típico sinal de redução do aporte de oxigênio aos tecidos (KRUSE *et al.*, 1990). Este aumento pode gerar alguns efeitos na atividade muscular, descritos a seguir (BACILA, 2003).

A atividade da enzima fosfofrutoquinase (PFK), responsável pelo transporte de glicose para dentro das células, é inversamente proporcional à concentração de ácido láctico. O lactato acumulado invade a fenda sináptica, principalmente nas unidades motoras de contração rápida, gerando desta forma uma menor liberação de acetilcolina por parte das terminações nervosas, ocasionando interferência neuromuscular juntamente com uma menor liberação de Ca⁺⁺ e provocando também um efeito analgésico devido à estimulação das fibras tipo "C" (lentas) (BYLUND, 1985).

A acidose metabólica láctica é dividida em dois tipos: o tipo A e o tipo B. A acidose metabólica tipo A é conseqüente à hipóxia ou hipoperfusão tecidual e à glicólise anaeróbica e a tipo B pode ser gerado por doenças sistêmicas (BERGER *et*

al.,1976; MULHAUSEN *et al.*, 1976), ingestão de fármacos tóxicos (KRESBERGER *et al.*,1971; MISBIN,1977) e alterações congênitas do metabolismo do lactato e do piruvato (GROVER *et al*, 1972).

A produção normal de lactato é de 1 mmol/kg/hora, ocorrendo principalmente nos músculos esqueléticos, intestinos, cérebro e glóbulos vermelhos. Estudos em animais e seres humanos mostraram que o pulmão pode ser uma fonte importante de lactato no contexto de lesão pulmonar aguda. Em repouso, a concentração normal de lactato no sangue é inferior a 2 mmol/L e aumenta até 5 mmol/L durante o exercício. Um nível superior a 2 mmol/L em repouso é considerado anormal. Contudo, pequenas elevações de lactato (2 a 4 mmol/L) podem não estar acompanhadas de acidose. (TOTARO, 1997)

O baixo débito cardíaco, causando hipofluxo tecidual, propicia condições para a ocorrência de acidose metabólica láctica tipo A. Em um estudo realizado por PICCIONI & AULER (1999) foi demonstrado que durante e após a CEC existe a redução de hiato aniônico, apesar do aumento do lactato sangüíneo, redução do pH arterial e do bicarbonato plasmático todos indicadores de acidose metabólica láctica.

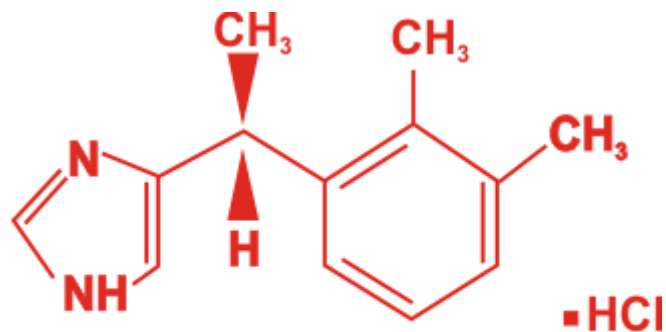
Segundo BARAKA (1993), a existência de áreas teciduais onde houve desproporção de oferta de oxigênio, levando à ocorrência de metabolismo anaeróbio é comum na CEC. Esta escassez de suprimento de oxigênio foi demonstrada e comprovada em decorrência de isquemia em território esplâncnico e sofrimento do trato gastrintestinal após a CEC (LANDOW, 1993).

3.2. Cloridrato de Dexmedetomidina

Os receptores adrenérgicos são classificados em alfa e beta, sendo os receptores alfa subdivididos em 1 e 2, dependendo da sua sensibilidade à ioimbina (um antagonista alfa-2 seletivo) ou ao prazosim (antagonista alfa-1 seletivo). Baseados em estudos de biologia molecular, os receptores alfa-2 são subdivididos em 4 tipos: alfa2A, alfa2B, alfa2C e alfa2D. O cloridrato de dexmedetomidina ativa os receptores alfa 2, bloqueando desta forma a ação da noradrenalina e inibindo a atividade simpática. Além disso, inibe a adenilciclase, gerando um acúmulo de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), e estimulando a proteínacina-se-dependente do AMPc e, portanto, a fosforilação de proteínas alvo-reguladoras (DUKE *et al.*, 1998).

Além disso, observa-se um efluxo de potássio, alterando a condutância iônica, podendo hiperpolarizar a membrana excitável, suprimindo a deflagração neuronal. O bloqueio da entrada de Ca^{++} leva a um efeito inibitório sobre a liberação extra celular de neurotransmissores. (LANDS & MCAULLIF, 1948; BYLUND, 1985).

O cloridrato de dexmedetomidina (monocloridrato de (+)-4-(S)-[1-(,-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol), cuja fórmula molecular é $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$, é um sedativo com propriedades analgésicas, indicado para uso em terapia intensiva. Não há evidências de que esta substância possa gerar depressão respiratória, apresentando, contudo, leves e previsíveis alterações hemodinâmicas. Sua estrutura química é mostrada na Figura 1.



Peso Molecular: 236,7

Fig. 1 Estrutura do cloridrato de dexmedetomidina (monocloridrato de (+)-4-(S)-[1-(,-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol)

A dexmedetomidina, isômero “d” da medetomidina (HAYASHI & MAZE, 1993), é altamente lipofílica com superseletividade aos receptores alfa-2-adrenérgicos (AANTAA, 1991; AANTAA *et al.*, 1993) e muito potente (SCHEININ & VIRTANEN, 1989).

Esse fármaco é usado como sedativo agonista de receptor alfa-2-adrenérgico com propriedades analgésicas. Em seres humanos, é utilizado em pacientes sob terapia intensiva, por meio de infusão intravenosa contínua durante um período máximo de 24 horas. A extrapolação deste tempo está sendo estudada. Também vem sendo utilizado em procedimentos cirúrgicos experimentais com redução da concentração alveolar média (CAM) do halotano (VICKERY *et al.*, 1988) e controle hemodinâmico frente ao estresse (TONNER *et al.*, 1997).

Os receptores alfa-2-adrenérgicos são encontrados em todo o organismo: no sistema nervoso central, em órgãos efetores, como o músculo liso vascular, e particularmente nos tecidos sob influência do sistema nervoso simpático (DUKE *et al.*, 1998).

Segundo DYCK e SHAFER (1993), o cloridrato de dexmedetomidina age especificamente sobre os receptores alfa-2-adrenérgicos em relação aos alfa-1-adrenérgicos na relação de 1.620:1, sendo, deste modo, de potente ação no sistema nervoso central, desempenhando função de agonista dos receptores alfa-2-adrenérgicos e agindo sobre os receptores alfa-2-adrenérgicos do cérebro e do sistema nervoso central, promovendo sedação e analgesia (AANTAA, 1991; HAYASHI & MAZE, 1993).

O uso do cloridrato de dexmedetomidina reduz a necessidade de analgésicos opióides e protege o animal de isquemia do miocárdio. (VENN & GROUNDS, 2001), apresentando um efeito predominantemente vasodilatador, provavelmente pela produção de ácido nítrico no endotélio das artérias coronárias. Contudo, observa-se também um efeito vasoconstritor causado pela estimulação dos receptores alfa-2-adrenérgicos das pequenas artérias (FLACK *et al.*, 1987).

A biotransformação do fármaco é feita no fígado e seus produtos excretados na urina (95%) e nas fezes (4%). Os seus principais metabólitos são N-glicuronídeos (G-DEX-1 e G DEX-2) E N-metil-0-glicuronídeo, sendo estes excretados até 2 horas aproximadamente (AANTAA, 1993; DUKE *et al.*, 1998).

A administração do cloridrato de dexmedetomidina, concomitantemente com anestésicos, sedativos, hipnóticos e opióides tende a intensificar seus efeitos, sendo necessário, desta forma, a redução dessa dose. No entanto, o uso do cloridrato de dexmedetomidina em bolus e outros alfa2 agonistas é relacionado à hipoxemia e edema pulmonar em ovinos (CELLY *et al.*, 1999b; KÄSTNER *et al.*, 2006 a; KÄSTNER *et al.*, 2006 b), não tendo sido estudada a infusão contínua deste fármaco nesta espécie.

No geral, em cirurgias cardíacas em seres humanos, a infusão contínua de dexmedetomidina tem sido útil como adjuvante na anestesia, devido a sua ação atenuante da resposta hemodinâmica e neuroendócrina, diminuindo o tônus simpático intraoperatório no trauma cirúrgico e na CEC (TALKE *et al.*, 2000; JAIONEN *et al.*, 1997; MUKHTAR *et al.*, 2006).

3.3. Circulação Extracorpórea (CEC)

A CEC tem como conseqüência a redução do aporte de oxigênio aos tecidos periféricos causando acidose metabólica láctica. Em razão disto, são utilizados freqüentemente fármacos vasoativos para tentar controlar a pressão arterial periférica e impedir a formação destes compostos ácidos no organismo (DUVAL NETO & AMARAL, 1997).

A CEC controla o fluxo sangüíneo através do ajuste da velocidade de uma bomba calibrada. Durante um procedimento de CEC total, o equipamento de CEC fornece o total do débito cardíaco e durante a CEC parcial, o coração do paciente promove uma porcentagem deste débito. O coração pode ser excluído da circulação sistêmica do paciente pelo pinçamento da aorta, pela parada cardíaca e pela drenagem do sangue venoso do coração para o reservatório venoso do sistema de CEC (DUVAL NETO & AMARAL, 1997).

O aparelho regulador de oxigênio utilizado em CEC é o oxigenador. O transporte de oxigênio molecular, da atmosfera até a mitocôndria, depende da quantidade de oxigênio disponível, do débito cardíaco, do nível de hemoglobina, da perfusão tissular e da capacidade dos tecidos de extraírem oxigênio do fluxo sangüíneo. A molécula de hemoglobina confere uma direta vantagem fisiológica ao

processo de transporte de oxigênio, pois grande volume de oxigênio é transportado até os tecidos ligado à hemoglobina em relação ao volume desse gás que é transportado sob a forma dissolvida no plasma (KURUSZ,2003).

O controle nos níveis de hemoglobina permite a manutenção de adequada liberação de oxigênio tissular. O transporte de oxigênio é expresso como o produto de débito cardíaco mais a capacidade de transporte de oxigênio pela hemoglobina. Relacionando o transporte de oxigênio com as alterações de hematócrito, verifica-se que a liberação máxima de oxigênio nos tecidos acontece com hematócrito de 30%. Essa preservação na capacidade de liberação de oxigênio está relacionada com o mecanismo compensatório de elevação do débito cardíaco, proporcional à queda do hematócrito. No caso da CEC, a diminuição do hematócrito e da hemoglobina, durante a hemodiluição, não é acompanhada de elevação do débito cardíaco (débito de bomba fixo), comprometendo a liberação de oxigênio nos tecidos periféricos, sendo no entanto bem tolerada pelos pacientes em CEC com hipotermia (CARMONA & AULER, 1997; KURUSZ, 2003).

No oxigenador de membrana, as trocas gasosas ocorrem através de uma membrana sintética semelhante à membrana alvéolo-capilar. Nesse tipo de oxigenador, a prevenção de queda na pressão de perfusão da membrana é essencial para evitar-se a aspiração de gás para o interior da fase sangüínea (SCHULTE, 2003).

O oxigenador é projetado com o objetivo de elevar ou de atenuar a temperatura sangüínea durante a CEC, regulando, dessa forma, a temperatura corporal do paciente. Assim, durante a CEC, a temperatura pode ser diminuída de maneira controlada, como, por outro lado, o paciente pode ser reaquecido antes do término da CEC. Esse reaquecimento pode ser controlado em sua intensidade e velocidade pelo aparelho de CEC (Fig. 2).



Fig.2 - Equipamento de circulação extracorpórea modelo ECOBEC, marca Braile Biomédica.

Os oxigenadores de membrana são considerados os mais seguros por produzirem menos microêmbolos gasosos ou partículas liberadas do sistema, por apresentarem melhor hemocompatibilidade e por propiciarem melhor controle dos gases arteriais (SCHULTE, 2003).

O reservatório venoso é colocado imediatamente antes da bomba arterial, funcionando um “tanque de suporte” ou “átrio”, que atua como um tampão das flutuações entre o retorno venoso e o fluxo arterial (débito da bomba). Este reservatório pode liberar quantidades variáveis de sangue venoso para a circulação sistêmica no início da CEC, ocasião em que muitas vezes a pressão venosa diminui, e nessa oportunidade é necessário translocar sangue do circuito da CEC para a circulação do paciente, especialmente em casos de insuficiência cardíaca. Outra função deste reservatório é a de servir como seqüestrador de grandes bolhas que estejam presentes na linha venosa (CORIAT & BRAZ, 1997).

Durante a hemodiluição externa (hematócrito abaixo de 15%), pode ocorrer aumento no fluxo sanguíneo através da micro circulação cerebral, mas concomitantemente há diminuição da capacidade de transporte de O₂. Um mecanismo compensatório de aumento do fluxo sanguíneo cerebral (vasodilatação) e elevação na extração de O₂ (baixa saturação venosa da oxihemoglobina no nível de bulbo de veia jugular interna) pode ocorrer caso a CEC seja realizada com o paciente hemodiluído e em normotermia. Durante a CEC, em condições de normotermia, os pacientes com circulação cerebral limitada (aterosclerose, diabéticos etc.) podem ter a liberação de O₂ tissular prejudicada com conseqüente lesão de células cerebrais. Nesta situação, o mecanismo compensatório de aumento de fluxo e extração de O₂ não supera as necessidades metabólicas regionais de O₂. Analisando-se os fatores que predispõem à lesão neurológica durante a CEC, evidenciou-se que o nível da hemoglobina ao final da cirurgia e a sua queda absoluta, durante o procedimento, são variáveis que apresentam correlação estatisticamente significativa com as complicações neurológicas pós CEC (FEREZ & AMARAL, 1997; MYBURGH *et al.* 2003; DEWALL, 2003).

A heparina permanece como o agente anticoagulante de escolha durante a CEC. A sua estrutura molecular é composta de longas cadeias de mucopolissacarídeos pertencentes à família dos glicosaminoglicanos. Ela é obtida através da extração de pulmão bovino ou de mucosa intestinal de suínos e posteriormente purificada. Os produtos finais são estruturalmente heterogêneos com pesos moleculares que variam de 3.000 até 35.000 daltons. Esta diferença de peso molecular resulta em variação na capacidade de inibir as serino-proteases envolvidas no processo de hemostasia (DUVAL NETO & AMARAL, 1997).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Local:

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados no Hospital Veterinário do Curso de Medicina Veterinária, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Campus de São José dos Pinhais.

4.2. Animais

Foram utilizados 16 animais da espécie ovina da raça Suffolk, machos e fêmeas, com idade variando entre 90 a 150 dias e peso médio de 28,5 Kg. Estes animais foram adquiridos 30 dias antes do início do experimento para que fosse feito o devido controle parasitológico e se comprovasse o perfeito estado sanitário.

Todos os procedimentos do experimento foram aprovados pela Comissão de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

4.3. Procedimento cirúrgico

Os animais foram submetidos a procedimento cirúrgico para implante de valva pulmonar com o uso de CEC em normotermia. O acesso torácico deu-se no quarto espaço intercostal para perfeita exposição da artéria pulmonar na base cardíaca (Fig.3). Após a incisão do pericárdio, cerca de 20 minutos antes de entrar em CEC, foi infundido cloridrato de lidocaína (1mg/kg - xylocaine® AstraZeneca do Brasil Ltda., Cotia, SP) e após 5 minutos heparina sódica (200 U/kg - Liquemine®, RocheQuim e Farm S/A, São Paulo, SP).

O período entre a indução anestésica e o início da CEC foi entre 40 e 50 minutos e a duração da CEC de 20 a 30 minutos. Foi realizada a canulação do átrio direito para a drenagem do sangue venoso e da aorta para infusão do sangue oxigenado através de um aparelho de CEC com rolete e oxigenador pediátrico (Biomédica ECO-1, Braile Biomédica Ind. Com e Repres. Ltda., São Jose do Rio Preto, SP) e um reservatório preenchido com 900 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (Figuras 4 e 5).



Fig. 3. Incisão lateral esquerda, com exposição do órgão cardíaco, observando-se a artéria pulmonar, átrio esquerdo e ventrículos direito e esquerdo em ovino jovem.

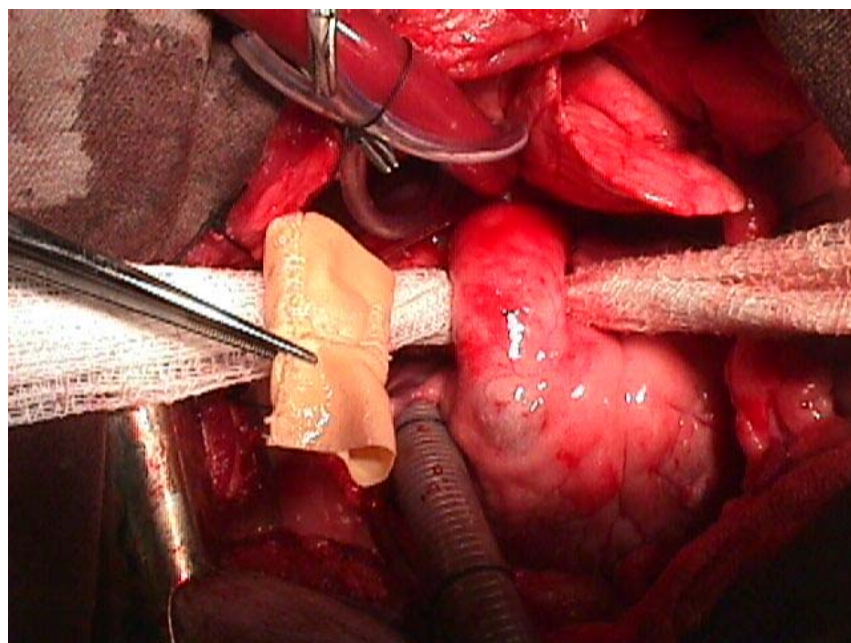


Fig. 4. Comparação da válvula a ser transplantada e a artéria pulmonar, em justa posição à valva original.

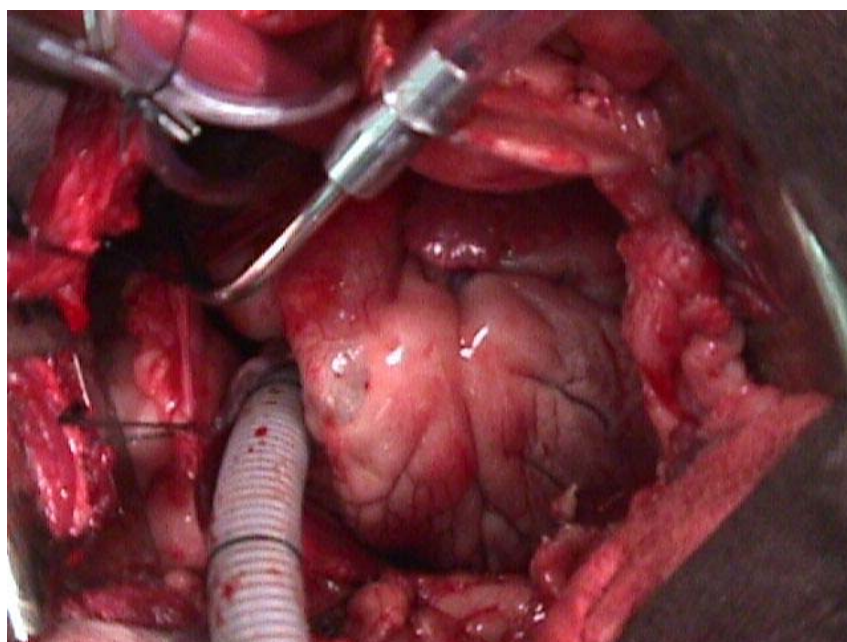


Fig. 5. Instalação da CEC, através de cânulas no átrio direito e na base da artéria aorta.

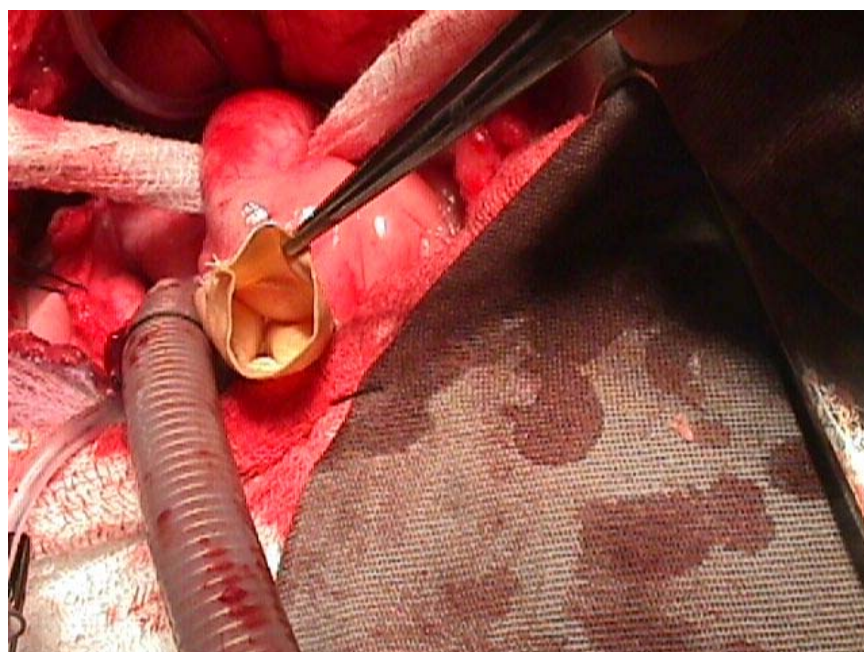


Fig. 6. Valva pulmonar a ser implantada em ovino. Vista interna dos folhetos valvares.

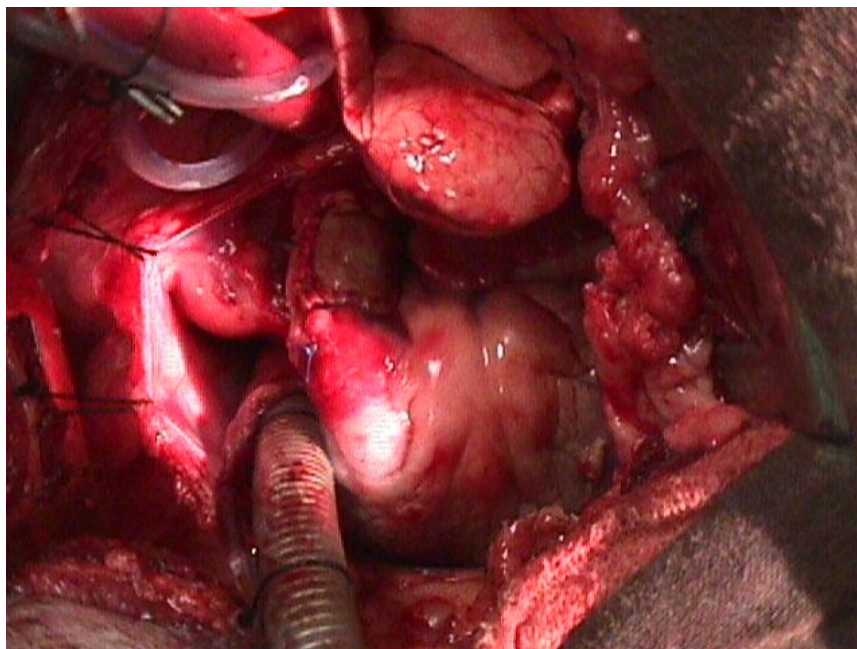


Fig. 7. Termino do implante, e inicio da saída de CEC.

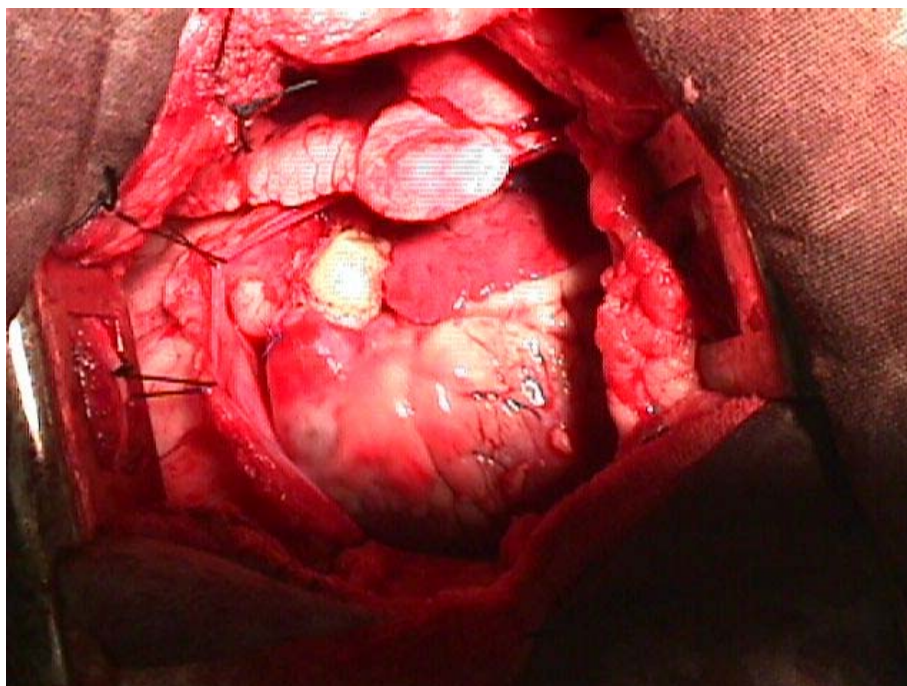


Fig. 8. Termino do transplante, inicio do fechamento da parede costal.

4.4. Procedimento Anestésico

As ovelhas foram submetidos a um jejum alimentar de 30 horas e hídrico de 12 horas antes da realização do procedimento cirúrgico. A medicação pré-anestésica foi composta de associação de 0.5 mg/kg de diazepam (Valium®, Roche Quim Farm S/A, São Paulo, SP) e 0.4 mg/kg de tartarato de butorfanol (Torbugesic®, Fort Dodge Saúde Animal Ltda., Campinas, SP) administrados por via intravenosa pela veia cefálica, após inserção de cateter 18G no membro torácico.

A indução anestésica foi realizada com 4mg/kg de propofol (Proboabbott®, Laboratórios Abbott do Brasil Ltda., São Paulo, SP), possibilitando a intubação traqueal com tubo endotraqueal de 7 mm. A oxigenação foi oferecida através de sistema de ventilação cíclica e intermitente positiva (Oxygel 1722, Oxigel Mat. Hosp. Ind. e Com. Ltda., São Paulo). O volume corrente era de 15 ml/kg e a frequência respiratória foi ajustada entre 12 e 16 movimentos respiratórios/min.

Neste momento os animais foram divididos em 2 grupos:

- Grupo A (controle), composto por 10 animais, em que foi realizada a infusão contínua de 0,6 mg/kg/min de propofol.
- Grupo B (teste), composto por 6 animais, em que foi realizada a infusão contínua de 0,6 mg/kg/min de propofol associada a 0,5 µg/kg/min de cloridrato de dexmedetomidina (Precedex®, Laboratórios Abbott do Brasil Ltda., São Paulo, SP), devido ao risco cirúrgico.

Todos os animais da espécie ovina receberam bloqueio intercostal com 12 ml de 0,5% hidrocloridrato de bupivacaína (Marcaina® 0,5%, AstraZeneca do Brasil Ltda., Cotia, SP) divididos no segundo, terceiro e quarto espaços antes do procedimento cirúrgico e 2,2 mg/kg de flunixin meglumine (Banamine®, Schering Plough S/A, Rio de Janeiro, RJ). No pós operatório foi realizada a aplicação de flunixin meglumine uma vez ao dia por três dias e tartarato de butorfanol quando necessário.

4.5. Avaliação

O *status* hemodinâmico foi avaliado mensurando o pH, pCO₂, pO₂ e o bicarbonato plasmático através de hemogasômetro, saturação de oxigênio através da oximetria de pulso, CO₂ pela capnometria, pressão arterial sistólica, média e diastólica pelo método invasivo, temperatura retal e concentração plasmática de K⁺, Na⁺ e Ca⁺⁺ iônicos e de proteínas totais.

Durante a CEC, quando a pressão arterial alcançava valores menores que 40 mmHg, 1 mg de cloridrato de etilefrina (Efortil®, Boehringer Ingelheim do Brasil Ltda., São Paulo, SP) foi administrado a cada 5 minutos. A utilização de cloridrato de etilefrina foi outro parâmetro avaliado.

Um cateter 22G foi colocado na artéria radial do membro torácico direito para a mensuração da pressão arterial e colheita de amostras de sangue arterial para a gasometria e análise de lactato. A pressão arterial sistólica, pressão arterial média e pressão arterial diastólica foram determinadas pelo uso de dispositivos tradutores de pressão pré calibrados (DTX™ Plus, Becton Dickinson Critical Care Systems Pte Ltd, Singapura) que foi trocado antes de todos os procedimentos.

A determinação dos níveis plasmáticos de lactato foi levada a efeito em espectrofotômetro Beckman DU 640, em sistema contendo lactato desidrogenase e NADH+H⁺, segundo BERGMAYER & BERN(1974).

As amostras de sangue arterial para as avaliações hemogasométricas foram colhidas anaerobicamente em seringas heparinizadas para imediata análise (gasômetro AGS12 DRAKE, Drake Eletronic Com Ltda, São Paulo, SP) realizada nos seguintes momentos do experimento:

- M1. Início da cirurgia (0 minutos);
- M2. Abertura do tórax;
- M3. 5 min após o início da CEC;
- M4. 10 min. de CEC;
- M5. 15 min. de CEC;

- M6. Término da CEC;
- M7. Fechamento do tórax;
- M8. Término da cirurgia.

Após a mensuração, o sangue foi centrifugado e o plasma armazenado a -20°C para posterior análise do lactato.

4.6. Mensuração do lactato plasmático

O *kit* utilizado para a determinação do lactato foi o Lactato (LOD-PAP) – método enzimático colorimétrico, do laboratório Katal Biotecnológica.

Neste método, o lactato da amostra sofre a ação da lactato oxidase, na presença de oxigênio, produzindo alantoína e peróxido de hidrogênio; este em presença de um reagente fenólico e de 4-aminoantipirina, sofre ação da peroxidase produzindo um composto corado (quinonimina) com um máximo de absorção em um comprimento de onda de 540nm.

Reagentes:

1. Tampão, pH 7,2, N-Etil-N-(2 hidróxi-3-sulfopropil) m-toluidina (TOOS) 2,0 mmol/l.
2. Enzimas(lactato oxidase \geq 6000 U/l, peroxidase \geq 20000 U/l), 4-aminoantipirina 1 mmol/l e azida sódica 0,1g/dl.
3. Padrão, lactato de lítio 4,44 mmol/l (40mg/dl) e azida sódica 0,1g/dl.

Procedimento:

- 1) O reagente de cor foi preparado adicionando-se 2,5 ml da solução de enzimas (2) a um dos frascos de tampão (1), homogeneizando-se a mistura.
- 2) Três tubos de ensaio rotulados como branco, amostra e padrão, foram preparados conforme consta na tabela 1. As misturas foram homogeneizadas e mantidas em banho-maria a 37°C

Tabela 1. Metodologia do processo específico de determinação do lactato.

	Branco	Amostra	Padrão
Amostra	-	0,01 ml	-
Padrão	-	-	0,01 ml
Reagente de cor	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Após ajustar o espectrofotômetro com o branco, foram determinadas as absorvâncias dos tubos teste e padrão.

Para a determinação da concentração de lactato nas amostras estudadas calculou-se a relação entre a absorvância do teste e do padrão, multiplicada por 4,44.

4.7. Análise estatística.

O teste utilizado para a análise dos resultados foi o de mensuração repetida *Anova*. Os valores de P foram então ajustados empregando-se os testes de *post doc* de *Fisher* ou *Tuckey-Kramer*. O “teste T” foi usado para comparar o tempo de extubação e o tempo de espera entre os grupos. A significância foi definida em $P \leq 0,05$.

5. Resultados.

Dois animais, ambos do grupo teste, que utilizavam o cloridrato de dexmedetomidina, foram a óbito após o procedimento cirúrgico em decorrência da hipoxemia ocasionado por edema pulmonar. Todos os ovinos desse grupo necessitaram de tratamento com furosemida e succinato de hidrocortisona após o término da mensuração. No entanto, nenhum carneiro do grupo controle apresentou qualquer sinal de edema pulmonar ou edema durante o processo.

5.1. Análise estatística.

A frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, a pressão arterial média e a pressão arterial diastólica no grupo teste, quando comparados com o grupo controle, foram maiores aos 20 minutos após o início da infusão contínua, mas somente os dados da pressão arterial média apresentaram significância estatística. O grupo teste, depois deste momento, os valores da pressão arterial sempre foram menores do que os valores basais, principalmente 1 minuto após o início da CEC (M3), quando ocorreu diferença significativa entre os grupos, incluindo a frequência cardíaca (Fig. 9). No entanto, ocorreram valores baixos na pressão arterial no grupo controle, nos momentos M5 e M6, quando foi observada diferença estatística ($P < 0,05$) dos momentos imediatamente após o início da CEC, enquanto que o grupo teste não apresentou variação, sendo que a pressão arterial apresentou-se abaixo da média, mas não mostrou diferença dos valores imediatamente após o início da CEC e do grupo controle.

Não houve diferença entre os grupos na necessidade de todas as doses de cloridrato de etilefrina para o controle da pressão sangüínea. Não foi observada nos 2 grupos a mesma variação na frequência cardíaca, nos valores basais.

No grupo teste houve uma diminuição no pH arterial imediatamente após 20 minutos do início da infusão contínua, comparado com os valores basais em todos os momentos e quando comparados ao grupo controle. A acidose foi acompanhada com o aumento da PCO₂ e diminuição da PO₂, principalmente da metade ao final da CEC, mas com uma grande diferença quando comparada ao grupo controle em

todos os momentos (Fig.10). Ao invés de se observar somente diferença estatística em PO₂ entre os grupos nos momentos M5, M6 e M8, ocorreu uma grande disparidade, que variou em $P \leq 0,06$ durante M4 e M7.

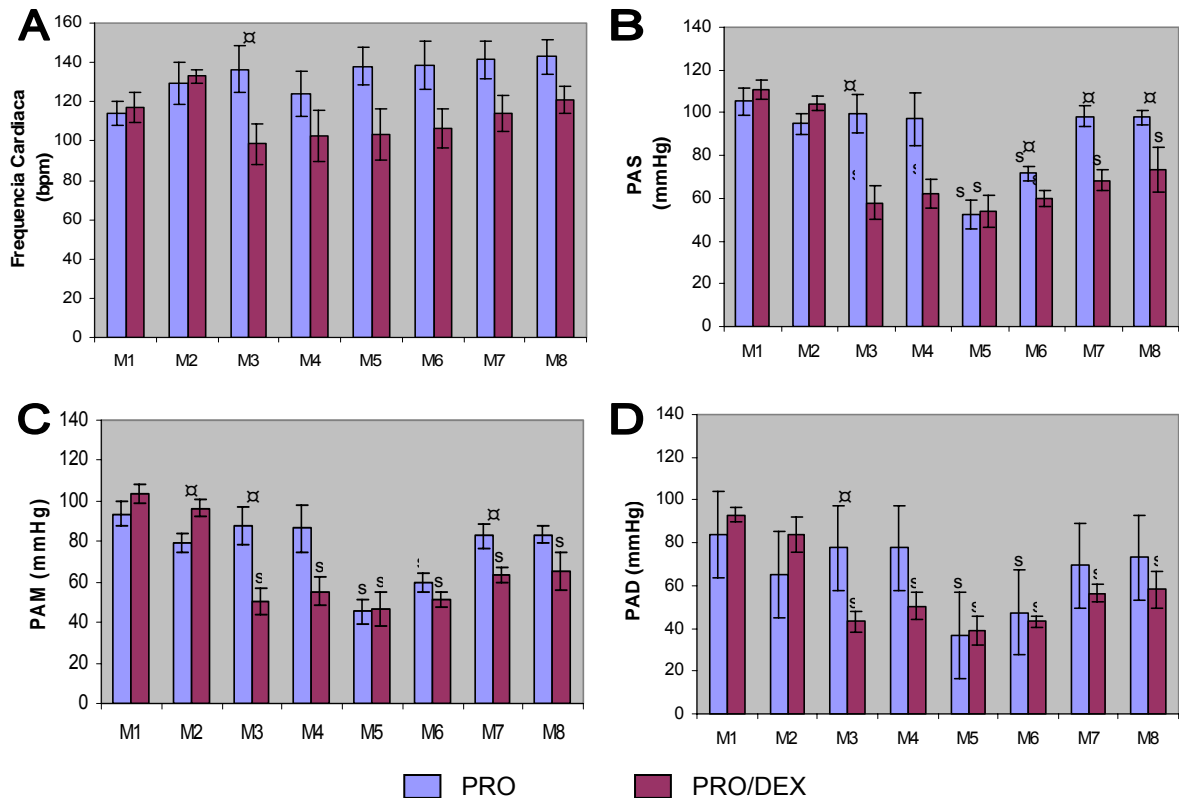


Fig. 9 – Média dos batimentos cardíacos (A), média da pressão arterial sistólica sangüínea (B), pressão arterial média sangüínea (C) e média da pressão arterial diastólica sangüínea (D) em animais submetidos à CEC anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO) ou infusão contínua de propofol e dexmedetomidina (PRO/DEX) no tempo 0 (M1) e 20 minutos depois do início da infusão do anestésico(M2), 1 (M3), 5 (M4), 10 (M5) e 15 (M6) minutos após a CEC ter início, até o final de CEC (M7) e 20 minutos após o final de CEC (M8). α Dentro deste momento, os valores diferem significativamente ($P < 0,05$) entre grupos. s Dentro deste grupo, os valores diferem significativamente ($P < 0,05$) desde M1.

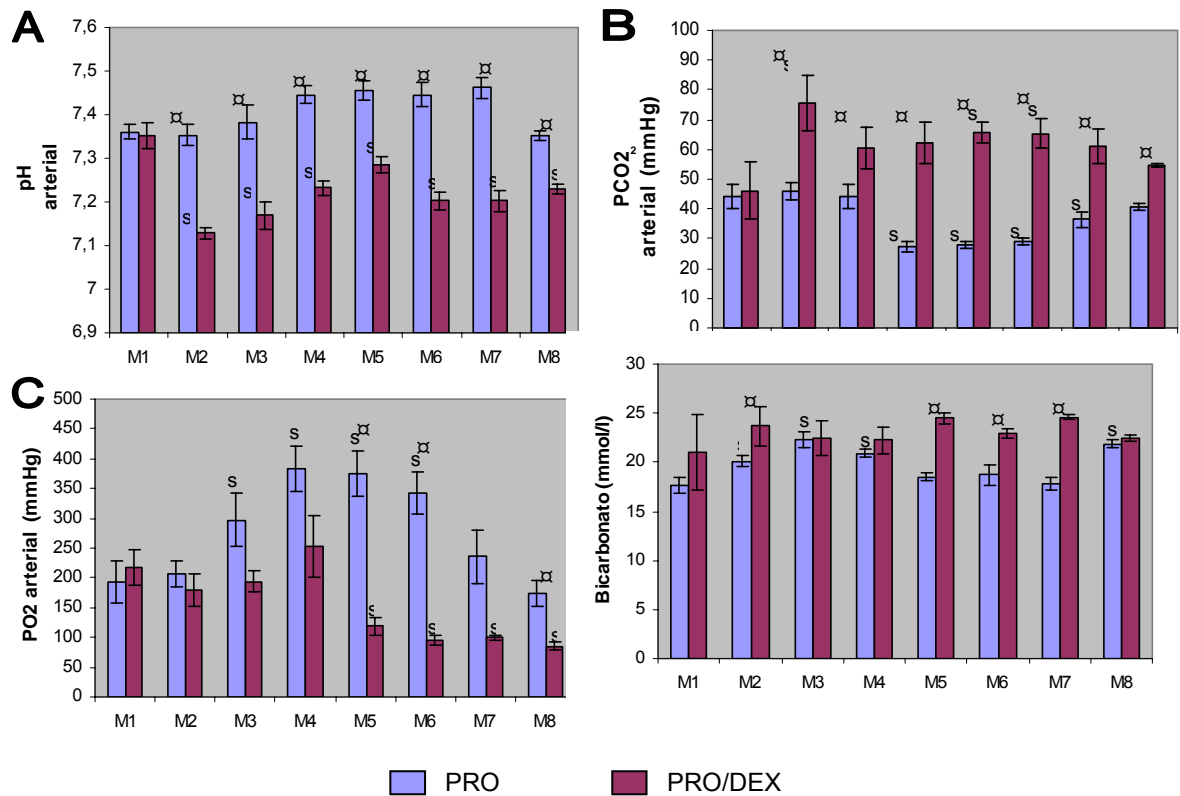


Fig.10 – Média do pH arterial (A), PCO₂ (B), PO₂ (C) e concentração do íon bicarbonato (D) nos animais submetidos à CEC anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO) ou com infusão contínua de propofol e dexmedetomidina (PRO/DEX) no tempo 0 (M1) e 20 minutos após o início da infusão anestésica (M2), 1 (M3), 5 (M4), 10 (M5) e 15 (M6) minutos após início da CEC, final da CEC (M7) e 20 minutos após saída da CEC (M8). α Dentro do momento, os valores diferem significativamente ($P < 0,05$) entre os grupos. s Dentro do grupo, os valores diferem significativamente ($P < 0,05$) de M1.

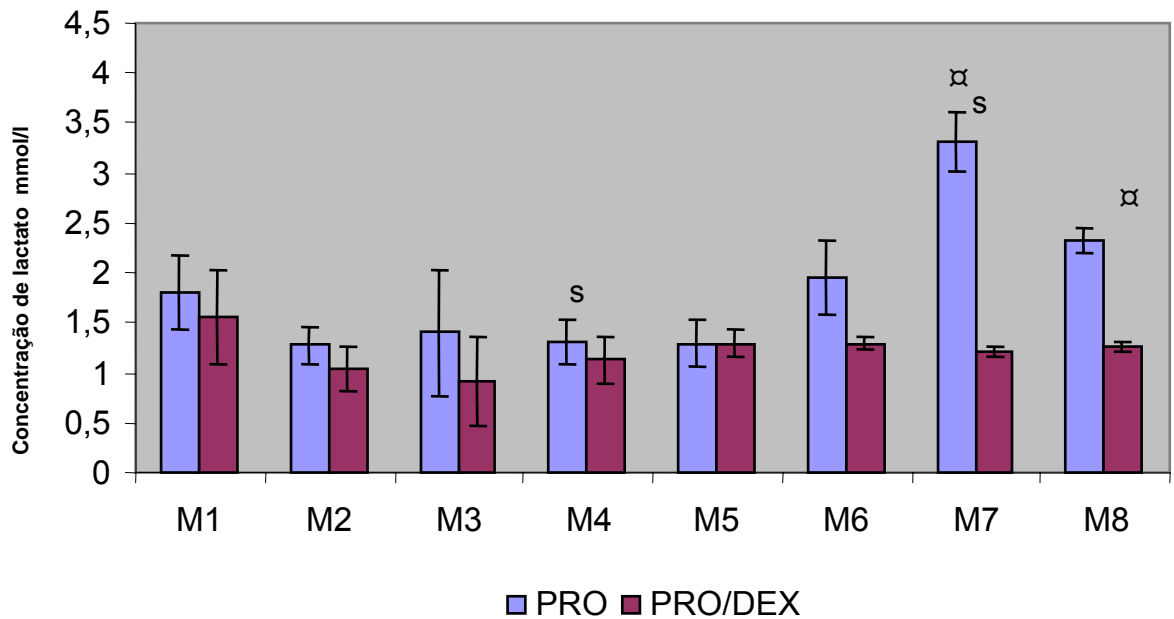


Fig.11 – Média da concentração de lactato em animais submetidos à CEC anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO) ou infusão contínua de propofol e dexmedetomidina (PRO/DEX) no tempo 0 (M1) e 20 minutos após o início da infusão anestésica (M2); 1 (M3); 5 (M4); 10 (M5) e 15 (M6) minutos após o início da CEC, no final da CEC (M7) e 20 minutos após saída da CEC (M8). ^α Dentro do momento, os valores diferem significativamente ($P<0,05$) entre os grupos. ^s Dentro do grupo, os valores diferem significativamente ($P<0,05$) de M1.

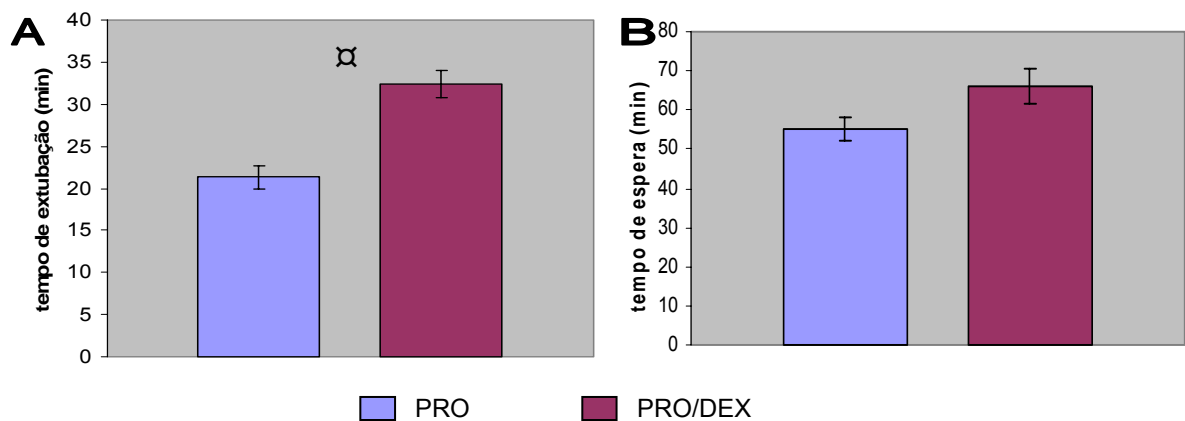


Fig.12 – Média do tempo de retirada de tubo endotraqueal (A) e do tempo de espera (B) em animais submetidos à CEC anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO) ou infusão contínua de propofol e dexmedetomidina (PRO/DEX). ^α Dentro dos respectivos momentos experimentais, os valores diferem significativamente ($P<0,05$) entre os grupos.

5.2. Concentrações plasmáticas de lactato

As tabelas 2 e 3 mostram respectivamente os valores dos resultados analíticos obtidos pela determinação da concentração plasmática de lactato do grupo controle e do grupo teste de animais em estudo,

Os valores mostrados correspondem à colheita de sangue nas diferentes etapas experimentais: M1) tempo zero (início da cirurgia); M2) abertura do tórax; M3) início da CEC; M4) 5 minutos após o início da CEC; M5) 10 minutos de CEC; M6) 15 minutos de CEC; M7) término da CEC; M8) fechamento do tórax e término da cirurgia.

Tabela 2. Valores analíticos da determinação do lactato plasmático nos animais do grupo controle.

etapa experimental	Animais									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)
M1	3,3	1,14	1,14	0,74	1,75	2,00	2,60	0,91	4	0,53
M2	2,34	0,99	1,1	0,75	1,40	1,29	1,00	0,58	2,31	0,77
M3	1,81	0,74	1,45	1,30	1,50	2,27	1,03	0,62	2,48	0,71
M4	1,7	0,97	0,9	0,68	1,02	1,50	1,00	1,01	3,15	0,56
M5	1,23	0,96	1,89	0,65	1,15	1,84		0	2,89	0,29
M6	1,16		3,99		0,91	1,53		1,77	3,72	
M7			3,23			2,42		3,96	5,3	
M8			1,96			2,14				

Tabela 3. Valores analíticos da determinação do lactato plasmático nos animais do grupo teste.

Experimental	Animais					
	11	12	13	14	15	16
	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Lactato (mmol/l)
M1	1,54	3,54	0,79	0,22	1,90	1,33
M2	0,98	1,59	0,78	0,12	1,52	1,21
M3	0,63	0,66		0,29	1,20	1,46
M4	0,69	0,45			2,03	1,12
M5		0,66			1,52	1,52
M6		1,10			1,42	1,49
M7		1,22			1,03	
M8		1,09				

Como pode ser observado na figura 13 houve diferença entre um grupo e outro, principalmente no final da CEC onde houve um aumento nos níveis de lactato no grupo controle, o que não ocorreu no grupo teste. Após 20 minutos do fim da CEC, não houve diferença estatística, comparando-se com a linha de base, mas existiu diferença entre os grupos (Fig.11). O tempo de retirado de sonda endotraqueal, mas não o tempo de espera, foi diferente entre os grupos. Talvez, no último caso, a diferença poderia ser observada com $P \leq 0,07$ (Fig.12).

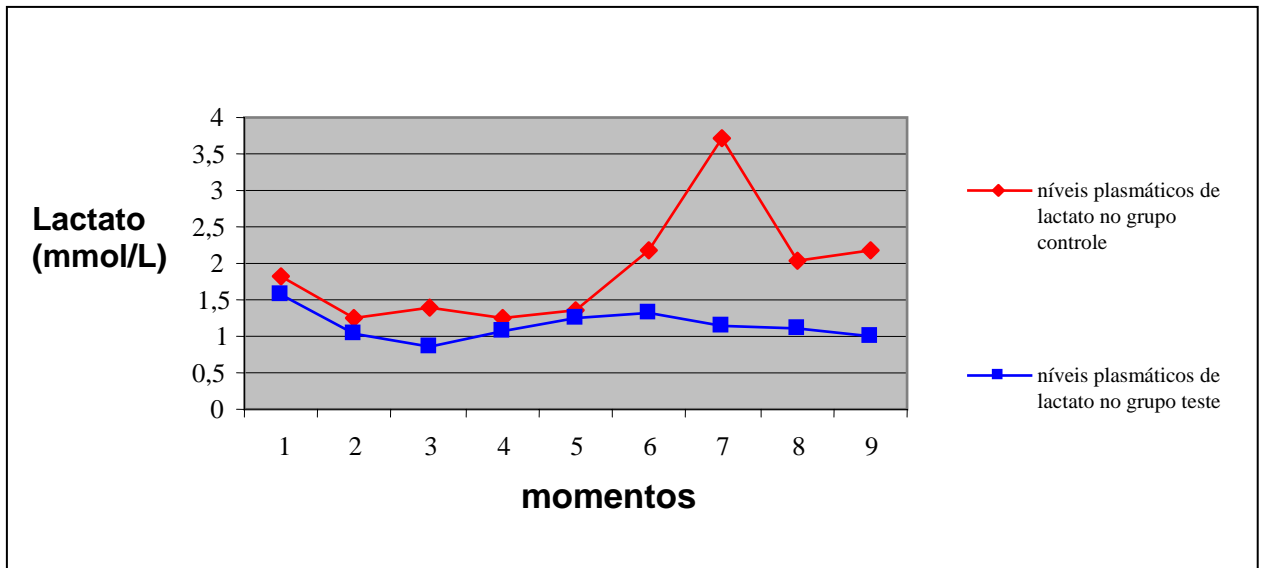


Figura 13. Variação dos níveis plasmáticos do lactato nas amostras controle e com cloridrato de dexmedetomidina.

5.3. Níveis de hemólise e de lipemia sangüíneas.

Do material analisado, as figuras 14 e 15 mostram o número de amostras hemolisadas ou lipêmicas sem o uso de cloridrato de dexmedetomidina e de amostras hemolisadas ou lipêmicas com o uso de cloridrato de dexmedetomidina.

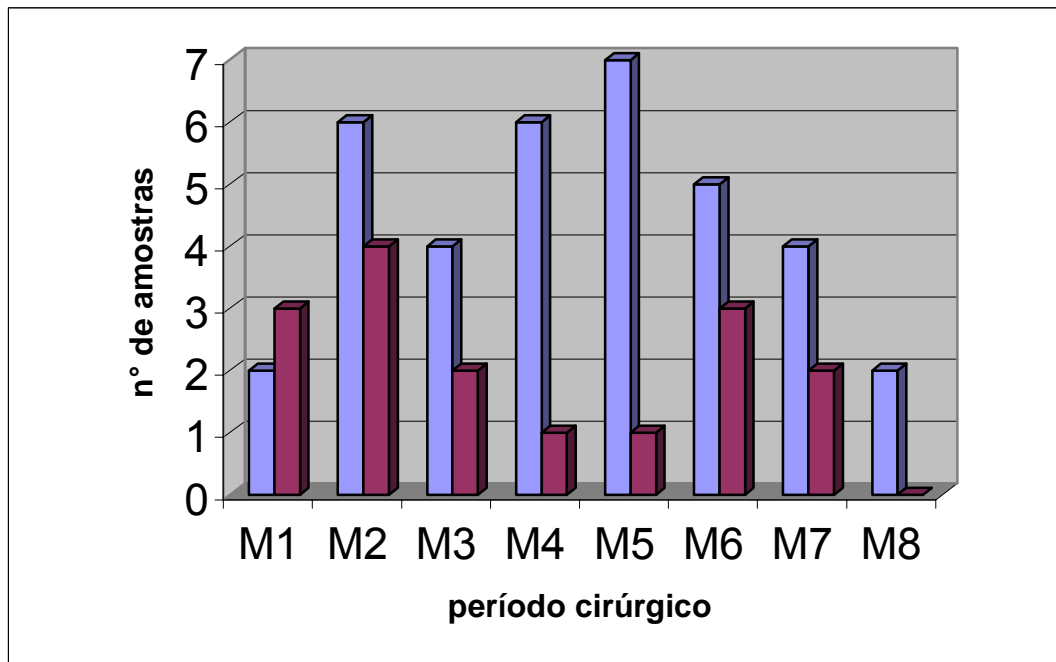


Figura 14 – Quantidade de amostras hemolisadas ou lipêmicas sem o uso da dexmedetomidina.

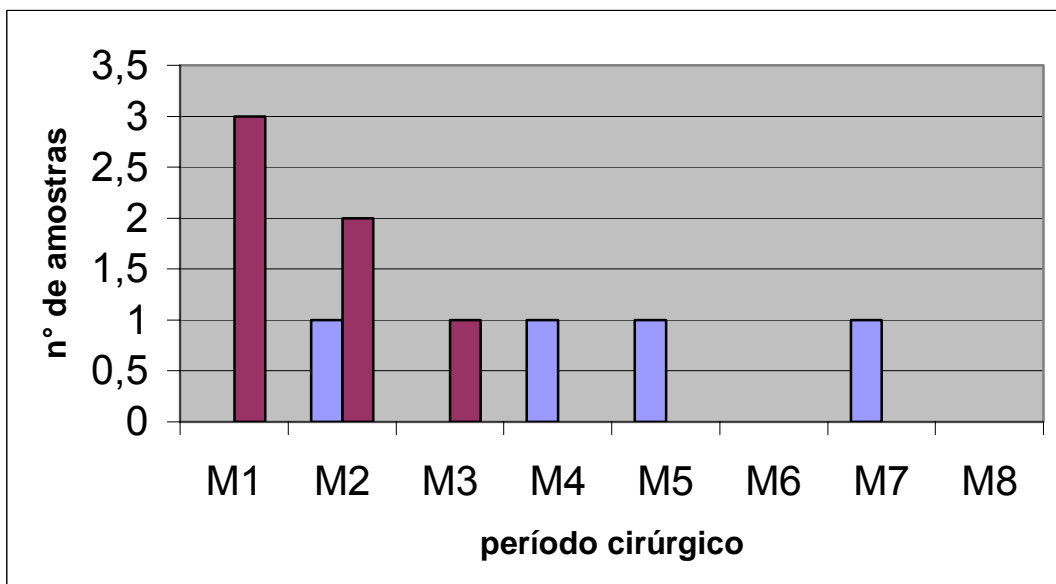


Figura 15 – Amostras hemolisadas ou lipêmicas com o uso de dexmedetomidina.

5.4. Valores da concentração de bicarbonato sanguíneo

Uma análise sobre o possível efeito da administração do cloridrato de dexmedetomidina sobre o equilíbrio ácido-base foi levado a efeito pela determinação da concentração de bicarbonato nas amostras de sangue obtidas do grupo controle e do grupo teste dos animais em estudo. As figuras 16 e 17 mostram os resultados obtidos no grupo de animais controle e no grupo teste, respectivamente.

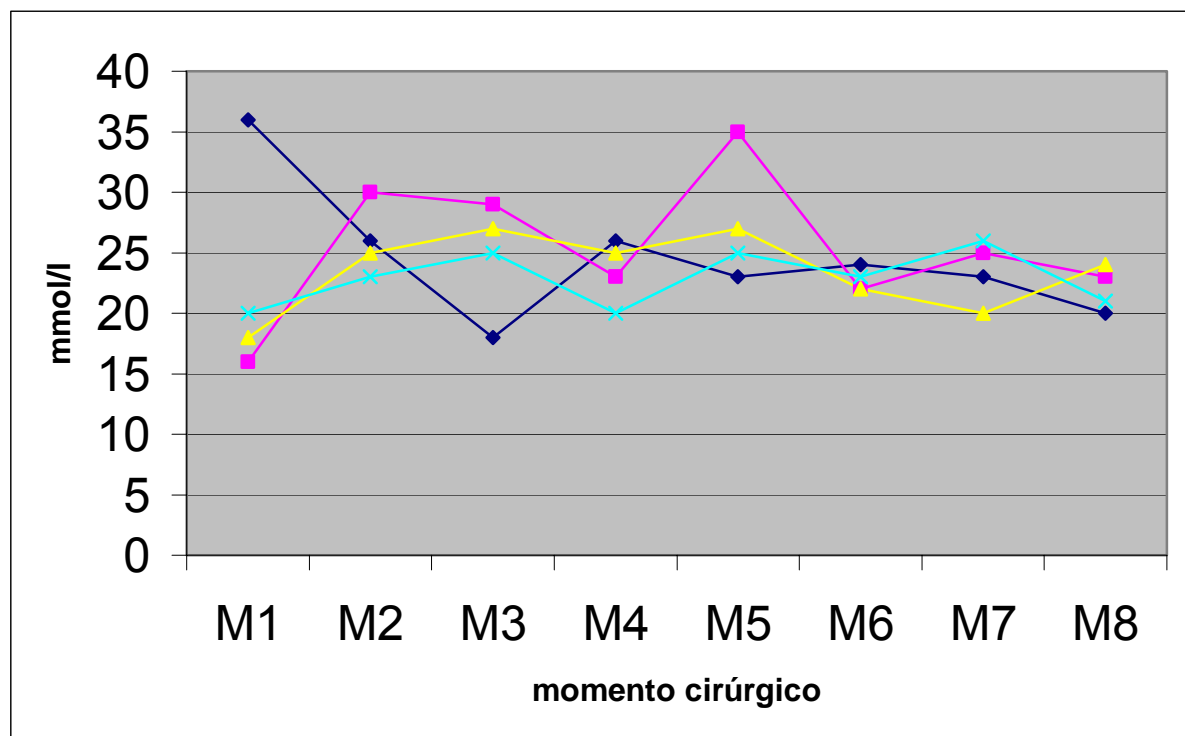


Figura 16. – Variação da concentração do bicarbonato sanguíneo sem o uso do cloridrato de dexmedetomidina (grupo controle).

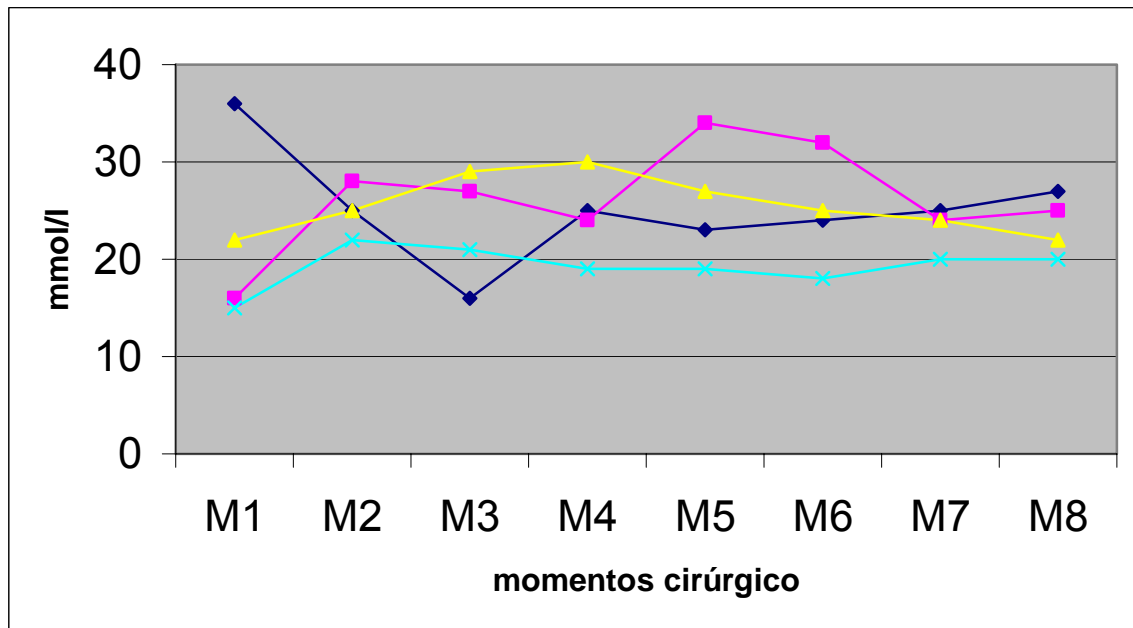


Figura 17. – Variação da concentração do bicarbonato sanguíneo com o uso do cloridrato de dexmedetomidina (grupo teste).

A concentração do íon bicarbonato não mostrou variação da concentração basal no grupo teste. Algumas diferenças puderam ser observadas no grupo controle, no entanto dentro das referências para a espécie (Fig.17).

6. Discussão

O objetivo geral deste estudo, foi o de verificar se a vasodilatação e a redução do tono simpático através do cloridrato de dexmedetomidina seria eficiente para manter a concentração de lactato e o equilíbrio ácido-básico e também se a infusão contínua de dexmedetomidina promovia hipoxemia e edema pulmonar como as eventuais doses de dexmedetomidina e outros alfa2-agonistas.

Como se sabe, a anestesia geral reduz o tono simpático e pode modificar a resposta vascular à administração do cloridrato de dexmedetomidina. No entanto, este ato anestésico poderia ser evidente na mesma extensão através do estudo em ambos os grupos, e portanto não teria diminuído a confiança dos resultados (KASTNER *et al.*, 2005). Porém, durante a cirurgia cardíaca, a dexmedetomidina deveria ter sido utilizada associada com outra droga como propofol ou um anestésico inalatório para promover adequada inconsciência.

Ao contrário da frequência cardíaca apresentar valores baixos no grupo teste desde o início da CEC, não foi observado nada significativo no grupo controle, exceto um minuto após o início da CEC. A frequência cardíaca sempre apresentou valores adequados. Outros estudos demonstraram uma importante redução após administração intramuscular ou intravenosa de doses únicas de dexmedetomidina e outro alfa2 agonista na espécie ovina (CELLY *et al.*, 1997 a; BRYANT *et al.*, 1996; BRYANT *et al.*, 1998). Comumente na anestesia, o tônus simpático é baixo e sofre mais redução, sendo uma das principais causas da redução da frequência cardíaca após o uso de dexmedetomidina, podendo ser menos pronunciada em animais com consciência, (FLACKE *et al.*, 1993) embora uma redução pequena da frequência cardíaca ter sido observado durante anestesia com sevoflurano em ovelhas (KASTNER *et al.*, 2005), sugerindo que a infusão contínua, sem doses iniciais, parece diminuir a resposta à bradicardia. Esta instabilidade foi vista em infusão contínua de dexmedetomidina em humanos, incluindo cirurgias cardíacas (JAIONEN *et al.*, 1997).

A redução da pressão arterial ocorreu com o grupo teste desde o início da CEC e foi acompanhado pelo grupo controle somente após os 10 minutos, quando observou a diminuição dos valores da pressão sistólica, media e diastólica. Neste

momento (M5), os grupos mostraram pressões similares, com uso similar de drogas vasopressoras. Resultados similares foram observados em estudos com infusão contínua de dexmedetomidina durante cirurgias cardíacas em humanos com fentanil, mas com hipotensão provocada pela dexmedetomidina antes da CEC (JAIONEN *et al.*, 1997). Isto foi verificado em nosso trabalho também, mas a escolha dos momentos para a mensuração não foram os mesmos dos outros trabalhos. Portanto, mesmo que a pressão arterial durante a CEC sofra redução sem o uso da dexmedetomidina, a inclusão desta droga não se mostra com uma ação indutora de uma maior hipotensão.

O aumento da pressão arterial média ocorreu no grupo teste em comparação ao grupo controle no M2. Uma hipertensão transitória inicial de duração variável foi causada pela vasoconstrição através de estimulação dos receptores agonistas periféricos alfa2b (LINK *et al.*, 1996). Isto pode ser observado 20 minutos após o início da infusão contínua de dexmedetomidina. Após a indução inicial dos agonistas alfa2 ocorreu uma prolongada hipotensão pela redução simpática do fluxo de saída (MAZE & TRANQUILLI, 1991). Em outro estudo sobre infusão contínua de dexmedetomidina em cirurgias cardíacas em seres humanos foi relatada uma hipotensão sem alterações hemodinâmicas, tendo sido sugerido que ocorreu devido à vasodilatação (ISHIKAWA *et al.*, 2006).

No presente estudo, foi observado hipoxemia no grupo que utilizou dexmedetomidina seguida da administração anestésica. Existe uma imediata evidência da redução do pH e aumento da PCO₂ com estabilidade da concentração do íon lactato. Houve redução de PO₂ somente após o início da CEC, mas com importante diferença do grupo controle no mesmo instante. O aumento do valor da PO₂ e a diminuição dos valores de PCO₂ no grupo controle ocorreu devido ao oxigenador do circuito de CEC, pois este recebe 100% oxigênio, sem um blender com CO₂. Este fator nos faz relacionar aos dados obtidos na hemogasometria.

Vários graus de hipoxemia arterial têm sido descritos em associação com todos os alfa2 agonistas em ovinos conscientes ou anestesiados, mas parece ser menos marcante em animais jovens (KO & MCGRATH, 1995). O rápido início de oxigenação defeituosa sugere redistribuição de fluxo sanguíneo pulmonar. Os alfa2 agonistas em ovinos anestesiados ou conscientes levam a mudanças significativas

no mecanismo respiratório dentro de 2 a 3 minutos após a administração da droga (CELLY *et al.*, 1997 a; CELLY *et al.*, 1997b; KASTNER *et al.*, 2001; KÄSTNER *et al.*, 2005) e se instalado por mais de 10 minutos, não é possível a reversão através de administração de antagonistas (KO & MAGRATH, 1995; TALKE *et al.*, 2000) sugerindo que o responsável pela permanência de hipoxemia arterial são as irreversíveis mudanças morfológicas tais como edema intersticial e alveolar e ruptura de capilares (BACON *et al.*, 1998; CELLY *et al.*, 1999 a). A congestão vascular aguda após a administração de alfa2 agonistas acompanhada de edema alveolar e intersticial podem explicar a imediata redução da expansão pulmonar seguida da defeituosa difusão de oxigênio.

Broncoespasmos podem ocorrer atribuídos à ativação direta dos adrenoreceptores alfa2 pós-sinápticos ou à ativação indireta colinérgica e podem ser prevenidos pelo pré tratamento com atropina, no entanto sem a prevenção completa de hipoxemia arterial. Este fato sugere que os broncoespasmos são etapas iniciais da reação patofisiológica aos alfa2 agonistas (PAPAZOGLU *et al.*, 1994; KASTNER, 2006).

Possíveis causas de hipoxemia arterial e edema pulmonar incluem broncoespasmos, microembolismo pulmonar após agregação plaquetária associada com adrenoreceptores alfa2 e estimulação de macrófagos pulmonares intravasculares, todos levando à injúria pulmonar aguda com subsequente mudança no mecanismo respiratório (KASTNER *et al.*, 2005). Exames histológicos de tecidos pulmonares afetados revelaram severa congestão vascular pulmonar sem inflamação, que fortemente sugere espasmo vascular como um fator contribuinte (BACON *et al.*, 1998; CELLY *et al.*, 1999 a). Os dois óbitos que ocorreram neste estudo no grupo teste foram devido a uma severa congestão vascular pulmonar, contra-indicando a infusão contínua de dexmedetomidina na espécie ovina..

A CEC pode induzir uma distribuição desproporcional de oxigênio em alguns tecidos, promovendo desta forma, metabolismo anaeróbico com isquemia intestinal e esplênica, aumentando a concentração do lactato (BARAKA, 1993; LAWDOW, 1993). A acidose respiratória ocorreu no grupo teste, sugerindo um futuro desenvolvimento de metabolização anaeróbica, o que iria promover o aumento do lactato plasmático. No entanto, este estudo mostrou valores equivalentes durante o

tempo cirúrgico, diferente do grupo controle, onde ocorreu um aumento do lactato no final da CEC. A vasodilatação parece contribuir com a melhor perfusão sistêmica na CEC (TARADASH & JACOBSON, 1975; PICCIONI & AULER, 1999). Estudos em cães indicaram que a dexmedetomidina preserva a perfusão do endocárdio e diminui o requerimento de oxigênio tecidual com vantagem quando existe a possibilidade de tecidos em hipóxia, minimizando a isquemia no miocárdio (GREGORETTI *et al.*, 1992; LAWRENCE *et al.*, 1996; WILLIGERS *et al.*, 2003). Embora em ovinos a infusão contínua de dexmedetomidina venha sendo associada a má oxigenação, em outras espécies esse procedimento proporciona uma melhor perfusão e previne a acidose láctica.

Associado a todos estes fatores, a infusão do cloridrato de dexmedetomidina aumentou significativamente o tempo de retirada de tubo endotraqueal e a necessidade de drogas para estabilizar o animal no pós-operatório. Entretanto, na análise estatística não houve nenhuma diferença no tempo de espera, devido ao pequeno número no quadro final (n=4) no grupo teste, devido aos dois óbitos.

O presente estudo conclui que a infusão contínua do cloridrato de dexmedetomidina associado à anestesia com propofol durante a CEC em ovinos causa importantes e grandes alterações na oxigenação pulmonar, promovendo conseqüentemente avançada hipoxemia e edema pulmonar, devendo ser evitada. No entanto, o uso de α_2 agonistas em outras espécies, nas quais estes problemas não são relatados, pode ser útil para melhorar a perfusão e minimizar o requerimento tecidual por oxigênio durante a CEC.

7. REFERÊNCIAS

AANTAA, R.; Assessment of one sedative effects of dexmedetomidine. An α 2-adrenoceptor agonist with analysis of saccadic eye movements. Pharmacology Toxicology.: 68: 394-8. 1991.

AANTAA, R.; KALIO, A.; VIRTANEN, R.; Dexmedetomidine, a novel α 2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. Drugs of the future. 18(1):49-59. 1993.

BACILA, M. Bioquímica Veterinária. Robe Editorial. São Paulo – SP. 2003.

BACON P.J., JONES J.G., TAYLOR P.. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. Research Veterinary Science 65, 71–75. 1998.

BARAKA, A.; The effect of perfusion flow on oxidative metabolism during cardiopulmonary bypass. Anaesthesia Analg.; 76:1191 – 1194. 1993.

BERGER, M.; HAGG, A.S.; GODMAN, M.N. et al. Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Biochemistry Journal.; 158:191-202. 1976.

BERGMEYER, H.V. & BERN, T.E. ; Lactato desidrogenase U.V. assay with pyruvate kinase and LDH. In “Bergmeyer H.V., Ed. Methods of enzymatic analysis. 2nd ed. New York, Verlag-Chemie, 1974.

BYLUND, D.B. Heterogeneity of alpha2 adrenergic receptors. Pharmacol. Biochemistry behavior.; 22: 835-843. 1985.

BRYANT C.E., CLARKE K.W., THOMPSON J.. Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and ponies. Research Veterinary Science 60, 267–271. 1996.

BRYANT C.E., THOMPSON J., CLARKE K.W.. Characterization of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. Research Veterinary Science, 65, 149–154. 1998.

CARMONA, M. J. C. & AULER, Jr, J. C.; Recuperação anestésica em cirurgia cardíaca. In: BRAZ, J. R. C.; AULER Jr, J. O. C.; AMARAL, J. L. G.; CORIAT, P.; O sistema cardiovascular e a anaesthesia. São Paulo: Artes Médicas. pág 299 – 308, 1997.

CELLY C.S., MCDONELL W.N., YOUNG S.S. The comparative hypoxaemic effect of four alpha 2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. Journal Veterinary Pharmacology Therapy 20, 464–471. 1997a.

CELLY C.S., MCDONELL W.N., BLACK W.D. et al. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral alpha2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. Journal Veterinary Pharmacology Therapy. 20, 472-478. 1997 b.

CELLY C.S., ATWAL O.S., MCDONELL W.N. Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of Alfa₂-adrenergic receptor agonists. American Journal Veterinary Resumé 60, 154–161. 1999a.

CELLY C.S., MCDONELL W.N., BLACK W.D.. Cardiopulmonary effects of the alpha2 adrenoceptor agonists medetomidine and ST-91 in anaesthetized sheep. Journal Pharmacology Experimental Ther, 289. 712 -720. 1999b.

CORIAT, P.; BRAZ, J. R. C.; Saturação de oxigênio do sangue venoso misto. Importância na anestesia e terapia intensiva. In: BRAZ, J. R. C.; AULER Jr, J. O. C.;

AMARAL, J. L. G.; CORIAT, P.. O sistema cardiovascular e a anaesthesia. São Paulo: Artes Médicas. pág. 100 – 113. 1997.

DEWALL, R. A.; Origin of the helical reservoir double oxygenator heart-lung machine. Perfusion, vol 18. pág. 38 – 79. 2003.

DUKE, P.; MAZE, M.; MORRISON, P.; Dexmedetomidine: a general overview. International Congress and Symposium Series – Redefining Sedation.:221:11-22. 1998

DYCK, J.B. & SHAFER, S.L.; Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anaesthesia Pharmacology Review.: 1:238-245. 1993.

DUVAL NETO, G. F. & AMARAL, J. L. G.; Circulação Extracorpórea. In: BRAZ, J. R. C.; AULER Jr, J. O. C.; AMARAL, J. L. G.; CORIAT, P.; O sistema cardiovascular e a anaesthesia. São Paulo: Artes Médicas. pág 147 – 170. 1997.

FEREZ, D. & AMARAL, J. L. G.; Proteção cerebral em cirurgia cardiovascular. In: BRAZ, J. R. C.; AULER Jr, J. O. C.; AMARAL, J. L. G.; CORIAT, P.; O sistema cardiovascular e a anaesthesia. São Paulo: Artes Médicas. pág 275 – 280. 1997.

FLACK, J.M.; BLOOR, B.C.; FLACK W.E. Reduced narcotics requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. Anaesthesiology.; 67:11-19. 1987.

FLACKE W.E., FLACKE J.W., BLOOR B.C.. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anaesthetized dog. Journal Cardiothoracic Vascular Anesthesia 7, 41–49. 1993.

GRILLE, P. BIESTRO, A., FARIN, A.G., MIRABALLES, R.; Effects of dexmedetomidine on intracranial hemodynamics in severe head injured patients. Neurocirurgia, Outubro. pág 411-418. 2005.

GROVER, W.D.; AVERBACH, V.H.; PATEL, M.S.; Biochemical studies and therapy in sub acute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's Syndrome). Journal. Pediatric; 81:39-44. 1972.

GREGORETTI S., HENDERSON T., PARKS D.A.. Haemodynamic changes and oxygen uptake during crossclamping of the thoracic aorta in dexmedetomidine pretreated dogs. Canadian Journal Anaesthesia. 39, 731-741. 1992.

HAYASHI, Y.; MAZE, M.; α 2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. Brazilian Journal Anaesthesia. 71:108-18. 1993.

HIMPE, D.; NEELS, H.; HERT, S. D.; CAUWELAERT, P. V.; Adding lactate to the prime solution during hypothermic cardiopulmonary bypass: a quantitative acid-base analysis. British journal of Anaesthesia, vol 90, 89-110. 2003.

ISHIKAWA S., KUGAWA S., NEYA K.I. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in patients after cardiac surgery. Minerva Chir 61, 215-219. 2006.

JAIONEN J, HYNYNEN M, KUITUNEN A. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anaesthesiology 86, 331-345. 1997.

JONES, M.P.E. & MAZE M.; Can we characterize the central nervous system action of alfa2-adrenergic agonist? British Journal Anaesthesia. 86:1-3. 2001.

KÄSTNER S.B.R. A₂-agonists in sheep: a review. Veterinary Anaesthesia Analgesia 33, 79-96. 2006.

KÄSTNER S.B.R., KELLER K., RECHENBERG B.V. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for total hip replacement in domestic sheep. Journal Veterinary Medicine. A 48, 231–241.2001.

KÄSTNER S.B.R., KULL S., KUTTER A.P.N. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anaesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. American Journal Veterinary Resume. 9, 1496-1502. 2005.

KÄSTNER S.B.R., KUTTER A.P.N., VON RECHENBERG B. Comparison of two pre-anaesthetic medetomidine doses in isoflurane anaesthetized sheep. Veterinary Anaesthesia Analg 33, 8-16. 2006a

KÄSTNER S.B.R., PAKARINEN S.M., RAMELA M.P. Comparative pharmacokinetics of medetomidine enantiomers in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia. Journal Veterinary Pharmacology Therapy. 29, 63-66. 2006b

KO J.C.H., MCGRATH C.J.. Effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced central nervous system depression and cardiorespiratory changes in lambs. American Journal Veterinary Research 56, 629-632. 1995.

KRESBERGER, R.A.; OWEN, W.C.; SIEGAL, A.M.; Ethanol-induced hyperlacticacidemia: inhibition of lactate utilization. Journal Clinic invest.; 50:166-174. 1971.

KRUSE, J.Á.; HAUPT, M.T.; PURI, V.K.; Lactate levels as predictors for the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. Chest. 98:959-962. 1990.

KURUSZ, M.. Early techniques of extracorporeal circulation. Perfusion, vol 18, pág. 10 – 12. 2003.

LANDS, A.M.; MCAULLIF, J.P.; A study of adrenotropic receptors. American Journal Physiology,; 100 -103. 1948.

LANDOW, L.; Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. Critical Care Medicine, 21:S84-S91. 1993.

LAWRENCE C.L., PRINZEN F.W., DE LANGE S.. The effects of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. Anaesthesia Analgesia 82, 544-550. 1996.

LINK R., DESAI K., HEIN L.. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha-adrenergic subtypes b and c. Science 273, 803–805. 1996.

MAZE M., TRANQUILLI W. Alpha 2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. Anaesthesiology 74, 581-605. 1991.

MISBIN, R.I.; Performing-associated lactic acidosis pathogenesis and treatment. Annual Intern Medicine, 87:591-595. 1977.

MULHAUSEN, R.; EICHENHOLTZ, A.; BLUMENTALS, A.; Acid-base disturbances in patients with cirrhosis of the liver. Medicine, 46:185-189. 1976.

MUKHTAR A, OBAYAH E, HASSONA, A. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. Anaesthesia Analg. 103, 52-56. 2006.

MYBURGH, J. A.; UPTON, R. N.; GRANT, C.; The effect of infusions of adrenalin, noradrenalin and dopamine on cerebral auto regulation under isoflurane anesthesia in an ovine model. Anaesthesia and intensive care, vol 31, pág – 23- 32 . 2003.

PAPAZOGLU L., RAPTOPOULOS D., KOKOLIS. Increased airway pressure in response to xylazine is inhibited by both atipamezole and atropine in sheep. Journal Veterinary Medicine. A 41, 568-572. 1994.

PICCIONI, M.A.; AULER, J.O.C.; Efeitos dos fármacos Vasoativos na Acidose Láctica Conseqüente à Circulação Extracorpórea em Cirurgia Cardíaca. Revista Brasileira de Anestesiologia; 49: 3: 151 – 159. 1999.

REBOUÇAS, N. A. Desvios do equilíbrio ácido-base. In: DOUGLAS, C. R.. Tratado de fisiologia, Robel Editoreal, São Paulo, pág 527 – 542. 1999.

SCHEININ, H & VIRTANEN, R. Medetomidina , a novel alfa2 adrenoceptor agonist: a review of pharmacodynamic effects. Anaesthesiology. Pág. 600-605, 1989.

SCHULTE, H.D.; First steps in membrane oxygenation and prolonged extracorporeal perfusion in duesseldorf using the bramson membrane lung. Perfusion, vol 18, Pág. 185 – 189. 2003.

TALKE P, LI J, JAIN U. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. Anaesthesiology. 82, 620-633. 1995.

TALKE P.O., TRABER D.L., RICHARDSON C.A. The effect of alpha₂ agonist-induced sedation and its reversal with an alpha₂ antagonist on organ blood flow in sheep. Anaesthesia Analg 90, 1060–1066. 2000.

TARADASH M.R. & JACOBSON L.B.. Vasodilator therapy of idiopathic lactic acidosis. New England Journal Medicine 293, 468-471. 1975.

TONNER, P.H.; SCHOLZ, J.; KOCH, C. - The anesthetic effect of dexmedetomidine does not adhere to the Meyer-Overton Rule but is reversed by hydrostatic pressure. Anaesthesia Analg,84:618-622. 1997.

TOTARO R. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. Critical Care Med.; 25, 10; 1693-1699. 1997.

VENN, R.M. & GROUNDS, R.M.; Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions. British Journal of Anaesthesia. London. 87: 684. 2001.

VICKERY, R.G.; SHERIDAN, B.C.; SEGAL, I.S. Anesthetic and hemodynamic effects of stereoisomers of medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. Anaesthesia Analgesi;;67:611-615. 1988.

WILLIGERS H.M., PRINZEN F.W., ROEKAERTS P.M.. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. Anaesthesia Analg. 96, 657-664. 2003.