

Efeitos Cardiovasculares de Duas Doses de Dexmedetomidina. Estudo Experimental em Cães *

Cardiovascular Effects of Two Dexmedetomidine Doses. Experimental Study in Dogs

Nivaldo Ribeiro Villela¹; Paulo do Nascimento Júnior, TSA²; Lúcia Raquel de Carvalho³

RESUMO

Villela NB, Nascimento Jr P, Carvalho LR - Efeitos Cardiovasculares de Duas Doses de Dexmedetomidina. Estudo Experimental em Cães

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dexmedetomidina é um novo agonista α_2 -adrenérgico, havendo, atualmente, crescente interesse no seu uso em Anestesiologia, por reduzir o consumo de anestésicos e promover estabilidade hemodinâmica. O objetivo desta pesquisa foi estudar os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina no cão anestesiado, empregando-se duas doses distintas e semelhantes àquelas utilizadas em Anestesiologia.

MÉTODO: 36 cães adultos anestesiados com propofol, fentanil e isoflurano foram divididos em três grupos: G1, injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, em 1 hora; G2, injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, em 1 hora e G3, injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, em 1 hora. Estudaram-se os atributos cardiovasculares em quatro momentos: M₁, controle; M₂, após a injeção inicial de 20 ml da solução em estudo, em 10 minutos, coincidindo com o início da injeção da mesma solução, em 1 hora; M₃, 60 minutos após M₂ e M₄, 60 minutos após M₃.

RESULTADOS: A frequência cardíaca (FC) diminuiu no G2, no M₂, retornando aos valores basais no M₃, enquanto no G3 diminuiu no M₂, mantendo-se baixa durante todo o experimento. No G1 houve aumento progressivo da FC. Em nenhum grupo houve alteração da pressão arterial. A resistência vascular sistêmica (RVS) manteve-se estável no G2 e G3, enquanto no G1 apresentou redução em M₂, mantendo-se baixa ao longo do experimento. O índice cardíaco (IC) não apresentou alterações significativas no G2 e G3, mas aumentou progressivamente no G1.

CONCLUSÕES: Conclui-se que no cão, nas condições experimentais empregadas, a dexmedetomidina diminui a FC de forma dose-dependente, inibe a redução da RVS produzida pelo isoflurano e impede a ocorrência de resposta hiperdinâmica durante o experimento.

Unitermos: ANIMAL: cão; DROGAS, α_2 -agonistas: dexmedetomidina

SUMMARY

Villela NB, Nascimento Jr P, Carvalho LR - Cardiovascular Effects of Two Dexmedetomidine Doses. Experimental Study in Dogs

BACKGROUND AND OBJECTIVES: There has been a growing interest in the anesthetic use of dexmedetomidine, a new α_2 -adrenergic agonist, due to decreased anesthetics consumption and better cardiovascular stability that it promoter. This study aimed at investigating cardiovascular effects of two different dexmedetomidine doses in anesthetized dogs.

METHODS: The study involved 36 adult dogs anesthetized with propofol, fentanyl and isoflurane distributed in three groups which received: G1, 20 ml saline injection in 10 minutes, followed by 20 ml of the same solution infused in one hour; G2, 20 ml dexmedetomidine-containing saline ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) in 10 minutes, followed by 20 ml of the same solution infused in one hour; and G3, of dexmedetomidine-containing saline ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) in 10 minutes, followed by 20 ml of the same solution infused in one hour. Cardiovascular attributes were evaluated in four moments: M₁, control, M₂, after initial 20 ml injection of the studied solution, coincident with the beginning of the same solution injection in one hour; M₃, 60 minutes after M₂ and M₄, 60 minutes after M₃.

RESULTS: G2 heart rate (HR) was decreased at M₂, returning to baseline values at M₃, while in G3 it was decreased at M₂ but was kept so throughout the experiment. There has been progressive HR increase in G1. There were no significant changes in mean blood pressure in all group. Systemic vascular resistance (SVR) was maintained stable in G2 and G3, but was decreased in G1 at M₂. Cardiac index (CI) was not significantly changed in G2 and G3, but has progressively increased in G1.

CONCLUSIONS: In dogs under these experimental conditions, dexmedetomidine has induced a dose-dependent HR decrease, has inhibited isoflurane-induced SVR decrease and has prevented hyperdynamic responses throughout the experiment.

Key Words: ANIMAL: dog; DRUGS, α_2 -agonist: dexmedetomidine

* Recebido do (Received from) Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP), Botucatu, SP

1. Mestre em Anestesiologia pela FMB - UNESP. Pós-Graduando, Doutorado, do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

2. Professor Assistente Doutor do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

3. Professora Assistente Doutora do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP

Apresentado (Submitted) em 14 de janeiro de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 21 de março de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Nivaldo Ribeiro Villela

Av. Henrique Dodsworth, 133/1407 - Lagoa

22061-030 Rio de Janeiro, RJ

E-mail: nivaldovillela@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

INTRODUÇÃO

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS), decorrente de vários procedimentos anestésicos e cirúrgicos, pode provocar, em pacientes com doença coronariana, instabilidade hemodinâmica e alterações metabólicas¹, aumentando a incidência de isquemia ou infarto do miocárdio

e de graves disritmias². Com intenção de minimizar essa resposta cardiovascular hiperdinâmica, há um crescente interesse no uso dos agonistas α_2 -adrenérgicos durante o período per-operatório como drogas coadjuvantes da anestesia³.

A dexmedetomidina, o enantiômero dextrógiro da medetomidina, é um agonista α_2 -adrenérgico superseletivo que apresenta relação de seletividade entre os receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 1600:1⁴, tendo demonstrado, em estudos experimentais, importante ação sedativa e analgésica⁵, reduzindo o consumo de anestésicos e opióides durante anestesia⁶.

Em voluntários sadios, a dexmedetomidina decresce em até 90% a concentração plasmática das catecolaminas^{7,8}, promove sedação, hipnose e analgesia⁹. Em pacientes cirúrgicos, a dexmedetomidina reduz a necessidade de anestésicos¹⁰⁻¹² e opióides^{13,14}, mantém maior estabilidade hemodinâmica^{10,15} e diminui o consumo de analgésicos e sedativos no pós-operatório¹⁶.

Os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina são caracterizados principalmente por redução da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC), cuja intensidade das alterações depende da dose utilizada, da forma de administração da droga, da espécie e do tônus simpático do animal que recebe o medicamento¹⁷. Bradicardia e hipotensão arterial são efeitos adversos observados com o emprego da dexmedetomidina¹⁸, o que tem sido motivo de preocupação entre os anestesiológicos¹⁹.

Na literatura, há escassez de trabalhos experimentais em que se utilize a dexmedetomidina em condições semelhantes àquelas praticadas nas salas de operações. Assim, o objetivo desta pesquisa foi estudar os efeitos hemodinâmicos cardiovasculares da dexmedetomidina em modelo experimental no cão anestesiado, empregando-se duas doses distintas e semelhantes àquelas utilizadas na prática clínica em Anestesiologia.

MÉTODO

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Foram utilizados 36 cães adultos de ambos os sexos, sem raça definida, com peso entre 18 e 30 kg.

Preparo Anestésico-Cirúrgico

Após período de jejum alimentar de 12 horas, com livre acesso à água, os animais foram anestesiados com propofol (6 mg.kg⁻¹) e fentanil (5 µg.kg⁻¹). Após a intubação traqueal, os pulmões foram ventilados mecanicamente com oxigênio (0,8 L.min⁻¹) e ar comprimido (1,2 L.min⁻¹), com volume corrente de 20 ml.kg⁻¹ e frequência respiratória de 12 a 16 movimentos por minuto, com objetivo de manter a pressão expiratória final de CO₂ (P_{ET}CO₂) em 35 a 45 mmHg, e iniciou-se administração de isoflurano em concentração expirada de 1,7 CAM. Realizou-se dissecação e cateterismo da veia femoral direita para início da hidratação com solução de Ringer com

lactato (18 ml.kg⁻¹.h⁻¹) e administrou-se o brometo de rocurônio (0,6 mg.kg⁻¹ e injeção contínua de 10 µg.kg⁻¹.min⁻¹). A seguir foram dissecadas e cateterizadas a artéria femoral esquerda, para medida contínua da PAM, a veia femoral esquerda, para coleta de sangue para dosagem do hematócrito (Ht), e a veia jugular externa direita, onde foi posicionado o introdutor e passado o cateter de Swan-Ganz 7F até a artéria pulmonar para medida do débito cardíaco por termodiluição, da pressão média do átrio direito (PAD), da pressão média da artéria pulmonar (PAP) e da pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO). A manutenção da temperatura dos animais foi feita através de insuflação de ar aquecido na superfície ventral (38 a 42 °C) e aquecimento das soluções injetadas. A temperatura foi monitorizada por meio de sensor localizado no esôfago.

Após o término do preparo cirúrgico, as feridas foram infiltradas com ropivacaína a 0,2%, a concentração expirada do isoflurano foi reduzida para 0,6 CAM e o volume de injeção da solução de Ringer com lactato diminuído para 6 ml.kg⁻¹.h⁻¹. Iniciou-se período de estabilização hemodinâmica de 30 minutos e, em seguida, foi realizado o primeiro momento de estudo (controle).

Grupos Estudados

Após o momento controle, os animais foram distribuídos de forma aleatória e encoberta em três grupos, com 12 cães em cada grupo:

G1 (n = 12): injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução em 1 hora.

G2 (n = 12): injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina 1 µg.kg⁻¹, em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, com a mesma dose de dexmedetomidina (1 µg.kg⁻¹), em 1 hora.

G3 (n = 12): injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina 2 µg.kg⁻¹, em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, com a mesma dose de dexmedetomidina (2 µg.kg⁻¹), em 1 hora.

Atributos Estudados

Foram estudados os seguintes atributos: para controle da homogeneidade do estudo - comprimento, peso, área de superfície corporal (ASC), sexo, hematócrito (Ht), P_{ET}CO₂, saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) e temperatura esofágica (T); atributos para atender as finalidades do experimento - FC, PAM, PAP, PAD, PAPO, índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice da resistência vascular sistêmica (IRVS), índice da resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) e índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD).

Momentos Estudados

Os atributos foram estudados em 4 momentos:

M₁ (controle): imediatamente após o período de estabilização anestésica.

M₂: após a injeção inicial, em 10 minutos, de 20 ml da solução em estudo, coincidindo com o início da injeção contínua da solução em estudo, em 1 hora.

M₃: 60 minutos após o término de M₂, coincidindo com o término da injeção, durante 1 hora, da solução em estudo.

M₄: 60 minutos após o término de M₃.

Análise Estatística

Para as variáveis que apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variâncias, foi utilizada a Análise de Perfil, seguida do método de Tukey para comparações múltiplas. Para as que não apresentaram distribuição normal ou homogeneidade de variâncias, foi utilizado o teste de Friedman para comparações dos momentos e o teste de Kruskal-Wallis para comparação dos grupos, seguidos do teste para comparações múltiplas. Os dados demográficos foram verificados pelo método de Análise de Variância. Com relação ao sexo, empregou-se o teste Exato de

Fisher para análise de frequência. O nível de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS

Os grupos mostraram-se homogêneos em relação ao peso, comprimento, área de superfície corporal (ASC) e sexo (Tabela I).

Tabela I - Peso, Comprimento, Área de Superfície Corporal (ASC) e Distribuição de Machos e Fêmeas em Cada um dos Grupos Estudados

Grupos	G1 (n = 12)	G2 (n = 12)	G3 (n = 12)	Estatística
Peso (kg)*	24,3 ± 4,2	21,9 ± 3,9	23,9 ± 3,7	p > 0,05
Comprimento (cm)*	114,7 ± 6,9	107,3 ± 8,0	114,8 ± 10,1	p > 0,05
ASC (m ²)*	0,90 ± 0,09	0,85 ± 0,09	0,86 ± 0,11	p > 0,05
Sexo				p > 0,05
Machos	9	10	12	
Fêmeas	3	2	0	

* Valores expressos pela Média ± DP

Os resultados das variáveis hemodinâmicas, Ht, P_{ET}CO₂ e SpO₂ estão registrados nas tabelas II, III, IV e figuras 1, 2, 3 e 4.

Tabela II - Valores da Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Média da Artéria Pulmonar (PAP), Pressão Média do Átrio Direito (PAD), Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída (PAPO) e do Índice Cardíaco (IC) nos Momentos e Grupos Estudados

Atributos	Grupos	Momentos			
		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
FC ¹ (bat.min ⁻¹)	G1	93 [85; 106] A ³ c ⁴	105 [100; 130] Ab	133 [110; 155] Aa	128 [110; 146] Aa
	G2	110 [97; 137] Aa	69 [62; 114] Bb	102 [80; 120] Ba	108 [99; 124] Ba
	G3	103 [93; 124] Aa	78 [69; 99] Bb	81 [71; 104] Bb	91 [85; 112] Bb
PAM ^{2*} (mmHg)	G1	91,8 ± 16,0	91,1 ± 16,6	90,1 ± 15,4	94,3 ± 16,2
	G2	95,3 ± 13,8	91,1 ± 10,0	94,9 ± 7,9	99,8 ± 9,4
	G3	97,5 ± 19,7	89,5 ± 16,3	91,6 ± 14,4	97,7 ± 15,8
PAP ² (mmHg)	G1	11,7 ± 2,9 Ab	12,3 ± 2,6 Aab	13,2 ± 2,4 Aa	13,6 ± 2,1 Aa
	G2	12,0 ± 1,5 Aa	12,4 ± 1,3 Aa	12,6 ± 2,3 Aa	12,8 ± 2,0 Aa
	G3	10,8 ± 2,6 Aa	11,2 ± 3,5 Aa	11,8 ± 2,9 Aa	10,9 ± 3,5 Aa
PAD ^{1*} (mmHg)	G1	3,5 [1,5; 5,0]	3,0 [2,5; 4,5]	3,0 [2,5; 4,0]	3,5 [2,5; 4,0]
	G2	2,5 [1,0; 4,0]	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	4,0 [3,0; 4,5]
	G3	2,0 [1,0; 4,0]	3,0 [1,5; 5,5]	3,0 [2,0; 5,5]	2,5 [1,5; 5,0]
PAPO ^{1*} (mmHg)	G1	4,5 [3,5; 7,0]	4,0 [2,0; 6,5]	5,0 [3,5; 6,0]	5,0 [3,5; 6,0]
	G2	3,5 [3,0; 5,0]	6,0 [6,0; 7,0]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 7,0]
	G3	4,5 [1,5; 5,5]	5,5 [2,5; 7,5]	6,0 [3,5; 8,0]	5,0 [3,0; 7,0]
IC ¹ (L.min.m ⁻²)	G1	3,4 [3,0; 4,3] Ac	3,9 [3,4; 4,8] Ab	4,9 [4,2; 5,5] Aa	4,5 [3,8; 5,2] Aa
	G2	3,3 [2,9; 4,6] Aa	2,6 [2,2; 3,8] Aa	3,6 [3,6; 2,9] Ba	3,4 [2,6; 3,8] Ba
	G3	3,5 [2,9; 4,3] Aa	2,6 [2,3; 3,3] Aa	3,2 [2,5; 3,5] Ca	3,1 [2,3; 3,2] Ca

¹ Mediana, 1º e 3º quartis; ² Média ± DP; ³ Grupos dentro de cada momento, seguidos de mesma letra maiúscula, não diferem estatisticamente (p > 0,05);

⁴ Momentos dentro de cada grupo, seguidos de mesma letra minúscula, não diferem estatisticamente (p > 0,05); * p > 0,05 (entre grupos, dentro de cada momento e entre momentos, dentro de cada grupo); Obs: A > B > C; a > b > c

EFEITOS CARDIOVASCULARES DE DUAS DOSES DE DEXMEDETOMIDINA.
ESTUDO EXPERIMENTAL EM CÃES

Tabela III - Valores do Índice Sistólico (IS), Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), Índice da Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (ITSVE), Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (ITSVD) nos Momentos e Grupos Estudados

Atributos	Grupos	Momentos			
		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
IS ^{2*} (ml.bat.min ⁻¹)	G1	33,0 ± 10,9	36,6 ± 8,9	37,7 ± 7,6	35,7 ± 5,8
	G2	34,0 ± 11,9	37,9 ± 9,2	36,8 ± 11,5	31,9 ± 9,9
	G3	34,4 ± 8,0	36,4 ± 10,0	35,8 ± 9,9	29,5 ± 7,1
IRVS ¹ (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	G1	1862 [1669; 2460] A ^{3a4}	1594 [1481; 2078] Bb	1342 [1203; 1703] Bd	1463 [1388; 1967] Bc
	G2	2127 [1770; 2536] Aa	2490 [1709; 3267] Aa	2069 [1721; 2478] Aa	2284 [1990; 2887] Aa
	G3	2278 [1827; 2457] Aa	2414 [2034; 2923] Aa	2200 [1855; 2831] Aa	2428 [2234; 3088] Aa
IRVP ^{1*} (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	G1	154 [128; 190]	164 [128; 191]	131 [110; 171]	142 [123; 202]
	G2	166 [118; 198]	172 [165; 192]	188 [121; 236]	169 [125; 256]
	G3	147 [118; 182]	155 [132; 180]	159 [139; 223]	154 [117; 174]
ITSVE ^{2*} (g.m.m ⁻²)	G1	43,8 ± 13,0	43,5 ± 13,9	43,7 ± 12,3	43,8 ± 11,9
	G2	42,7 ± 18,8	44,2 ± 14,6	44,9 ± 15,0	40,8 ± 12,9
	G3	44,9 ± 16,5	42,7 ± 16,3	41,6 ± 12,5	37,1 ± 10,8
ITSVD ^{2*} (g.m.m ⁻²)	G1	4,4 ± 1,9	4,6 ± 2,0	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,6
	G2	4,3 ± 2,0	3,7 ± 1,5	4,3 ± 1,5	3,8 ± 1,0
	G3	4,1 ± 1,6	3,8 ± 1,4	3,9 ± 1,2	3,2 ± 1,4

¹ Mediana, 1º e 3º quartis; ² Média ± DP; ³ Grupos dentro de cada momento, seguidos de mesma letra maiúscula, não diferem estatisticamente (p > 0,05); ⁴ Momentos dentro de cada grupo, seguidos de mesma letra minúscula, não diferem estatisticamente (p > 0,05); * p > 0,05 (entre grupos, dentro de cada momento e entre momentos, dentro de cada grupo); Obs: A > B; a > b > c

Tabela IV - Valores da Saturação de Pulso de Oxigênio (SpO₂), Pressão Expiratória Final de CO₂ (P_{ET}CO₂), do Hematócrito (Ht) e da Temperatura Esofágica (T) nos Momentos e Grupos Estudados

Atributos	Grupos	Momentos			
		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
SpO ₂ ^{1*} (%)	G1	99,0 [99,0; 99,0]	99,0 [99,0; 99,0]	98,5 [98,0; 99,0]	98,0 [98,0; 99,0]
	G2	99,0 [99,0; 99,0]	99,0 [99,0; 99,0]	99,0 [98,0; 99,0]	99,0 [98,0; 99,0]
	G3	99,0 [98,5; 99,5]	99,0 [99,0; 99,5]	99,0 [98,5; 99,0]	99,0 [98,0; 99,0]
P _{ET} CO ₂ ^{2*} (mmHg)	G1	37,2 ± 3,8	38,1 ± 4,7	39,2 ± 3,6	40,3 ± 4,5
	G2	36,4 ± 5,6	37,6 ± 6,4	37,7 ± 5,9	39,7 ± 6,8
	G3	36,2 ± 5,4	36,8 ± 6,5	37,2 ± 6,7	37,1 ± 7,1
Ht ^{1*} (%)	G1	39,5 [36,0; 43,0]	40,0 [36,5; 44,0]	41,0 [37,0; 43,5]	41,0 [37,0; 42,5]
	G2	41,0 [38,5; 44,5]	42,0 [36,0; 46,0]	41,5 [39,0; 46,5]	43,5 [40,0; 46,0]
	G3	39,5 [36,5; 42,0]	41,0 [35,5; 44,0]	41,5 [36,0; 44,0]	41,5 [36,0; 45,0]
T ^{1*} (°C)	G1	38,0 [37,3; 38,3]	37,8 [36,9; 38,7]	38,1 [37,5; 38,9]	38,4 [37,6; 39,0]
	G2	37,9 [37,0; 38,8]	37,9 [37,1; 39,1]	37,8 [37,1; 39,4]	38,1 [37,3; 39,3]
	G3	36,9 [36,4; 38,3]	37,2 [36,2; 38,1]	37,0 [36,6; 38,7]	37,3 [36,5; 38,7]

¹ Mediana, 1º e 3º quartis; ² Média ± DP; * p > 0,05 (entre grupos, dentro de cada momento e entre momentos, dentro de cada grupo)

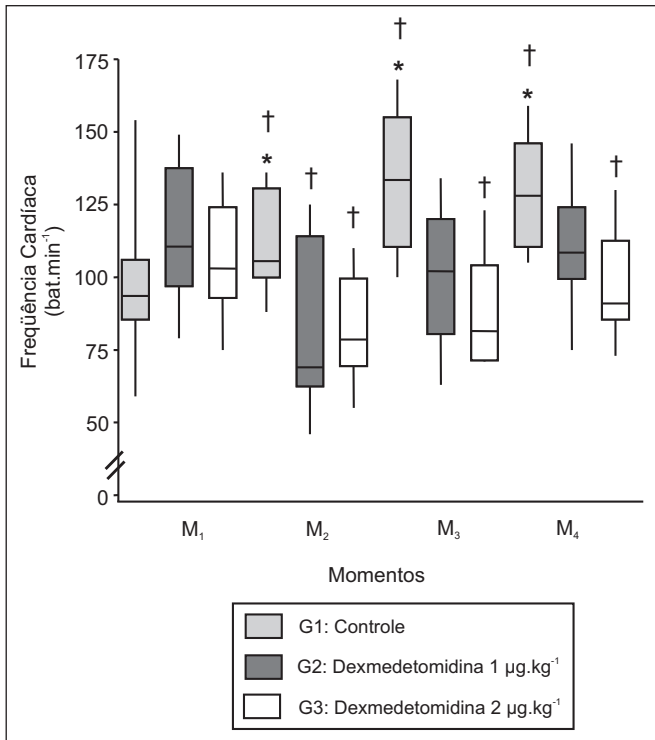


Figura 1 - Frequência Cardíaca. Mediana, 1° e 3° Quartis, Valor Máximo e Mínimo obtidos nos Grupos e Momentos Estudados
* p < 0,05 entre grupos, dentro de cada momento
† p < 0,05 entre momentos, dentro de cada grupo

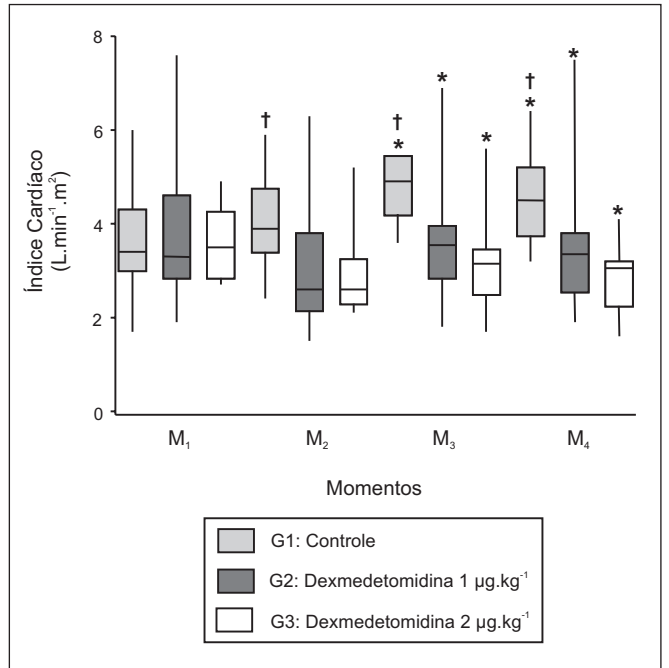


Figura 3 - Índice Cardíaco. Mediana, 1° e 3° Quartis, Valor Máximo e Mínimo obtidos nos Grupos e Momentos Estudados
* p < 0,05 entre grupos, dentro de cada momento
† p < 0,05 entre momentos, dentro de cada grupo

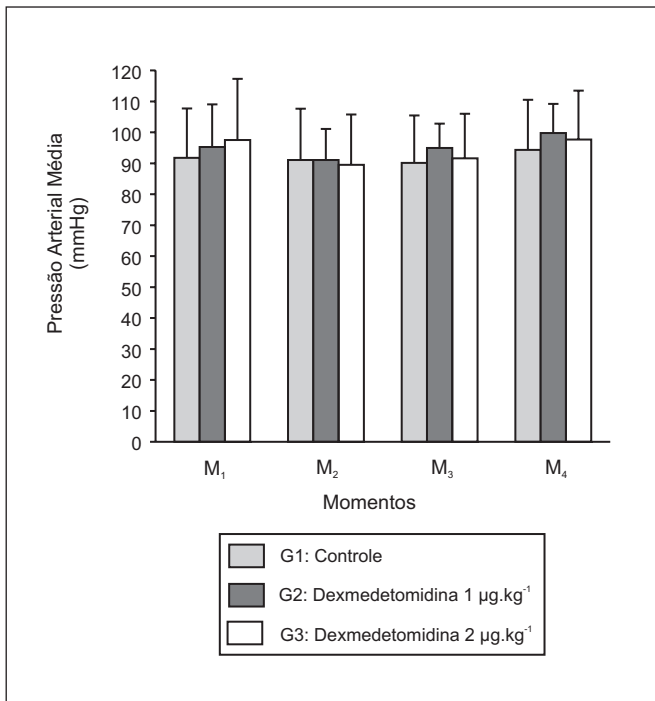


Figura 2 - Pressão Arterial Média. Média e Desvio Padrão dos Valores Observados em cada Momento nos Três Grupos Estudados (p > 0,05)

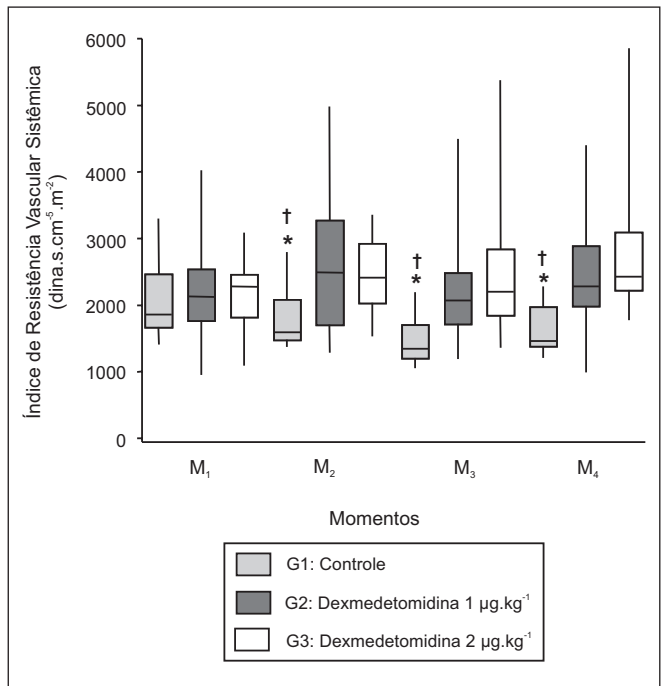


Figura 4 - Índice de Resistência Vascular Sistêmica. Mediana, 1° e 3° Quartis, Valor Máximo e Mínimo obtidos nos Grupos e Momentos Estudados
* p < 0,05 entre grupos, dentro de cada momento
† p < 0,05 entre momentos, dentro de cada grupo

AFC foi menor no G2 e G3, em relação ao G1, nos momentos M₂, M₃ e M₄ ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos 2 e 3. Nos grupos, observamos que no G2 a FC diminuiu no M₂ ($p < 0,05$), retornando aos valores do momento controle nos momentos M₃ e M₄. No G3 a FC diminuiu no M₂ e manteve-se abaixo dos valores do momento controle nos momentos M₃ e M₄ ($p < 0,05$). O G1 apresentou aumento progressivo da FC ($p < 0,05$) (Figura 1).

A PAM não apresentou diferença significativa entre os grupos, nem nos diferentes momentos de cada grupo ($p > 0,05$) (Figura 2).

APAP não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Nos grupos, observamos que no G1 a PAP foi maior nos momentos M₃ e M₄ em relação aos momentos M₁ e M₂ ($p < 0,05$), enquanto não houve diferença nos grupos G2 e G3 (Tabela II).

O IC, nos momentos M₃ e M₄, foi menor no G2 e G3 em relação ao G1 e no G3 em relação ao G2 ($p < 0,05$). Nos grupos, no G1 houve aumento do IC nos momentos M₂, M₃ e M₄ em relação ao momento controle ($p < 0,05$), enquanto não se observou diferença no G2 e G3 (Figura 3).

O IRVS foi menor no G1 nos momentos M₂, M₃ e M₄ em relação ao G2 e G3 ($p < 0,05$). Não houve diferença entre G2 e G3. Nos grupos, no G1 houve redução do IRVS nos momentos M₂, M₃ e M₄ em relação ao M₁ ($p < 0,05$), enquanto no G2 e G3 não se observou diferença entre os momentos estudados (Figura 4).

As variáveis PAPO, PAD, IS, IRVP, ITSVD, ITSVE, Ht, P_{ET}CO₂, SpO₂ e T não apresentaram diferença entre os grupos, nem nos diferentes momentos de cada grupo ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

No momento controle, os valores das variáveis hemodinâmicas estudadas permaneceram dentro da faixa de normalidade para cães em repouso²⁰, tendo sido o resultado da boa estabilidade hemodinâmica promovida pela escolha da técnica anestésica balanceada²¹ e da adequada hidratação realizada nos animais.

Assim como neste experimento, vários trabalhos relataram redução da FC após injeção de dexmedetomidina^{8,22-24}. Bloor e col.²⁵ descreveram diminuição da FC após a injeção de dexmedetomidina em cães, na dose de 20 µg.kg⁻¹ em intervalo de 2 minutos, precedida de aumento da PAM. Dyck e col.²⁶ observaram, também, aumento da PAM e redução da FC após injeção intravenosa de dexmedetomidina em voluntários, na dose de 2 µg.kg⁻¹ em intervalo de 5 minutos; porém, essas alterações não ocorreram quando foi utilizada a via muscular. Esses autores sugeriram que um dos mecanismos envolvidos na redução da FC após a injeção de dexmedetomidina é a ativação do barorreflexo e a injeção lenta da droga tenderia a minimizá-la. Observamos, neste trabalho, redução da FC que não foi precedida de aumento da PAM. Vários outros autores também observaram diminuição da FC sem alteração da PAM após injeção de dexmedetomidina²⁷⁻²⁹. Além da ativação do barorreflexo, outros fatores podem estar envolvidos na redução da FC observada

após a injeção da dexmedetomidina, como aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático por estimulação do núcleo do trato solitário^{30,31}, diminuição central da atividade do sistema nervoso simpático (SNS)³² ou inibição da liberação de catecolaminas nas terminações nervosas do SNS^{7,27,33}. Observamos que a redução da FC foi maior e mais duradoura com a maior dose da dexmedetomidina, confirmando ser esta alteração dose-dependente³⁴. No grupo controle, a FC apresentou aumento durante o experimento, resultado, provavelmente, da ativação do barorreflexo pelo isoflurano ou de hiperatividade do SNS devido à manutenção da anestesia com 0,6 CAM de isoflurano, o que não aconteceu nos grupos que receberam dexmedetomidina, já que esta droga diminui a CAM do isoflurano em até 70%⁶.

Os receptores α_2 -adrenérgicos são classificados, conforme sua ação farmacológica, em α_2A , α_2B e α_2C . Os receptores α_2 pré-juncionais são principalmente os α_2A , embora possam estar presentes também os α_2C ³⁵. Eles inibem a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e nos neurônios noradrenérgicos no sistema nervoso central³⁶. Todos os três subtipos de receptores podem ser identificados no músculo liso dos vasos e promovem vasoconstrição, sendo que os α_2C estão localizados principalmente nas veias³⁶. A dexmedetomidina também se liga aos receptores imidazólicos e é provável que algumas alterações hemodinâmicas observadas após a injeção dessa droga também sejam mediadas por esses receptores³⁷.

Vários autores observaram que a dexmedetomidina promove alteração bifásica da PAM, ocorrendo aumento inicial e posterior redução^{8,26}. Ebert e col.⁹ relataram que concentrações plasmáticas da dexmedetomidina abaixo de 1,2 ng.ml⁻¹ produzem redução da PAM, enquanto concentrações acima de 1,9 ng.ml⁻¹ desencadeiam aumento progressivo da PAM, por prevalecer a ação dessa droga sobre os receptores α_2 pós-juncionais. Não observamos, neste experimento, alteração significativa da PAM após injeção da dexmedetomidina. Vários autores relataram que a injeção da dexmedetomidina, no cão, promove predominantemente aumento da PAM^{24,38,39}, não reproduzido, contudo, neste experimento, provavelmente por termos utilizado, ao contrário de outros autores, doses menores de dexmedetomidina, semelhantes às que são utilizadas na prática clínica, ou, também, por resposta vasoconstritora promovida pela droga ter sido bloqueada pelo isoflurano⁴⁰.

Embora possamos observar diminuição da PAM com o uso da dexmedetomidina por sua ação sobre os receptores α_2 pré-juncionais, há, paradoxalmente, aumento da resistência vascular sistêmica após utilização de doses elevadas dessa droga²³. Diferentemente de outros autores²³⁻²⁵, não observamos aumento do IRVS nos cães que receberam dexmedetomidina. Dois fatores podem ser responsáveis por essa diferença de resultados. Primeiro, a dose de dexmedetomidina utilizada neste experimento foi menor que as utilizadas em experimentos prévios, e, segundo, o isoflurano, por ser um agente vasodilatador⁴¹, contrabalançou a resposta vasoconstritora da dexmedetomidina. Assim, ainda que não te-

nhamos observado aumento do IRVS com o uso da dexmedetomidina, essa droga foi capaz de impedir a redução do IRVS observada no grupo controle e ausente nos grupos tratados.

Em trabalhos prévios, a dexmedetomidina foi capaz de reduzir o IC, de forma dose-dependente, por reduzir a FC, aumentar a pós-carga^{9,24} ou comprometer a contratilidade miocárdica por diminuir o fluxo coronariano²³. As doses de dexmedetomidina utilizadas neste experimento não produziram alterações significativas do IC, mas impediram o aumento progressivo e significativo do IC observado no grupo controle, por ter reduzido a FC, ter impedido a redução da pós-carga produzida pelo isoflurano e por ter inibido a resposta autonômica desencadeada, provavelmente, por plano anestésico superficial no G1.

APAP apresentou aumento no G1, que não foi observado nos grupos que receberam dexmedetomidina. Esse aumento na PAP foi resultado da elevação da FC observada no grupo controle.

A dexmedetomidina não promoveu, neste experimento, alterações na PAPO, na PAD, no IS, no IRVP, no ITSVD e no ITSVE, confirmando os resultados de experimentos prévios^{10,15,34}, em que evidenciou-se que, com doses baixas de dexmedetomidina, próximas das utilizadas na prática clínica, há sedação, analgesia, diminuição da concentração plasmática de noradrenalina e redução da FC sem, contudo, alterar os parâmetros hemodinâmicos de forma importante.

Assim, concluímos que a dexmedetomidina no cão, nas condições experimentais empregadas, promoveu diminuição dose-dependente da FC, não alterou a PAM, impediu o aumento do IC observado no grupo controle e inibiu a redução do IRVS promovida pelo isoflurano, mostrando ser fármaco seguro e capaz de promover boa estabilidade hemodinâmica.

Cardiovascular Effects of Two Dexmedetomidine Doses. Experimental Study in Dogs

Nivaldo Ribeiro Villela, M.D.; Paulo do Nascimento Júnior, TSA, M.D.; Lídia Raquel de Carvalho, M.D.

INTRODUCTION

Sympathetic nervous system (SNS) activation during different anesthetic and surgical procedures may lead to hemodynamic instability and metabolic changes in coronary disease patients¹, increasing the incidence of ischemia, myocardial infarction or severe arrhythmias². Aiming at minimizing this hyperdynamic cardiovascular response, there is a growing interest in the use of α_2 -adrenergic agonists in the intraoperative period as anesthetic adjuvants³.

Dexmedetomidine, medetomidine's dextrogyrous enantiomer, is a super-selective α_2 -adrenergic agonist with selectivity ratio between receptors of $\alpha_2:\alpha_1$ 1600:1⁴, having shown major sedative and analgesic action in experimental studies, decreasing anesthetics and opioids consumption during anesthesia⁶.

In healthy volunteers, dexmedetomidine decreases catecholamine plasma concentrations in up to 90%^{7,8}, promoting sedation, hypnosis and analgesia⁹. In surgical patients, dexmedetomidine decreases anesthetics¹⁰⁻¹² and opioids^{13,14} consumption, maintains better hemodynamic stability^{10,15} and decreases postoperative analgesics and sedatives consumption¹⁶.

Dexmedetomidine cardiovascular effects are primarily characterized by mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) decrease. The intensity of such changes depends on the dose, administration route and sympathetic tone of the animal receiving the drug¹⁷. Bradycardia and arterial hypotension are adverse effects observed with dexmedetomidine¹⁸ and have been a reason of concern among anesthesiologists¹⁹.

There are few experimental studies in the literature assessing dexmedetomidine in conditions similar to those practiced in operating rooms. So, our study aimed at evaluating dexmedetomidine hemodynamic cardiovascular effects in anesthetized dogs, using two different doses, but similar to those used in Anesthesiology.

METHODS

After the Animal Experiment Ethics Committee, Faculdade de Medicina, Botucatu, UNESP approval, 36 adult mixed-breed dogs of both genders, weighing 18 to 30 kg were included in the study.

Anesthetic-Surgical Preparation

After 12-hour fast, but with free access to water, animals were anesthetized with propofol (6 mg.kg⁻¹) and fentanyl (5 µg.kg⁻¹). After tracheal intubation, animals were mechanically ventilated with oxygen (0.8 L.min⁻¹) and air (1.2 L.min⁻¹), tidal volume of 20 ml.kg⁻¹ and respiratory rate of 12 to 16 movements per minute, aiming at maintaining CO₂ end expiratory pressure between 35 and 45 mmHg. Isoflurane administration was then started and adjusted to maintain end expiratory concentration at 1.7 MAC. Right femoral vein was dissected and catheterized for hydration with lactated Ringer's solution (18 ml.kg⁻¹.h⁻¹) and rocuronium (0.6 mg.kg⁻¹ and continuous 10 µg.kg⁻¹.min⁻¹) was administered. Then, left femoral artery was dissected and catheterized for continuous MBP readings, left femoral vein was dissected and catheterized for blood collection for hematocrit measurement (Ht) and right jugular vein was dissected for insertion of 7F Swan-Ganz catheter in the pulmonary artery for cardiac output assessment by thermodilution, right atrium mean blood pressure reading (RAP), pulmonary artery mean pressure reading (PAP)

and pulmonary capillary wedge pressure reading (PCWP). Animals' temperature was maintained with heated air flowing on the ventral surface (38 to 42 °C) and warming of injected solutions. Temperature was monitored with a sensor placed in the esophagus.

After surgical preparation completion, wounds were infiltrated with 0.2% ropivacaine, isoflurane expired concentration was decreased to 0.6 MAC and lactated Ringer's solution volume was decreased to 6 ml.kg⁻¹.h⁻¹. A hemodynamic stabilization period of 30 minutes was allowed before the first study evaluation (control).

Studied Groups

After the control moment, animals were randomly and double-blindly distributed in 3 groups of 12 dogs each:

G1 (n = 12): was given 20 ml of 0.9% saline solution injected in 10 minutes, followed by 20 ml of the same solution infused in 1 hour.

G2 (n = 12): was given 20 ml of 0.9% saline with 1 µg.kg⁻¹ dexmedetomidine injected in 10 minutes, followed by the same dexmedetomidine dose (1 µg.kg⁻¹) infused in 1 hour.

G3 (n = 12): was given 20 ml of 0.9% saline solution with 2 µg.kg⁻¹ dexmedetomidine injected in 10 minutes, followed by the same dexmedetomidine dose (2 µg.kg⁻¹) infused in 1 hour.

Studied Attributes

The following attributes were evaluated: to control study homogeneity - length, weight, body surface area (BSA), gender, hematocrit (Ht), P_{ET}CO₂, oxygen pulse saturation (SpO₂) and esophageal temperature (T); to meet experiment objectives - HR, MBP, PAP, RAP, PCWP, cardiac index (CI), systolic index (SI), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), left ventricle systolic work index (LVSWI) and right ventricle systolic work index (RVSWI).

Evaluated Moments

Attributes were evaluated in 4 moments:

M₁ (control): immediately after anesthetic stabilization period;

M₂: after initial 20 ml injection of the studied solution in 10 minutes, coincident with beginning of continuous injection of the studied solution in 1 hour;

M₃: 60 minutes after M₂, coincident with end of studied solution injection in 1 hour;

M₄: 60 minutes after M₃.

Statistical Analysis

Profile Analysis was used for variables with normal distribution and variance homogeneity, followed by Tukey's test for multiple comparisons. Friedman test was used for variables

without normal distribution or variance homogeneity, for comparisons among moments, and Kruskal-Wallis test was used to compare groups, followed by multiple comparisons test. Analysis of Variance was used for demographics. Fisher Exact test was used to analyze gender frequency. Significance level was 5%.

RESULTS

Groups were homogeneous in weight, length, body surface area (BSA) and gender (Table I).

Table I - Weight, Length, Body Surface Area (BSA) and Gender Distribution in each Studied Group

Groups	G1 (n = 12)	G2 (n = 12)	G3 (n = 12)
Weight (kg)*	24.3 ± 4.2	21.9 ± 3.9	23.9 ± 3.7
Length (cm)*	114.7 ± 6.9	107.3 ± 8.0	114.8 ± 10.1
BSA (m ²)*	0.90 ± 0.09	0.85 ± 0.09	0.86 ± 0.11
Gender			
Male	9	10	12
Female	3	2	0

* Values expressed in Mean ± SD

Hemodynamic variables (Ht, P_{ET}CO₂ and SpO₂) are shown in tables II, III, IV, and figures 1, 2, 3, 4.

HR was lower in G2 and G3 as compared to G1 at moments M₂, M₃ and M₄ (p < 0.05). There were no significant differences between G2 and G3. HR has decreased at M₂ (p < 0.05) in G2, returning to baseline values at M₃ and M₄. In G3, HR has decreased at M₂ and remained below baseline values at M₃ and M₄ (p < 0.05). HR has progressively increased in G1 (p < 0.05) (Figure 1).

There were no significant differences in MBP among groups and at different moments within groups (p > 0.05) (Figure 2).

There were no significant differences in PAP among groups (p > 0.05). Within groups, it has been observed that in G1, PAP was higher at M₃ and M₄ as compared to M₁ and M₂ (p < 0.05), while there have been no differences in G2 and G3 (Table II).

CI was lower in G2 and G3 at M₃ and M₄ as compared to G1, and in G3 as compared to G2 (p < 0.05). Within groups, there has been CI increase in G1 at M₂, M₃ and M₄ as compared to control moment (p < 0.05), while there have been no differences in G2 and G3 (Figure 3).

SVRI was lower at G1 in M₂, M₃ and M₄ as compared to G2 and G3 (p < 0.05). There have been no differences between G2 and G3. Within groups, there has been SVRI decrease in G1 at M₂, M₃ and M₄ as compared to M₁ (p < 0.05), while there have been no differences at studied moments in G2 and G3 (Figure 4).

There have been no differences in PCWP, RAP, SI, RVSWI, LVSWI, Ht, P_{ET}CO₂, SpO₂ and T between groups or at different moments within each group (p > 0.05).

Table II - Heart Rate (HR), Mean Blood Pressure (MBP), Pulmonary Artery Mean Pressure (PAP), Mean Right Atrium Pressure (RAP), Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) and Cardiac Index (CI) within Studied Moments and Groups

Attributes	Groups	Moments			
		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
HR ¹ (beat.min ⁻¹)	G1	93 [85; 106] A ³ c ⁴	105 [100; 130] Ab	133 [110; 155] Aa	128 [110; 146] Aa
	G2	110 [97; 137] Aa	69 [62; 114] Bb	102 [80; 120] Ba	108 [99; 124] Ba
	G3	103 [93; 124] Aa	78 [69; 99] Bb	81 [71; 104] Bb	91 [85; 112] Bb
MBP ^{2*} (mmHg)	G1	91.8 ± 16.0	91.1 ± 16.6	90.1 ± 15.4	94.3 ± 16.2
	G2	95.3 ± 13.8	91.1 ± 10.0	94.9 ± 7.9	99.8 ± 9.4
	G3	97.5 ± 19.7	89.5 ± 16.3	91.6 ± 14.4	97.7 ± 15.8
PAP ² (mmHg)	G1	11.7 ± 2.9 Ab	12.3 ± 2.6 Aab	13.2 ± 2.4 Aa	13.6 ± 2.1 Aa
	G2	12.0 ± 1.5 Aa	12.4 ± 1.3 Aa	12.6 ± 2.3 Aa	12.8 ± 2.0 Aa
	G3	10.8 ± 2.6 Aa	11.2 ± 3.5 Aa	11.8 ± 2.9 Aa	10.9 ± 3.5 Aa
RAP ^{1*} (mmHg)	G1	3.5 [1.5; 5.0]	3.0 [2.5; 4.5]	3.0 [2.5; 4.0]	3.5 [2.5; 4.0]
	G2	2.5 [1.0; 4.0]	5.0 [3.0; 7.0]	5.0 [3.0; 7.0]	4.0 [3.0; 4.5]
	G3	2.0 [1.0; 4.0]	3.0 [1.5; 5.5]	3.0 [2.0; 5.5]	2.5 [1.5; 5.0]
PCWP ^{1*} (mmHg)	G1	4.5 [3.5; 7.0]	4.0 [2.0; 6.5]	5.0 [3.5; 6.0]	5.0 [3.5; 6.0]
	G2	3.5 [3.0; 5.0]	6.0 [6.0; 7.0]	5.0 [4.0; 6.0]	5.0 [4.0; 7.0]
	G3	4.5 [1.5; 5.5]	5.5 [2.5; 7.5]	6.0 [3.5; 8.0]	5.0 [3.0; 7.0]
CI ¹ (L.min.m ⁻²)	G1	3.4 [3.0; 4.3] Ac	3.9 [3.4; 4.8] Ab	4.9 [4.2; 5.5] Aa	4.5 [3.8; 5.2] Aa
	G2	3.3 [2.9; 4.6] Aa	2.6 [2.2; 3.8] Aa	3.6 [3.6; 2.9] Ba	3.4 [2.6; 3.8] Ba
	G3	3.5 [2.9; 4.3] Aa	2.6 [2.3; 3.3] Aa	3.2 [2.5; 3.5] Ca	3.1 [2.3; 3.2] Ca

¹ Median, 1st and 3rd quartiles; ² Mean ± SD; ³ Groups within each moment, followed by the same uppercase letter, are not statistically different (p > 0.05); ⁴ Moments within each group, followed by the same lowercase letter are not statistically different (p > 0.05); * p > 0.05 (among groups within each moment, and among moments within each group); Note: A > B > C; a > b > c

Table III - Systolic Index (SI), Systemic Vascular Resistance Index (SVRI), Pulmonary Vascular Resistance Index (PVRI), Left Ventricle Systolic Work Index (LVSWI), Right Ventricle Systolic Work Index (RVSWI) within Studied Moments and Groups

Attributes	Groups	Moments			
		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
SI ^{2*} (ml.beat.min ⁻¹)	G1	33.0 ± 10.9	36.6 ± 8.9	37.7 ± 7.6	35.7 ± 5.8
	G2	34.0 ± 11.9	37.9 ± 9.2	36.8 ± 11.5	31.9 ± 9.9
	G3	34.4 ± 8.0	36.4 ± 10.0	35.8 ± 9.9	29.5 ± 7.1
SVRI ₁ (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	G1	1862 [1669; 2460] A ³ a ⁴	1594 [1481; 2078] Bb	1342 [1203; 1703] Bd	1463 [1388; 1967] Bc
	G2	2127 [1770; 2536] Aa	2490 [1709; 3267] Aa	2069 [1721; 2478] Aa	2284 [1990; 2887] Aa
	G3	2278 [1827; 2457] Aa	2414 [2034; 2923] Aa	2200 [1855; 2831] Aa	2428 [2234; 3088] Aa
PVRI ^{1*} (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	G1	154 [128; 190]	164 [128; 191]	131 [110; 171]	142 [123; 202]
	G2	166 [118; 198]	172 [165; 192]	188 [121; 236]	169 [125; 256]
	G3	147 [118; 182]	155 [132; 180]	159 [139; 223]	154 [117; 174]
LVSWI ^{2*} (g.m.m ⁻²)	G1	43.8 ± 13.0	43.5 ± 13.9	43.7 ± 12.3	43.8 ± 11.9
	G2	42.7 ± 18.8	44.2 ± 14.6	44.9 ± 15.0	40.8 ± 12.9
	G3	44.9 ± 16.5	42.7 ± 16.3	41.6 ± 12.5	37.1 ± 10.8
RVSWI ^{2*} (g.m.m ⁻²)	G1	4.4 ± 1.9	4.6 ± 2.0	5.2 ± 1.5	5.1 ± 1.6
	G2	4.3 ± 2.0	3.7 ± 1.5	4.3 ± 1.5	3.8 ± 1.0
	G3	4.1 ± 1.6	3.8 ± 1.4	3.9 ± 1.2	3.2 ± 1.4

¹ Median, 1st and 3rd quartiles; ² Mean ± SD; ³ Groups within each moment, followed by the same uppercase letter, are not statistically different (p > 0.05); ⁴ Moments within each group, followed by the same lowercase letter are not statistically different (p > 0.05); * p > 0.05 (among groups within each moment, and among moments within each group); Note: A > B; a > b > c

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF TWO DEXMEDETOMIDINE DOSES.
EXPERIMENTAL STUDY IN DOGS

Table IV - Oxygen Pulse Saturation (SpO₂), End CO₂ Expiratory Pressure (P_{ET}CO₂), Hematocrit (Ht) and Esophageal Temperature (T) within Studied Moments and Groups

Attributes	Groups	Moments			
		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
SpO ₂ ^{1*} (%)	G1	99.0 [99.0; 99.0]	99.0 [99.0; 99.0]	98.5 [98.0; 99.0]	98.0 [98.0; 99.0]
	G2	99.0 [99.0; 99.0]	99.0 [99.0; 99.0]	99.0 [98.0; 99.0]	99.0 [98.0; 99.0]
	G3	99.0 [98.5; 99.5]	99.0 [99.0; 99.5]	99.0 [98.5; 99.0]	99.0 [98.0; 99.0]
P _{ET} CO ₂ ^{2*} (mmHg)	G1	37.2 ± 3.8	38.1 ± 4.7	39.2 ± 3.6	40.3 ± 4.5
	G2	36.4 ± 5.6	37.6 ± 6.4	37.7 ± 5.9	39.7 ± 6.8
	G3	36.2 ± 5.4	36.8 ± 6.5	37.2 ± 6.7	37.1 ± 7.1
Ht ^{1*} (%)	G1	39.5 [36.0; 43.0]	40.0 [36.5; 44.0]	41.0 [37.0; 43.5]	41.0 [37.0; 42.5]
	G2	41.0 [38.5; 44.5]	42.0 [36.0; 46.0]	41.5 [39.0; 46.5]	43.5 [40.0; 46.0]
	G3	39.5 [36.5; 42.0]	41.0 [35.5; 44.0]	41.5 [36.0; 44.0]	41.5 [36.0; 45.0]
T ^{1*} (°C)	G1	38.0 [37.3; 38.3]	37.8 [36.9; 38.7]	38.1 [37.5; 38.9]	38.4 [37.6; 39.0]
	G2	37.9 [37.0; 38.8]	37.9 [37.1; 39.1]	37.8 [37.1; 39.4]	38.1 [37.3; 39.3]
	G3	36.9 [36.4; 38.3]	37.2 [36.2; 38.1]	37.0 [36.6; 38.7]	37.3 [36.5; 38.7]

¹ Median, 1st and 3rd quartiles; ² Mean ± SD; * p > 0.05 (among groups within each moment, and among moments within each group)

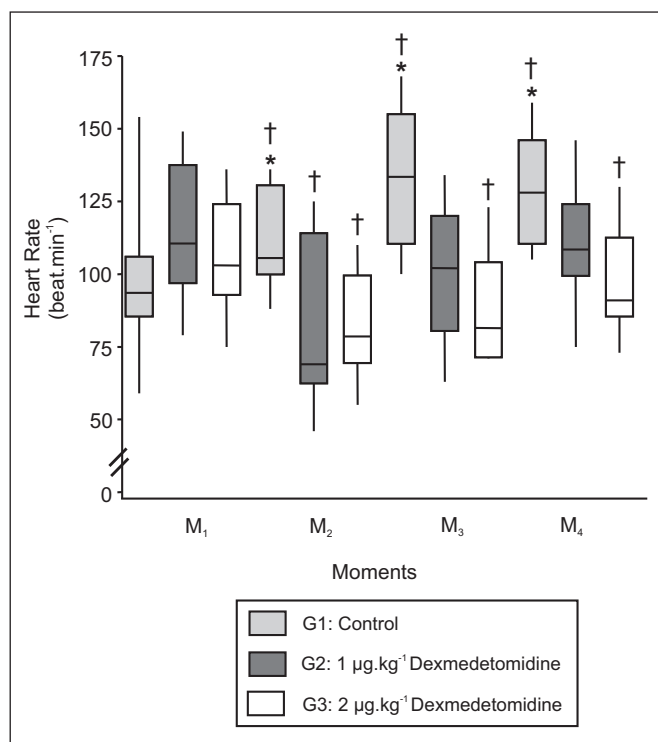


Figure 1 - Heart Rate. Median, 1st and 3rd Quartiles, Maximum and Minimum Values Obtained within Studied Groups and Moments
* p < 0.05 among groups within each moment
† p < 0.05 among moments within each group

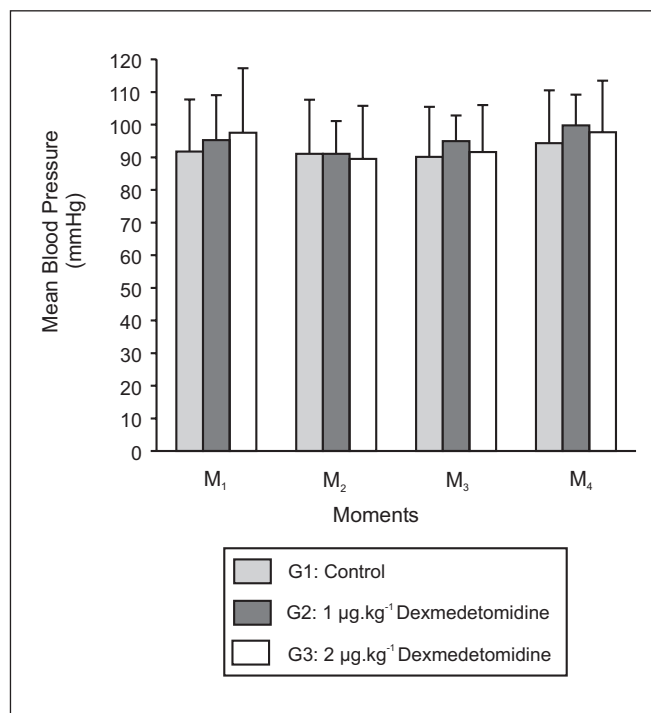


Figure 2 - Mean Blood Pressure, Mean and Standard Deviation of Values Observed within each Moment in all Studied Groups (p > 0.05)

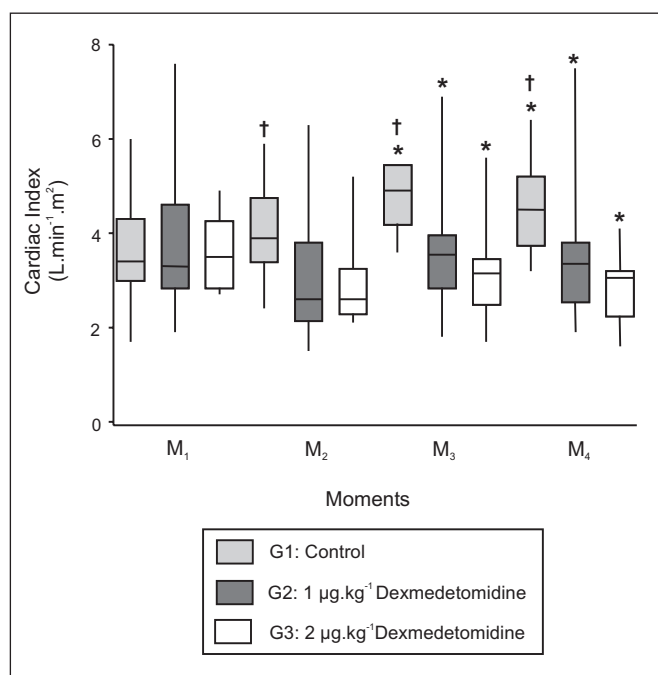


Figure 3 - Cardiac Index. Median, 1st and 3rd Quartiles, Maximum and Minimum Values Obtained with in Studied Groups and Moments
 * p < 0.05 among groups within each moment
 † p < 0.05 among moments within each group

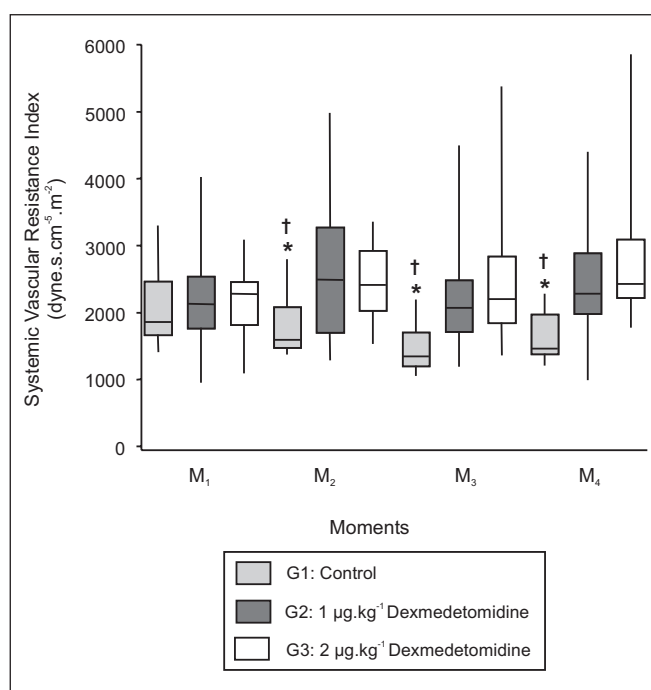


Figure 4 - Systemic Vascular Resistance Index. Median, 1st and 3rd Quartiles, Maximum and Minimum Values Obtained within Studied Groups and Moments
 * p < 0.05 among groups within each moment
 † p < 0.05 among moments within each group

DISCUSSION

Hemodynamic variables were found within normal ranges at control moment for dogs at rest²⁰ as a result of the good hemodynamic stability provided by the balanced anesthetic technique²¹ and of the adequate animals' hydration. Similar to this experiment, several studies have reported HR decrease after dexmedetomidine injection^{8,22-24}. Bloor et al.²⁵ have described HR decrease after 20 µg.kg⁻¹ dexmedetomidine injection in dogs in 2-minute interval, preceded of MBP increase. Dyck et al.²⁶ have also observed MBP increase and HR decrease after 2 µg.kg⁻¹ intravenous dexmedetomidine in volunteers, in 5-minute interval; these changes however have not been observed with intramuscular injections. These authors have suggested that one mechanism involved in HR decrease after dexmedetomidine injection is baroreflex activation and slow drug injection would tend to minimize it. Our study has shown HR decrease with no previous MBP increase. Several other authors have also observed HR decrease without MBP changes after dexmedetomidine injection²⁷⁻²⁹. In addition to baroreflex activation, other factors may be involved in HR decrease after dexmedetomidine injection, such as parasympathetic nervous system activation increase by solitaire tract nucleus stimulation^{30,31}, central sympathetic nervous system (SNS) activity decrease³² or catecholamine release inhibition in SNS nervous terminations^{7,27,33}. We have observed that HR decrease was higher and lasted longer with the highest dexmedetomidine dose, confirming that this change is

dose-dependent³⁴. HR was increased throughout the experiment in the control group, probably due to isoflurane-induced baroreflex activation, or to SNS hyperactivity due to anesthetic maintenance with 0.6 MAC isoflurane, what was not observed in groups receiving dexmedetomidine, since this drug decreases isoflurane MAC in up to 70%⁶. Alpha₂-adrenergic receptors are classified according to their pharmacological action in α_{2A}, α_{2B} and α_{2C}. Pre-junctional α₂ receptors are primarily α_{2A}, although they may also be present in α_{2C} form³⁵. They inhibit norepinephrine release in sympathetic nervous terminations and in central nervous system noradrenergic neurons³⁶. All three receptor subtypes may be identified in vessels smooth muscles and promote vasoconstriction, being α_{2C} primarily located in veins³⁶. Dexmedetomidine is also bound to imidazolic receptors and it is possible that some hemodynamic changes observed after the injection of such drug are also mediated by those receptors³⁷. Several authors have observed that dexmedetomidine promotes a two-phase MBP change, with initial increase and further decrease^{8,26}. Ebert et al.⁹ have reported that dexmedetomidine concentrations below 1.2 ng.ml⁻¹ induce MBP decrease, while concentrations above 1.9 ng.ml⁻¹ would trigger a progressive MBP increase due to the prevalence of the drug action on post-junctional α₂ receptors. In our study, there has been no significant MBP change after dexmedetomidine injection. Several authors have reported that dexmedetomidine injection in dogs would primarily promote MBP increase^{24,38,39}. This, however, was not repro-

duced in our study, probably because, as opposed to other authors, we have used lower dexmedetomidine doses, similar to those used in the clinical practice, or even by isoflurane's action blocking dexmedetomidine's vasoconstriction⁴⁰.

Although dexmedetomidine decreases MBP acting on pre-junctional α_2 receptors, paradoxically there is systemic vascular resistance increase after high dexmedetomidine doses²³. Differently from other authors²³⁻²⁵, we have not observed SVRI increase in dogs receiving dexmedetomidine. Two factors may have accounted for this difference. First, dexmedetomidine dose used in this study was lower than those used in previous experiments and, second, isoflurane, for being a vasodilating agent⁴¹, has counterbalanced dexmedetomidine vasoconstrictor response. So, although not observing SVRI increase with dexmedetomidine, this drug was able to prevent SVRI decrease observed in the control group, but not in treated groups.

In previous studies, dexmedetomidine was able to dose-dependently decrease CI by decreasing HR, increasing afterload^{9,24} or impairing myocardial contractility by coronary flow reduction²³. Dexmedetomidine doses used in this experiment have not significantly changed CI, but have prevented progressive and significant CI increase observed in the control group, for decreasing HR, preventing isoflurane-induced afterload decrease and inhibiting autonomic response triggered by superficial anesthetic level in G1.

PAP has increased in G1, but not in groups receiving dexmedetomidine. This PAP increase was the result of HR increase observed in the control group.

In our study, dexmedetomidine has not promoted PCWP, RAP, SI, PVRI, RVSWI and LVSWI changes, confirming previous studies results^{10,15,34} which have shown that with low dexmedetomidine doses, close to those used in the clinical practice, there is sedation, analgesia, norepinephrine plasma concentration and HR decrease, without however significantly changing hemodynamic parameters.

We concluded that dexmedetomidine in dogs, in the conditions of our study, has promoted dose-dependent HR decrease, has not changed MBP, has prevented CI increase observed in the control group, and has inhibited isoflurane-induced SVRI decrease, proving to be safe and able to promote satisfactory hemodynamic stability.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE et al - Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol*, 1987;64:986-994.
02. Oliver MF, Goldman L, Julian DG et al - Effects of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European mivazerol trial (RMIT). *Anesthesiology*, 1999;91:951-961.
03. Hayashi Y, Maze M - α_2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:108-118.
04. Karol MD, Maze M - Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Baillière's Clin Anesthesiol*, 2000;14:261-269.
05. Doze VA, Chen BX, Maze M - Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of α_2 -adrenoceptors. *Anesthesiology*, 1989;71:75-79.
06. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D et al - Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology*, 1992;76:573-579.
07. Scheinin M, Kallio A, Koulu M et al - Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective α_2 adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 1987;4:443-451.
08. Kallio A, Scheinin M, Koulu M et al - Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*, 1989;46:33-42.
09. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al - The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000;93:382-394.
10. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM et al - Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*, 1992;75:932-939.
11. Fragen RJ, Fitzgerald PC - Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adult age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*, 1999;11:466-470.
12. Nociti JR, Serzedo PSM, Zuccolotto EB et al - Dexmedetomidina associada a propofol em sedação durante anestesia local para cirurgia plástica. *Rev Bras Anesthesiol* 2003;53:198-208.
13. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O et al - The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*, 1991;74:997-1002.
14. Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA et al - Dexmedetomidina e sufentanil como analgésicos per-operatórios. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52:525-534.
15. Talke P, Chen R, Thomas B et al - The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:834-839.
16. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al - Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 1999;54:1136-1142.
17. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R - Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future*, 1993;18:49-56.
18. Villela NR, Nascimento Jr P - Uso de dexmedetomidina em Anestesiologia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:97-113.
19. Jones MEP, Maze M - Can we characterize the central nervous system action of α_2 -adrenergic agonists? *Br J Anaesth*, 2001;86:1-3.
20. Massone F - *Anestesiologia Veterinária*. 3ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
21. Monk TG, Mueller M, White PF - Treatment of stress response during balanced anesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil and trimethaphan. *Anesthesiology*, 1992;76:39-45.
22. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS et al - Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1988;67:611-615.

23. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC et al - Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990;16:616-623.
24. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL et al - The effects of stereoisomers of the α_2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology*, 1991;75:499-511.
25. Bloor BC, Alper G, Frankland M et al - Nifedipine attenuates the acute hemodynamic changes that occur with intravenous dexmedetomidine in dogs. *Anesth Analg*, 1989;68:S32.
26. Dyck JB, Maze M, Haack C et al - The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
27. Proctor LT, Schmeling WT, Roerig D et al - Oral dexmedetomidine attenuates hemodynamic responses during emergence from general anesthesia in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1991;74:108-114.
28. Zornow MH - Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the α_2 -adrenergic agonist, dexmedetomidine. *Neuropharmacology*, 1991;30:1065-1071.
29. Oku S, Benson KT, Hirakawa M et al - Renal sympathetic nerve activity after dexmedetomidine in nerve-intact and baroreceptor-denervated rabbits. *Anesth Analg*, 1996;83:477-481.
30. Mroczek WJ, Davidov M, Finnerty FA - Intravenous clonidine in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther*, 1973;14:847-851.
31. Reis DJ, Morrison S, Ruggiero DA - The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of the circulation. *Hypertension*, 1988;11:8-13.
32. Svennson TH, Bunney BS, Aghajanian GK - Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res*, 1975;92:291-306.
33. Engelhard K, Werner C, Kaspar S et al - Effects of the α_2 -agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 2002;96:450-457.
34. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al - The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000;93:382-394.
35. Docherty JR - Subtypes of functional α_1 - and α_2 -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*, 1998;361:1-15.
36. Saunders C, Limbird LE - Localization and trafficking of α_2 -adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther*, 1999;84:193-205.
37. Khan ZP, Furgson CN, Jones RM - Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anesthesia*, 1999;54:146-165.
38. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M et al - Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, 2000;23:15-20.
39. Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S - Comparison of the haemodynamic effects of the alpha-2 agonists clonidine and dexmedetomidine in the anaesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1994;8:32.
40. Larach DR, Schuler HG, Derr JA et al - Halothane selectively attenuates alpha₂-adrenoceptor mediated vasoconstriction, in vivo and in vitro. *Anesthesiology*, 1987;66:781-792.
41. Stevens WC, Cromwell TH, Hasey MJ et al - The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, 1971;35:8-16.

RESUMEN

Villela NB, Nascimento Jr P, Carvalho LR - Efectos Cardiovasculares de Dos Dosis de Dexmedetomidina. Estudio Experimental en Canes

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La dexmedetomidina es un nuevo agonista α_2 -adrenérgico, y en la actualidad hay un creciente interés en su uso en Anestesiología, por reducir el consumo de anestésicos y promover estabilidad hemodinámica. El objetivo de esta pesquisa fue estudiar los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina en el can anestesiado, empleándose dos dosis distintas y semejantes a aquellas utilizadas en Anestesiología.

MÉTODO: 36 canes adultos anestesiados con propofol, fentanil e isoflurano fueron divididos en tres grupos: G1, inyección de 20 ml de solución de clorato de sodio a 0,9%, en 10 minutos, seguida de inyección de 20 ml de la misma solución, en 1 hora; G2, inyección de 20 ml de solución de clorato de sodio a 0,9% conteniendo dexmedetomidina ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), en 10 minutos, seguida de inyección de 20 ml de la misma solución, en 1 hora y G3, inyección de 20 ml de solución de clorato de sodio a 0,9% conteniendo dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) en 10 minutos, seguida de inyección de 20 ml de la misma solución, en 1 hora. Se estudiaron los atributos cardiovasculares en cuatro momentos: M₁, control; M₂, después de la inyección inicial de 20 ml de la solución en estudio, en 10 minutos, coincidiendo con el inicio de la inyección de la misma solución, en 1 hora; M₃, 60 minutos después M₂ y M₄, 60 minutos después M₃.

RESULTADOS: La frecuencia cardíaca (FC) disminuyó en el G2, en el M₂, retornando a los valores basales en el M₃, en cuanto en el G3 disminuyó en el M₂, manteniéndose baja durante todo el experimento. En el G1 hubo aumento progresivo de la FC. En ningún grupo hubo alteración de la presión arterial. La resistencia vascular sistémica (RVS) se mantuvo estable en el G2 y G3, en cuanto en el G1 presentó reducción en M₂, manteniéndose baja durante el experimento. El índice cardíaco (IC) no presentó alteraciones significativas en el G2 y G3, más aumentó progresivamente en el G1.

CONCLUSIONES: Se concluye que en el can, en las condiciones experimentales empleadas, la dexmedetomidina disminuye la FC de forma dosis dependiente, inhibe la reducción de la RVS producida por el isoflurano e impide la ocurrencia de respuesta hiperdinámica durante el experimento.