

Leandro Gobbo Braz

Efeitos da dexmedetomidina nas respostas
cardiovascular e de oxigenação sistêmica ao
pinçamento aórtico infra-renal em cães sob
anestesia com o sevoflurano

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de
Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.*

Prof. Adjunto Paulo do Nascimento Jr
Orientador

Botucatu – SP
2006

Aos meus pais, *Fátima e José Reinaldo*,
e irmãos *Fabiana, Mariana e Danilo*,

Pessoas queridas com grande conhecimento humano e profissional.

Com muito amor, compreensão, paciência e dedicação a mim, conseguiram com que eu crescesse cada vez mais e pudesse investir nos meus sonhos.

À minha noiva *Rúbia*,

olhar,

estímulo,

paixão,

amizade,

amor com respeito,

confiança e admiração.

“Eu sei, você disse muitas vezes que os atos são mais importantes que as palavras, mas às vezes eu fico pensando, pai, se você realmente sabe o quanto eu sou grato por tudo o que você fez.

Por isso, pai, se eu pudesse dizer algumas coisas só entre nós, o que gostaria que você soubesse é o seguinte:

obrigado por ser o amigo a quem eu sempre pude recorrer;

obrigado por ser o herói com quem eu sempre pude contar;

obrigado por ser meu pai.

Eu te amo, pai.”

Bradley Trevor Greive

Ao Prof. Adjunto *Paulo do Nascimento Junior*,

meus agradecimentos pelo incentivo, objetividade, orientação e pelos ensinamentos e sugestões durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho e, em particular:

- À **CAPES**, pela concessão de Bolsa de Doutorado.

- À **Prof^a Titular Yara Marcondes Machado Castiglia**, do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelos grandes ensinamentos durante a residência e exemplo de perseverança e tenacidade.

- Aos **Professores Titulares Luis Antonio Vane e Pedro Thadeu Galvão Vianna**, do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, responsáveis pelos meus primeiros passos na pesquisa experimental.

- Aos **Docentes do Departamento de Anestesiologia**, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade e ensinamentos diários.

- À **Prof^a Dr^a Lídia Raquel de Carvalho**, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, pela análise estatística dos resultados.

- À **Sônia Maria Martins e Silva, Neli Aparecida Pavan e Joana Jacirene Costa Teixeira**, funcionárias da secretaria do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, e **Danilo Godoy**, funcionário do serviço de computação do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelo apoio e amizade.

- Ao **Cristiano Correa de Oliveira, Jurandir Antônio e Mara Gaiotto Seabra**, funcionários do Laboratório Experimental do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela ajuda na realização do experimento.

- À **Rosemary Cristina da Silva e Selma Maria de Jesus**, bibliotecárias do Campus de Botucatu, UNESP, pela orientação bibliográfica e pela ficha catalográfica, respectivamente.

“O que escrevo nasce de meu próprio amadurecimento, um trajeto de altos e baixos, pontos luminosos e zonas de sombra. Nesse curso entendi que a vida não tece apenas uma teia de perdas mas nos proporciona uma sucessão de ganhos.”

Lya Luft

Braz LG. Efeitos da dexmedetomidina nas respostas cardiovascular e de oxigenação sistêmica ao pinçamento aórtico infra-renal em cães sob anestesia com o sevoflurano. Botucatu, 2006. 128p. Doutorado em Anestesiologia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A dexmedetomidina (Dex) tem efeito de simpatolise no sistema nervoso central e de inibição da neurotransmissão nos nervos simpáticos. Assim, a Dex poderia suprimir o estado hiperdinâmico do sistema cardiocirculatório que ocorre durante a cirurgia da aorta. Em modelo de pinçamento infra-renal da aorta (Aox) em cães sob anestesia com o sevoflurano, estudaram-se os efeitos cardiovasculares e de oxigenação sistêmica da Dex. Trinta cães foram submetidos a anestesia com sevoflurano, empregando-se 0,75 da concentração alveolar mínima (CAM) do halogenado, ventilados artificialmente e submetidos a Aox e despinçamento aórtico (DAox). Os animais foram distribuídos aleatoriamente e de modo encoberto em três grupos: Placebo: (n=10) – infusão de solução salina; Dex 1 (n=10) – infusão de Dex ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}$), em 10 minutos, seguida por infusão contínua de Dex ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$); e Dex 2 (n=10) - infusão de Dex ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}$), em 10 minutos, seguida por infusão contínua de Dex ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Os atributos hemodinâmicos e de oxigenação sistêmica foram estudados nos momentos controle, após a infusão das soluções, após 20 e 40 minutos do Aox e após 20 e 40 minutos do DAox. A Dex diminuiu a frequência cardíaca (FC) e o índice cardíaco. Na vigência do Aox, o IC e a FC, nos grupos da Dex, foram menores do que no grupo Placebo ($p < 0,05$). Em Dex 1 e Dex 2, a pressão arterial média (PAM) apresentou valores mais elevados do que os do Placebo, enquanto a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e o índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) aumentaram de maneira

dosedependente ($p < 0,05$). Nos grupos da Dex, o índice de transporte de oxigênio (ITO_2) foi menor do que no grupo Placebo, enquanto a saturação de oxigênio do sangue venoso misto foi menor em Dex 2 em relação aos demais grupos ($p < 0,05$). Durante DAox, os valores de PAM e IRVS permaneceram mais elevados, enquanto os de FC, IC e ITO_2 permaneceram em valores mais baixos nos grupos da Dex em relação ao grupo Placebo ($p < 0,05$). Os valores da extração de oxigênio em Dex 2 foram maiores do que os do grupo Placebo ($p < 0,05$). Em conclusão, a dexmedetomidina altera desfavoravelmente os efeitos cardiovasculares e de oxigenação sistêmica durante o pinçamento infra-renal da aorta em cães sob anestesia com o sevoflurano. Tais efeitos podem limitar seu uso em associação com o sevoflurano em cirurgias de aorta.

Palavras-chave: dexmedetomidina; pinçamento da aorta; sevoflurano; hemodinâmica; transporte de oxigênio.

Braz LG. Hemodynamic and systemic oxygenation effects of dexmedetomidine during infra-renal aortic cross-clamping in dogs under sevoflurane anesthesia. Botucatu, 2006. 128p. Doutorado em Anestesiologia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Dexmedetomidine (Dex) causes a centrally mediated sympatholysis and an inhibition of neurotransmission in sympathetic nerves. Thus, Dex could suppress the circulatory hyperdynamic state which accompanies aortic surgery. We studied the effects of Dex on hemodynamics and systemic oxygenation before, during and after infra-renal aortic cross-clamping (Aox). Thirty dogs were randomly assigned to three different general anesthetic regimens prior to Aox and unclamping (UAox). Group 1 (n=10), control, received 0.75 MAC sevoflurane plus saline infusion. Group 2 (n=10), Dex 1, received 0.75 MAC sevoflurane plus Dex ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ load) followed by $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ infusion. Group 3, Dex 2, received 0.75 MAC sevoflurane plus Dex ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ load) followed by $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ infusion. Hemodynamic and oxygenation variables were measured at baseline, after saline or Dex loading dose, and 20 and 40 min after Aox, and 20 and 40 min after UAox. Cardiac index and heart rate significantly decreased in Dex groups before Aox. Mean arterial pressure after Aox was higher in Dex groups than in Control ($P<0.05$) while pulmonary artery occlusion pressure and systemic vascular resistance were dose-dependently increased ($P<0.05$). Systemic oxygen delivery and mixed venous oxygen saturation was lower in Dex 2 compared to control ($P<0.05$). UAox had little effect on hemodynamics or oxygenation for control and Dex 1, however, Dex 2 was associated with a higher oxygen extraction ratio ($P<0.05$). In conclusion, Dex deleteriously altered hemodynamic and oxygenation effects of sevoflurane during Aox.

These effects might limit the use of Dex in association with sevoflurane during aortic surgery.

Keywords: dexmedetomidine, aortic cross-clamping, sevoflurane, hemodynamic, oxygen transport

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da seqüência experimental	36
Figura 2 - Média e desvio padrão dos valores da frequência cardíaca (bat.min ⁻¹) observados nos três grupos nos momentos estudados.....	41
Figura 3 - Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados.....	42
Figura 4 - Média e desvio padrão dos valores da pressão média do átrio direito (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados	43
Figura 5 - Média e desvio padrão dos valores da pressão média da artéria pulmonar (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados	44
Figura 6 - Média e desvio padrão dos valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados	45
Figura 7 - Média e desvio padrão dos valores do índice sistólico (ml.bat ⁻¹ .m ⁻²) observados nos três grupos nos momentos estudados	46
Figura 8 - Média e desvio padrão dos valores do índice cardíaco (l.min ⁻¹ .m ⁻²) observados nos três grupos nos momentos estudados	47
Figura 9 - Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²) observados nos três grupos nos momentos estudados	48
Figura 10 - Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular pulmonar (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²) observados nos três grupos nos momentos estudados	49

Figura 11 - Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m.m^{-2}) observados nos três grupos nos momentos estudados	50
Figura 12 - Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m.m^{-2}) observados nos três grupos nos momentos estudados	51
Figura 13 - Média e desvio padrão dos valores de hemoglobina (g.dl^{-1}) observados nos três grupos nos momentos estudados	52
Figura 14 - Média e desvio padrão dos valores do pH arterial observados nos três grupos nos momentos estudados	53
Figura 15 - Média e desvio padrão dos valores da saturação de oxigênio do sangue venoso misto (%) observados nos três grupos nos momentos estudados	54
Figura 16 - Média e desvio padrão dos valores do índice de transporte de oxigênio ($\text{ml.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados	55
Figura 17 - Média e desvio padrão dos valores do índice de consumo de oxigênio ($\text{ml.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados	56
Figura 18 - Média e desvio padrão dos valores de extração de oxigênio (%) observados nos três grupos nos momentos estudados	57

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Média e desvio padrão dos valores obtidos do peso (kg), comprimento (cm), superfície corporal e o sexo (M/F) em distribuição de frequências dos cães nos três grupos experimentais 40
- Tabela 2** - Média e desvio padrão dos valores da frequência cardíaca ($\text{bat}\cdot\text{min}^{-1}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais 41
- Tabela 3** - Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais 42
- Tabela 4** - Média e desvio padrão dos valores da pressão média do átrio direito (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais 43
- Tabela 5** - Média e desvio padrão dos valores da pressão média da artéria pulmonar (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais 44
- Tabela 6** - Média e desvio padrão dos valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais 45

Tabela 7 - Média e desvio padrão dos valores do índice sistólico (ml.bat ⁻¹ .m ⁻²) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	46
Tabela 8 - Média e desvio padrão dos valores do índice cardíaco (l.min ⁻¹ .m ⁻²) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	47
Tabela 9 - Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	48
Tabela 10 - Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular pulmonar (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	49
Tabela 11 - Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m.m ⁻²) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	50
Tabela 12 - Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m.m ⁻²) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	51

Tabela 13 - Média e desvio padrão dos valores de hemoglobina (g.dl^{-1}) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	52
Tabela 14 - Média e desvio padrão dos valores do pH arterial durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	53
Tabela 15 - Média e desvio padrão dos valores da saturação de oxigênio do sangue venoso misto (%) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	54
Tabela 16 - Média e desvio padrão dos valores do índice de transporte de oxigênio ($\text{ml.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	55
Tabela 17 - Média e desvio padrão dos valores do índice de consumo de oxigênio ($\text{ml.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	56
Tabela 18 - Média e desvio padrão dos valores de durante o controle, infusão da solução renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais	57

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA	19
1.1 Dexmedetomidina	22
1.1.1 Mecanismo de ação	24
1.1.2 Uso clínico	27
2 OBJETIVO	29
3 MATERIAL E MÉTODO	30
3.1 Seqüência Experimental	31
3.2 Atributos Estudados	34
3.2.1 Atributos estudados para controle da homogeneidade do estudo	34
3.2.2 Atributos auxiliares para o cálculo dos atributos principais	35
3.2.3 Atributos principais para atender as finalidades do experimento	35
3.3 Momentos Estudados	35
3.4 Técnicas e Fórmulas Utilizadas	37
3.5 Análise Estatística	39
4 RESULTADOS	40
4.1 Dados Demográficos	40
4.2 Freqüência Cardíaca	41
4.3 Pressão Arterial Média	42
4.4 Pressão Média do Átrio Direito	43
4.5 Pressão Média da Artéria Pulmonar	44
4.6 Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar	45
4.7 Índice Sistólico	46
4.8 Índice Cardíaco	47
4.9 Índice de Resistência Vascular Sistêmica	48

4.10 Índice de Resistência Vascular Pulmonar	49
4.11 Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo	50
4.12 Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito	51
4.13 Hemoglobina	52
4.14 pH Arterial	53
4.15 Saturação de Oxigênio do Sangue Venoso Misto	54
4.16 Índice de Transporte de Oxigênio	55
4.17 Índice de Consumo de Oxigênio	56
4.18 Extração de Oxigênio	57
5 DISCUSSÃO	58
5.1 Discussão da Metodologia	58
5.1.1 Animais e técnica anestésica	58
5.1.2 Hidratação	59
5.1.3 Suporte ventilatório	59
5.2 Discussão dos Resultados	60
5.2.1 Atributos cardiovasculares	60
5.2.2 Atributos de oxigenação	88
5.2.3 Limitações do estudo	92
6 CONCLUSÕES	94
7 REFERÊNCIAS	95
8 APÊNDICE	110

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

O manuseio perioperatório do paciente submetido à cirurgia de aorta representa uma das mais desafiadoras e controversas áreas no campo da anestesiologia. Assim, a anestesia para cirurgia vascular aberta da aorta abdominal requer o entendimento de sua fisiopatologia, o conhecimento do procedimento cirúrgico, a interpretação de dados hemodinâmicos e a necessidade de controle farmacológico da hemodinâmica cardiovascular.

Adicionalmente, na cirurgia da aorta abdominal são requeridas incisão e dissecação extensas e, também, pinçamento e despinçamento aórticos. Há duração variável de isquemia e reperfusão de órgãos, redistribuição importante de líquidos, alteração da temperatura central e ativação de fatores neuro-hormonais e inflamatórios (Gelman, 1995). A esses aspectos soma-se ainda a elevada incidência de doenças associadas nos pacientes, como hipertensão arterial, diabetes e graus variados de cardiopatias (Norris et al., 2005).

Na patogênese do aneurisma da aorta abdominal, os principais fatores são o envelhecimento, a aterosclerose, o tabagismo e a história familiar (Anidjar & Kieffer, 1992). A incidência de aneurisma da aorta abdominal é estimada em 21:100.000/ano (Bickerstaff et al., 1984). Segundo dados recentes, é esperado para o Brasil, no ano de 2020, taxa de 13% e, em 2050, taxa de 29,7% da população acima de 65 anos de idade, contra taxa atual de 9,4% (IBGE, 2004). Por isso, espera-se aumento da incidência de aneurisma da aorta, principalmente da localização abdominal, que ocorre em 60% dos casos diagnosticados, com ampla predominância na porção infra-renal (90%) (Gillum, 1995). A prevalência do aneurisma de aorta abdominal no sexo masculino é seis vezes maior que a do sexo feminino (7,6% versus 1,3%) (Scott et al., 2002).

A mortalidade no perioperatório de cirurgia abdominal eletiva da aorta é de, aproximadamente, 5%. Trinta por cento dos pacientes apresentam uma ou mais complicações importantes no pós-operatório (Vemuri et al., 2004). Nos aneurismas abdominais rotos, a mortalidade perioperatória é de aproximadamente, 50% (Dimick et al., 2002), mas pode atingir 90% antes que o paciente chegue ao hospital (Ernst, 1993).

Na cirurgia convencional para reparação do aneurisma abdominal são realizados pinçamento e despinçamento de aorta, os quais provocam alterações hemodinâmicas importantes (Gelman, 1995). Essas alterações parecem estar associadas às elevadas concentrações plasmáticas de catecolaminas (Quintin et al., 1990; 1991).

Os efeitos cardiovasculares do pinçamento dependem primariamente do nível do pinçamento aórtico. Hipertensão arterial é a resposta hemodinâmica mais freqüente e não depende do nível do pinçamento. Durante o pinçamento infra-renal da aorta há aumento da pressão arterial (7% a 10%) e da resistência vascular sistêmica (20% a 32%) e diminuição ou aumento do índice cardíaco (Gelman, 1995). A ocorrência de alterações nas pressões de enchimento ventriculares não são consistentes e alguns fatores, como a redistribuição do volume sangüíneo após o pinçamento e o fluxo sangüíneo coronariano, influenciam o direcionamento e a magnitude dessas alterações (Gelman, 1995). No cão, a resposta hemodinâmica é caracterizada por aumento da pressão arterial (10% a 20%) e das pressões de enchimento ventricular e do índice cardíaco, mas sem que ocorra alteração significativa da freqüência cardíaca e da resistência vascular sistêmica (Achôa et al., 2003; Bisinotto & Braz, 2003).

Uma vez que tais respostas podem resultar em complicações, como elevação do trabalho ventricular sistólico e isquemia coronariana (Gelman, 1995), estratégias terapêuticas são utilizadas para evitar ou minimizar as alterações hemodinâmicas durante o pinçamento aórtico. Assim, fármacos vasodilatadores como o

nitroprussiato de sódio (Seedman-Lodding et al., 1996), inibidores de fosfodiesterases III, como a amrinona (Seedman-Lodding et al., 1996), bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (Colson et al., 1992) e β -bloqueadores, como o esmolol (Ryan et al., 1993), foram empregados durante o pinçamento aórtico. O emprego de anestésicos inalatórios, como halotano, sevoflurano e isoflurano, que são vasodilatadores e deprimem a contratilidade do miocárdio, parece não determinar respostas hemodinâmicas diferenciadas durante o pinçamento e despinçamento infra-renal da aorta quando utilizados em baixas concentrações (0,75 da concentração alveolar mínima – CAM) (Bisinotto & Braz, 2003).

A utilização de α_2 -agonistas em cirurgia da aorta parece-nos racional, considerando-se que esses fármacos diminuem a descarga catecolaminérgica durante a cirurgia e apresentam efeitos cardiovasculares distintos, como diminuição de pressão arterial e frequência cardíaca, que podem ser importantes durante o pinçamento aórtico.

Assim, Quintin et al. (1990; 1996), estudando pacientes submetidos à cirurgia aórtica e que receberam clonidina por via oral como medicação pré-anestésica nas doses respectivas de $4,7 \pm 1,2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ seguidos de $3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via venosa após o despinçamento, verificaram que, durante os períodos de pinçamento e despinçamento aórtico, os níveis plasmáticos de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), renina e vasopressina, bem como os valores de pressão arterial e frequência cardíaca, foram menores do que os do grupo controle. Já os valores de resistência vascular sistêmica não diferiram entre os grupos. Segundo esses autores, a maior estabilidade hemodinâmica no grupo da clonidina foi decorrente da menor descarga simpática.

De maneira semelhante, Quintin et al., em 1991, ao utilizarem a clonidina por via venosa ($7 \mu\text{g.kg}^{-1}$) durante o período de 120 minutos no pós-operatório imediato

de pacientes submetidos à cirurgia de reparo de aneurisma da aorta abdominal, observaram que houve menor descarga catecolaminérgica e de liberação de renina e vasopressina, em relação ao grupo que não recebeu clonidina. O grupo da clonidina ainda apresentou menor incidência de hipertensão e taquicardia, menor número de intervenções com fármacos vasoativos, como nifedipina e propranolol, e menor incidência de tremores, embora tenha apresentado maior necessidade de expansão volêmica.

Em nosso meio, Achôa et al. (2003) verificaram, em cães sob anestesia com pentobarbital sódico, que a clonidina, na dose inicial de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ seguida de infusão contínua de $2 \mu\text{g.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$, determinou após o pinçamento aórtico infra-renal, em relação ao grupo controle, menores valores de frequência cardíaca, pressão arterial média e índice cardíaco, e maiores valores das pressões de enchimento ventricular, mas sem que houvesse diferença significativa do índice de resistência vascular sistêmica, que não se alterou durante o experimento.

1.1 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um potente e altamente seletivo agonista dos α_2 -adrenorreceptores. Ela representa o fármaco mais recentemente desenvolvido nessa classe farmacológica. O protótipo dos α_2 -agonistas, a clonidina, foi introduzido na prática clínica em 1966, como agente anti-hipertensivo. No entanto, a grande variedade de suas propriedades farmacológicas expandiu rapidamente a lista de indicação clínica para essa classe de fármacos. Os efeitos dos α_2 -agonistas incluem ansiólise, sedação, analgesia e simpatolise, tornando-os fármacos especialmente indicados para uso em anestesiologia e no período pós-operatório.

A dexmedetomidina, de maneira semelhante aos outros α_2 -agonistas, apresenta estrutura imidazolínica. A dexmedetomidina é o d-enantiômero farmacologicamente ativo da medetomidina, que é utilizada para sedação e analgesia na anestesiologia veterinária há vários anos (Kamibayashi & Maze, 2000). Comparada com a clonidina, a dexmedetomidina é aproximadamente oito vezes mais específica para os α_2 -adrenorreceptores, com relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ de 1620:1 (Kamibayashi & Maze, 2000). Assim, em contraste com a clonidina, a dexmedetomidina é um agonista puro, com propriedades farmacocinéticas mais previsíveis, como meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) de aproximadamente seis minutos, contra dez minutos da clonidina, e meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) de duas horas, enquanto a da clonidina é de mais de oito horas (Kamibayashi & Maze, 2000; Paris & Tonner, 2005). Apresenta elevada ligação protéica (94%) à albumina e α_1 -glicoproteínas, volume de distribuição no estado de equilíbrio de 1,33 l.kg⁻¹ e depuração de 0,495 l.kg⁻¹.h⁻¹. Após extenso metabolismo hepático, a dexmedetomidina é eliminada, após metilação e glicuronidação, principalmente pelos rins (95%) (Bhana et al., 2000).

O desenvolvimento de fármaco com elevada especificidade aos α_2 -adrenorreceptores, a dexmedetomidina, aumentou o interesse pelo emprego dos α_2 -agonistas. A dexmedetomidina foi aprovada em 1999 nos Estados Unidos para uso em infusão contínua em unidade de terapia intensiva por período menor de 24 horas. No entanto, por suas ações de sedação e analgesia e pela ausência de depressão respiratória, ao lado de perfil farmacocinético mais favorável em comparação com a clonidina, é crescente o interesse dos anestesiológicos no emprego da dexmedetomidina em anestesia. Assim, observou-se o uso da dexmedetomidina em cirurgias vasculares (Talke et al., 1995; 2000) e cardíacas (Jalonen et al., 1995; 1997; Muktar et al., 2006)

devido às suas ações de inibição de catecolaminas e manutenção de boa estabilidade cardiocirculatória.

1.1.1 Mecanismo de ação

De acordo com Bylund et al., 1994, a nomenclatura baseada em estudos farmacológicos reconhece a existência de três subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos: α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , que correspondem, respectivamente, na nomenclatura que utiliza o critério da localização cromossômica do gene, aos subtipos dos adrenorreceptores α_2 -C10, α_2 -C2 e α_2 -C4. Os α_2 -receptores podem ser pré- ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e adenosina trifosfato (ATP) por meio de mecanismo de retroalimentação negativo. Por isso, quando ativados por α_2 -agonistas inibem a liberação de noradrenalina, tanto em nível central como periférico. O adrenorreceptor pré-sináptico predominante é o α_{2A} , mas o α_{2C} e possivelmente o α_{2B} também podem estar presentes. Já no sítio pós-sináptico, todos os três subtipos estão presentes na musculatura lisa vascular, sendo que o α_{2A} e o α_{2B} , quando ativados por α_2 -agonistas, provocam vasoconstrição, enquanto o α_{2C} , que está presente principalmente na musculatura lisa das veias, provoca venoconstrição (Docherty, 1998; Brede et al., 2004).

O subtipo α_{2A} está ainda envolvido com uma variedade de funções fisiológicas que incluem, além da inibição da liberação pré-sináptica de noradrenalina, analgesia, sedação, hipotensão arterial, hipotermia e inibição de convulsões da epilepsia (MacMillan et al., 1996; Hunter et al., 1997; Brede et al., 2004). A estimulação dos α_{2B} -adrenorreceptores na musculatura lisa dos vasos determina vasoconstrição, que causa a hipertensão arterial inicial após a administração rápida de α_2 -agonista (Link et al. 1996) e é também responsável pelo efeito hipertensivo do etomidato, que pode contribuir para

a estabilidade cardiovascular determinada por esse anestésico após a indução da anestesia (Paris et al., 2003); parece também estar relacionado à ação analgésica do óxido nítrico (Dawson et al., 2004) e à termorregulação central (Takada et al., 2002). O receptor α_{2B} também é essencial no desenvolvimento do sistema vascular da placenta durante o desenvolvimento embriogênico (Philipp et al., 2002). O subtipo α_{2C} -adrenorreceptor está relacionado, além da vasoconstrição, à modulação da neurotransmissão dopaminérgica, às respostas comportamentais, à indução de hipotermia e à analgesia espinhal (Sallinen et al., 1997; Scheinin et al., 2001; Fairbanks et al., 2002), além de ser o principal subtipo de α_2 -receptor das adrenais, determinando inibição da liberação de adrenalina por retroalimentação (Brede et al., 2004). Deve-se destacar que os α_2 -agonistas, incluindo a dexmedetomidina, não são seletivos a nenhum subtipo de receptor. Conseqüentemente, suas ações farmacológicas resultam da interação com os três subtipos de adrenorreceptores. Os α_2 -adrenorreceptores são encontrados, também, em tecidos não-neuronais, como plaquetas, fígado, pâncreas, rins, bexiga, olhos, útero, próstata, entre outros, onde exercem funções fisiológicas específicas (Calzada & Artiñano, 2001).

Para que os agonistas dos α_2 -adrenorreceptores possam exercer seu efeito, é necessário que haja a “sinalização transmembrana”, a qual exige a participação de três elementos para sua efetivação: a proteína receptora, a proteína ligante nucleotídeo guanina (ou proteína G) e um mecanismo efetor. É a inibição da enzima adenilato-ciclase o mecanismo comum a todos os α_2 -adrenorreceptores (Maze & Tranquilli, 1991).

Quando ativados por um agonista, os α_2 -adrenorreceptores inibem a enzima adenilato-ciclase, com diminuição subsequente de adenosina monofosfato-cíclico (AMPC) intracelular (Correa-Sales et al., 1992). A diminuição dos níveis de

AMPC (segundo mensageiro) atenua a ativação das proteínas-alvo reguladoras, ao impedir sua fosforilação (Nacif-Coelho et al., 1994). Mudanças no estado de fosforilação alteram a resposta biológica da célula.

Em alguns casos, porém, a diminuição da produção de AMPC não é suficiente para mediar os efeitos dos α_2 -adrenorreceptores. Outro mecanismo efetor é o efluxo de íons potássio através de um canal ativado. Essa alteração na condutância dos íons potássio pode hiperpolarizar a membrana excitável e suprimir a descarga neuronal. A ativação dos α_2 -adrenorreceptores pré-sinápticos também pode bloquear a entrada de cálcio no terminal nervoso. Essa ação pode ser responsável pelos efeitos inibitórios que os α_2 -agonistas exercem sobre a exocitose de neurotransmissores, como a noradrenalina (Maze & Tranquilli, 1991).

Há também evidências que indicam que a atividade hipotensora dos α_2 -agonistas é mediada por receptores imidazolínicos, existindo boa correlação entre o grau de hipotensão e o número de receptores imidazolínicos ocupados, mas não com o de α_2 -adrenorreceptores (Reis et al., 1992).

A dexmedetomidina, de maneira semelhante aos outros α_2 -agonistas, apresenta resposta bifásica e dosedependente da pressão arterial. A ação dominante com doses baixas, que determinam menores concentrações plasmáticas da dexmedetomidina, é a hipotensão arterial causada por simpatolise central e por inibição da neurotransmissão em nervos simpáticos. Doses elevadas produzem resposta hipertensiva causada pela ativação de α_2 -adrenorreceptores na musculatura lisa vascular (Brede et al., 2004; Paris & Tonner, 2005). Determina bradicardia dosedependente, mediada primariamente pela diminuição do tônus simpático e parcialmente pelo aumento da atividade vagal e do barorreflexo (Bylund et al., 1994; Kamibayashi & Maze, 2000; Pentilla et al., 2004).

1.1.2 Uso clínico

Na revisão da literatura, encontrou-se uma única pesquisa relacionada ao uso da dexmedetomidina em cirurgia vascular aórtica. Neste estudo, Gregoretti et al., em 1992, utilizando a dexmedetomidina em cães, nas doses de 3 e 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ por via intravenosa, antes da realização de pinçamento da aorta torácica, verificaram que durante o pinçamento aórtico houve diminuição do consumo e da extração de oxigênio e menor aumento na concentração de lactato arterial, principalmente com a maior dose do fármaco, nos tecidos situados abaixo do pinçamento em relação ao grupo controle, que não recebeu dexmedetomidina. Segundo os autores, esses resultados indicam que a dexmedetomidina, ao diminuir as necessidades de oxigênio teciduais, pode ser útil nas situações clínicas em que a hipoxemia tecidual é esperada.

Adicionalmente, seus efeitos de redução da incidência de taquicardia, hipertensão arterial, da atividade simpática e do consumo de oxigênio parecem ser benéficos em pacientes com risco de desenvolvimento de débito cardíaco inadequado e de isquemia do miocárdio (Jalonen et al., 1995; 1997; Talke et al., 1995; 2000; Lawrence et al., 1996; Taittonen et al., 1997; Mukhtar et al., 2006).

A escolha do anestésico inalatório parece também influenciar os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina. Esses efeitos podem ser atribuídos à combinação de algumas ações dos anestésicos halogenados, como vasodilatação e depressão do miocárdio, com as dos α_2 -agonistas, como simpatolise, vasodilatação e, algumas vezes, vasoconstrição, na dependência da dose utilizada e da velocidade de infusão do fármaco.

Assim, Kersten et al. (1993) verificaram, em cães na presença de dexmedetomidina, na dose de 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ por via oral, que os valores da resistência vascular sistêmica durante a anestesia com o desflurano foram maiores e os do débito

cardíaco menores quando comparados com o valores obtidos desses atributos durante anestesia com isoflurano. Segundo os autores, a associação com a dexmedetomidina demonstrou que o desflurano, em relação ao isoflurano, em concentrações equipotentes, apresenta efeitos diretos menores sobre o tônus vascular periférico e maior efeito na impedância do fluxo ventricular esquerdo, considerando-se ainda que não foram observadas diferenças na função contrátil do miocárdio com os dois halogenados.

Vilella et al. (2003), em cães sob anestesia com isoflurano (0,6 CAM), quando comparado ao grupo que recebeu isoflurano em associação com infusão contínua de dexmedetomidina, na dose inicial de 1 ou 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ seguida de 1 ou 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, respectivamente, observaram menores valores do índice de resistência vascular sistêmica, que foram acompanhados por maiores valores da frequência cardíaca sem que houvesse diferença significativa em relação aos demais atributos hemodinâmicos estudados.

Os efeitos hemodinâmicos da associação da dexmedetomidina ao sevoflurano não são conhecidos, segundo revisão da literatura ao nosso alcance. Deve-se considerar que o sevoflurano parece apresentar menor ação vasodilatadora em relação ao isoflurano e desflurano (Lowe et al., 1996; Tomiyasu et al., 1999).

Considerando-se as ações cardiovasculares e de simpatolise da dexmedetomidina, o estudo experimental proposto foi realizado para testar a hipótese de que a infusão desse α_2 -agonista pode ser benéfica no manuseio hemodinâmico intra-operatório do pinçamento e despinçamento da aorta, que podem determinar importantes alterações hemodinâmicas e da oxigenação sistêmica, durante anestesia de base com o sevoflurano.

2 OBJETIVO

O objetivo da pesquisa foi avaliar os efeitos cardiovasculares e de oxigenação sistêmica da dexmedetomidina em cães sob anestesia com o sevoflurano e submetidos ao pinçamento infra-renal da aorta.

3 MATERIAL E MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal, foram utilizados 30 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, pesando entre 17 e 29 kg, fornecidos pelo Biotério do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Na seleção dos cães foram excluídos aqueles que não apresentavam aspecto sadio. A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório Experimental de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

No estudo encoberto, os cães foram distribuídos em três grupos, com 10 animais em cada grupo. O experimento constou de quatro fases: na primeira foram feitas indução anestésica, intubação traqueal, instalação de ventilação artificial, manutenção anestésica com sevoflurano e monitorização da ventilação, oxigenação, hemodinâmica cardiovascular e temperatura, seguidas de laparotomia mediana para preparação do pinçamento aórtico infra-renal; na segunda fase iniciou-se a infusão do fármaco em estudo; na terceira fase foi realizado o pinçamento aórtico infra-renal por período de 40 minutos; e na quarta fase foi realizado o despinçamento aórtico. Os cães foram aleatoriamente alocados, pela abertura de envelopes fechados, em um dos três grupos, de acordo com a utilização ou não de dexmedetomidina e da dose empregada deste fármaco:

Grupo Placebo – Administração venosa de solução de cloreto de sódio a 0,9% (20 ml) em 10 minutos, seguida da infusão contínua da mesma solução na velocidade de 20 ml.h⁻¹.

Grupo Dex 1 – Administração venosa de solução de cloreto de sódio a 0,9% (20 ml) contendo dexmedetomidina, na dose de 1 µg.kg⁻¹, em 10 minutos, seguida

da infusão da mesma solução contendo dexmedetomidina, na dose de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$, na velocidade de 20 ml.h^{-1} ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$).

Grupo Dex 2 – Administração venosa de solução de cloreto de sódio a 0,9% (20 ml) contendo dexmedetomidina, na dose de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$, em 10 minutos, seguida da infusão da mesma solução contendo dexmedetomidina, na dose de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$, na velocidade de 20 ml.h^{-1} ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$).

3.1 Sequência Experimental

Após jejum alimentar de 12 horas, mas com livre acesso a água, os animais, após indução anestésica com propofol (6 mg.kg^{-1}) e fentanil ($5 \mu\text{g.kg}^{-1}$), por via venosa, foram colocados em goteira de Claude Bernard em sala de experimentação com temperatura mantida em 24 a 25° C, realizando-se a seguir:

3.1.1 - Intubação orotraqueal, utilizando-se tubo traqueal de diâmetro interno de 8,5-9,0 mm provido de balonete de elevado volume e alta complacência, e instalação de ventilação controlada a volume, empregando-se o respirador Ohmeda (EUA) do aparelho de anestesia Excel modelo 210 SE (Ohmeda - EUA) em sistema circular valvular com reabsorvedor de gás carbônico (cal sodada) com fração inspirada de oxigênio ao redor de 50%, volume corrente de 20 ml.kg^{-1} e frequência respiratória de 10-15 movimentos.min⁻¹, para manutenção da pressão expiratória final de CO₂ (P_{ET} CO₂) entre 35 e 40 mm Hg e da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) entre 98% e 100%.

3.1.2 - Instalação do aparelho AS3 da Datex-Engstrom (Finlândia) para leitura e registro dos parâmetros ventilatórios, da concentração dos gases e agente halogenado (sevoflurano), hemodinâmicos, de oxigenação e de temperatura.

3.1.3 - A inalação do sevoflurano foi feita por meio de vaporizador calibrado específico para o halogenado (Ohmeda - EUA). A concentração inspirada e expirada do sevoflurano, O₂ e CO₂ foi controlada pelo módulo de Analisador de Gases do aparelho AS3 da Datex-Engstrom (Finlândia), utilizando-se captador de amostra de gases junto à válvula em “Y” do circuito respiratório. Empregou-se, inicialmente, uma CAM de sevoflurano de acordo com a sua concentração expirada, equivalendo a 2,4% segundo proposição de Kazama & Ikeda (1998) para o cão.

3.1.4 - Instalação do eletrocardiógrafo de três canais (derivação DII), do sensor do termômetro no terço inferior do esôfago e do sensor em forma de pinça colocado na língua do animal, para leitura da SpO₂.

3.1.5 - Dissecção e cateterismo da veia femoral direita com cateter de polietileno PE240 para administração de fármacos, como a dose inicial de brometo de rocurônio (0,6 mg.kg⁻¹) e de sua manutenção (10 µg.kg⁻¹.min⁻¹) por meio de bomba de infusão contínua de dois canais, modelo Anne (Abbott - EUA).

3.1.6 - Dissecção e cateterismo da veia femoral esquerda com cateter de polietileno PE240 para infusão contínua da solução de Ringer com lactato (18 ml.kg⁻¹.h⁻¹) por meio de bomba de infusão peristáltica Santronic (Suíça) conectada ao sistema de aquecimento de fluidos Hotline (EUA). Após 30 minutos, infundiu-se solução de Ringer com lactato (6 ml.kg⁻¹.h⁻¹) até o final do experimento.

3.1.7 - Dissecção e cateterismo da artéria femoral esquerda com cateter de polietileno PE240 para medida da pressão média da artéria aorta e controle do pinçamento e despinçamento aórticos.

3.1.8 - Dissecção e cateterismo da artéria axilar esquerda com cateter de polietileno PE180 para medida da pressão arterial média e coleta de sangue para medida

do pH e análise dos gases sangüíneos no aparelho Chiron Diagnostics, modelo Rapidlab 865 (Inglaterra).

3.1.9 - Dissecção e cateterismo da veia jugular externa direita com introdutor 8,5 F e passagem de cateter de Swan Ganz 7F até a artéria pulmonar, para medida do débito cardíaco por termodiluição, das pressões de enchimento e coleta de sangue venoso misto. A posição do cateter de Swan Ganz foi verificada por meio da análise de curvas de pressão.

3.1.10 - Cateterismo vesical.

3.1.11 - Realização de laparotomia mediana e dissecção infra-renal da aorta para posterior pinçamento aórtico.

3.1.12 - Medida da distância entre a extremidade do focinho e o ânus, pela superfície ventral, para determinação do comprimento do animal.

3.1.13 - Aquecimento da cabeça, do tronco e dos membros do animal com insuflação de ar aquecido entre 42°C e 46°C, por meio de manta específica (Mallinckrodt - EUA), utilizando-se o aparelho WarmTouch (Mallinckrodt - EUA) para manter a temperatura central dos animais em 38°C.

3.1.14 - Após o preparo cirúrgico, reduziu-se a CAM do sevoflurano, de uma para 0,75 CAM (1,8%), iniciando-se o período de estabilização hemodinâmica, com duração de 30 minutos.

3.1.15 - Medida dos atributos e coleta de sangue venoso misto e arterial (momento Controle).

3.1.16 - Administração venosa de solução fisiológica contendo ou não dexmedetomidina, de acordo com o grupo estudado, preparada por bióloga que não participou diretamente do experimento.

3.1.17 - Após 15 minutos do início da infusão contínua da solução em estudo, medida dos atributos e coleta de sangue venoso misto e arterial (momento Infusão).

3.1.18 - Injeção de heparina, por via venosa, na dose de 70 UI.kg^{-1} , e após 3 minutos, realização do pinçamento infra-renal da aorta, utilizando-se instrumental específico (pinça Satinsky), até que não houvesse mais registro de pressão na artéria aorta.

3.1.19 - Medida dos atributos e coleta de sangue venoso misto e arterial após 20 e 40 minutos do pinçamento aórtico (momentos Aox20 e Aox40).

3.1.20 - Despinçamento aórtico.

3.1.21 - Medida dos atributos e coleta de sangue venoso misto e arterial após 20 e 40 minutos do despinçamento aórtico (momentos DAox20 e DAox40).

3.1.22 - Término do experimento e morte do animal com injeção venosa de cloreto de potássio a 19,1% (20 ml).

3.2 Atributos Estudados

3.2.1 Atributos estudados para controle da homogeneidade do estudo

- **Demográficos** - peso (kg), comprimento (cm) e superfície corporal (m^2);
- **Sexo**;
- **Ventilatórios** - volume corrente (VC); frequência respiratória (FR); pressão expiratória final de CO_2 ($P_{\text{ET}} \text{CO}_2$);
- **Oxigenação** - saturação periférica de oxigênio (SpO_2).

3.2.2 Atributos auxiliares para o cálculo dos atributos principais

- **Oxigenação** - pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), saturação arterial de oxigênio da hemoglobina (SaO_2), pressão parcial venosa de oxigênio (PvO_2), conteúdo arterial (CaO_2) e venoso (CvO_2) de oxigênio e diferença artério-venosa ($D_{(a-v)}O_2$) de oxigênio.

3.2.3 Atributos principais para atender as finalidades do experimento

- **Hemodinâmicos** - frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão média do átrio direito (PAD), pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de trabalho sistólico dos ventrículos direito (ITSVD) e esquerdo (ITSVE);
- **Sangüíneos** - hemoglobina (Hb), pH arterial (pHa);
- **Oxigenação**: saturação de oxigênio do sangue venoso misto (SvO_2), índice de transporte de oxigênio (ITO_2), índice de consumo de oxigênio (IVO_2) e extração de oxigênio (EO_2).

3.3 Momentos Estudados

Os atributos hemodinâmicos, sangüíneos, de oxigenação e ventilatórios foram estudados nos seguintes momentos:

Controle: imediatamente após o término do período de estabilização hemodinâmica de 30 minutos;

Infusão: após 15 minutos do início da infusão contínua da solução em estudo;

Aox20 e Aox40: após 20 e 40 minutos do pinçamento aórtico, respectivamente;

DAox20 e DAox40: após 20 e 40 minutos do despinçamento aórtico, respectivamente.

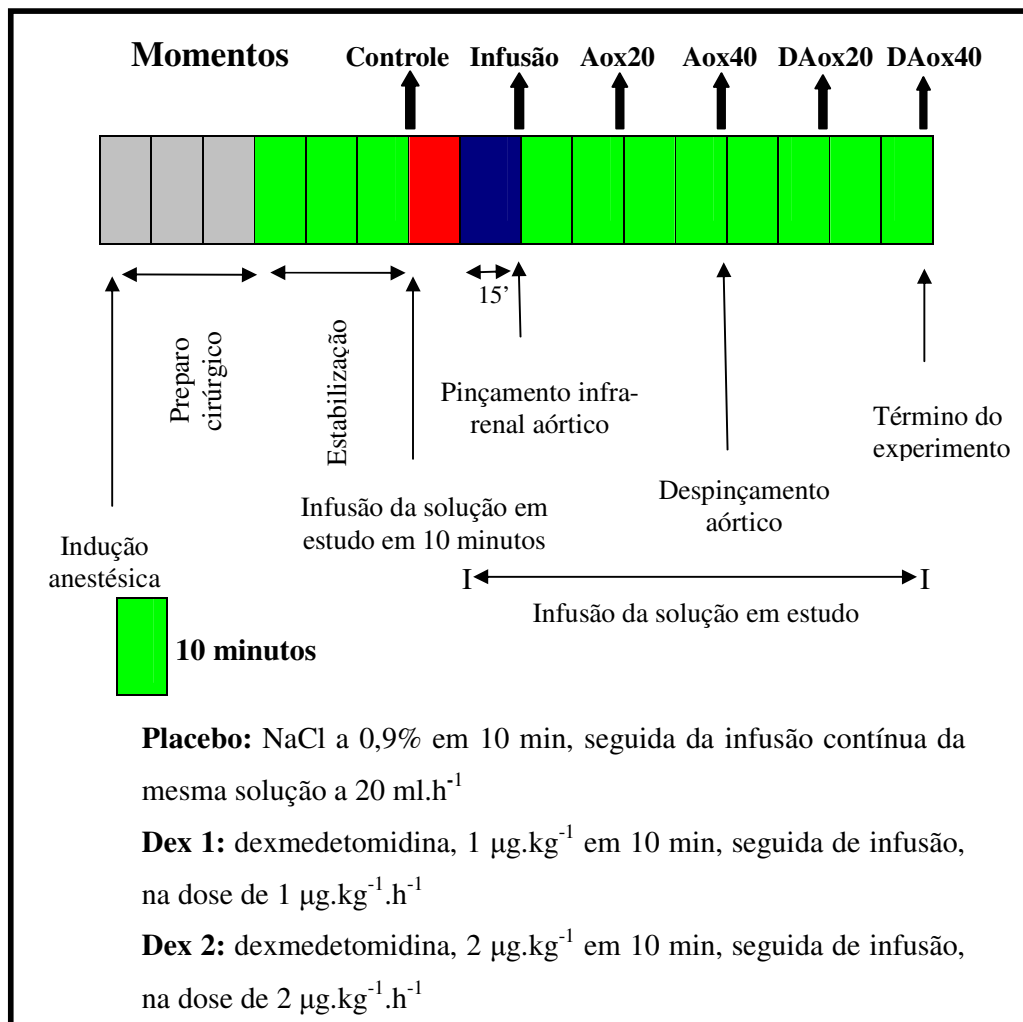


Figura 1 - Representação esquemática da seqüência experimental.

3.4 Técnicas e Fórmulas Utilizadas

As medidas e registros dos atributos hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação e de temperatura foram realizados em módulos específicos do biomonitor AS3 da Datex-Engstron (Finlândia). Na determinação dos atributos hemodinâmicos e de oxigenação obtidos indiretamente, foi utilizado o *software* do próprio aparelho, com a introdução dos valores dos atributos necessários que se baseiam nas seguintes fórmulas:

- Área de superfície corporal (m^2)

$$ASC = \text{Compr.} \times 0,725 \times P \times 0,425 \times 0,007184$$

Compr = Comprimento (cm) do cão

P = Peso (kg) do cão

- Índice cardíaco ($l \cdot \text{min}^{-1} \cdot m^{-2}$)

$$IC = DC / ASC$$

DC = Débito cardíaco ($l \cdot \text{min}^{-1}$)

- Índice sistólico ($ml \cdot \text{bat}^{-1} \cdot m^{-2}$)

$$IS = (IC / FC) \times 1000$$

- Índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot m^{-2}$)

$$IRVS = (PAM - PAD / IC) \times 79,92$$

- Índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot m^{-2}$)

$$IRVP = (PAP - POAP / IC) \times 79,92$$

- Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m.m^{-2})

$$\text{ITSVE} = \text{IS} \times (\text{PAM} - \text{POAP}) \times 0,0136$$

- Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m.m^{-2})

$$\text{ITSVD} = \text{IS} \times (\text{PAP} - \text{PAD}) \times 0,0136$$

- Conteúdo arterial de oxigênio (ml.dl^{-1})

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$$

- Conteúdo venoso de oxigênio (ml.dl^{-1})

$$\text{CvO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SvO}_2) + (\text{PvO}_2 \times 0,0031)$$

- Diferença artério-venosa de oxigênio (ml.dl^{-1})

$$\text{D}_{(a-v)}\text{O}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$$

- Índice de transporte de oxigênio ($\text{ml.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$)

$$\text{ITO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{IC} \times 10$$

- Índice de consumo de oxigênio ($\text{ml.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$)

$$\text{IVO}_2 = \text{D}_{(a-v)}\text{O}_2 \times \text{IC} \times 10$$

- Extração de oxigênio (%)

$$\text{EO}_2 = \text{IVO}_2 / \text{ITO}_2 \times 100$$

Deve-se ressaltar que valores iniciais da $P_{ET} CO_2$, ao redor de 35-40 mm Hg, foram utilizados para controle da ventilação, por meio de alterações na frequência respiratória. Nos momentos do estudo, não mais se alteraram os parâmetros ventilatórios.

3.5 Análise Estatística

Para as variáveis demográficas foi utilizada a análise de variância. No estudo da distribuição dos animais segundo o sexo, foi utilizado o teste do qui-quadrado (X^2). Os dados foram avaliados entre os grupos utilizando ANOVA, seguido pelo teste de Tukey para investigar diferenças entre os momentos dentro de cada grupo. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Dados Demográficos

Tabela 1 – Média e desvio padrão dos valores obtidos do peso (kg), comprimento (cm), superfície corporal e o sexo (M/F) em distribuição de frequências dos cães nos três grupos experimentais.

Grupos	n	Peso (kg)	Comprimento (cm)	Superfície corporal (m ²)	Sexo (M/F)
Placebo	10	22,0 ± 3,4	104,0 ± 5,9	0,79 ± 0,08	8/2
Dex 1	10	20,4 ± 2,5	104,0 ± 4,3	0,75 ± 0,06	9/1
Dex 2	10	23,5 ± 4,7	107,1 ± 5,8	0,82 ± 0,11	7/3

p > 0,05

Comentário geral: os grupos não apresentaram diferença significativa em relação ao peso, comprimento, superfície corporal e sexo dos animais.

4.2 Freqüência Cardíaca

Tabela 2 – Média e desvio padrão dos valores da freqüência cardíaca (bat.min⁻¹) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	131 ± 20 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	125 ± 18 aA	122 ± 23 aA
Infusão	129 ± 15 aA	80 ± 13 bB	71 ± 14 bB
Aox20	128 ± 18 aA	83 ± 14 bB	85 ± 19 bB
Aox40	129 ± 20 aA	91 ± 17 bB	95 ± 19 bB
DAox20	133 ± 19 aA	84 ± 11 bB	87 ± 22 bB
DAox40	134 ± 17 aA	84 ± 12 bB	84 ± 26 bB

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

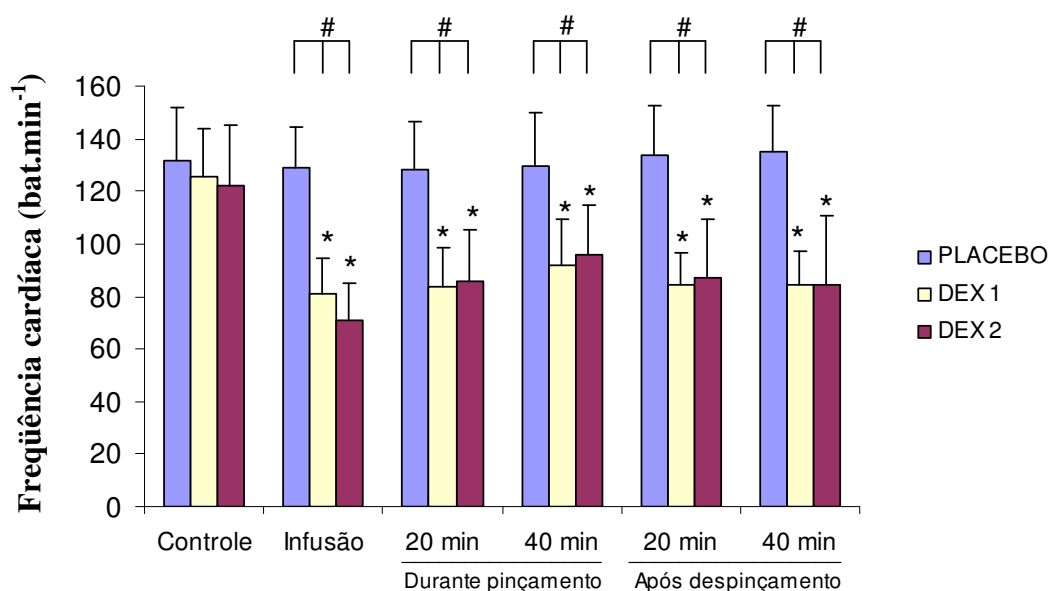


Figura 2 – Média e desvio padrão dos valores da freqüência cardíaca (bat.min⁻¹) observados nos três grupos nos momentos estudados. # $p < 0,05$: placebo > (Dex 1 = Dex 2); * $p < 0,05$: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à freqüência cardíaca, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos do grupo placebo. A infusão de dexmedetomidina, nas duas doses utilizadas, diminuiu significativamente a freqüência cardíaca, que persistiu durante e após o despinçamento. Entre os grupos, seus valores foram significativamente mais elevados no placebo em relação aos da dexmedetomidina a partir da infusão.

4.3 Pressão Arterial Média

Tabela 3 – Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	84 ± 16 b ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	94 ± 16 bA	88 ± 17 bA
Infusão	81 ± 16 abA	90 ± 06 abA	93 ± 15 abA
Aox20	91 ± 11 abB	105 ± 08 abA	113 ± 12 aA
Aox40	103 ± 12 aB	119 ± 13 aA	123 ± 21 aA
DAox20	88 ± 14 abB	104 ± 13 abA	104 ± 17 aA
DAox40	88 ± 14 abB	104 ± 14 abA	102 ± 16 aA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

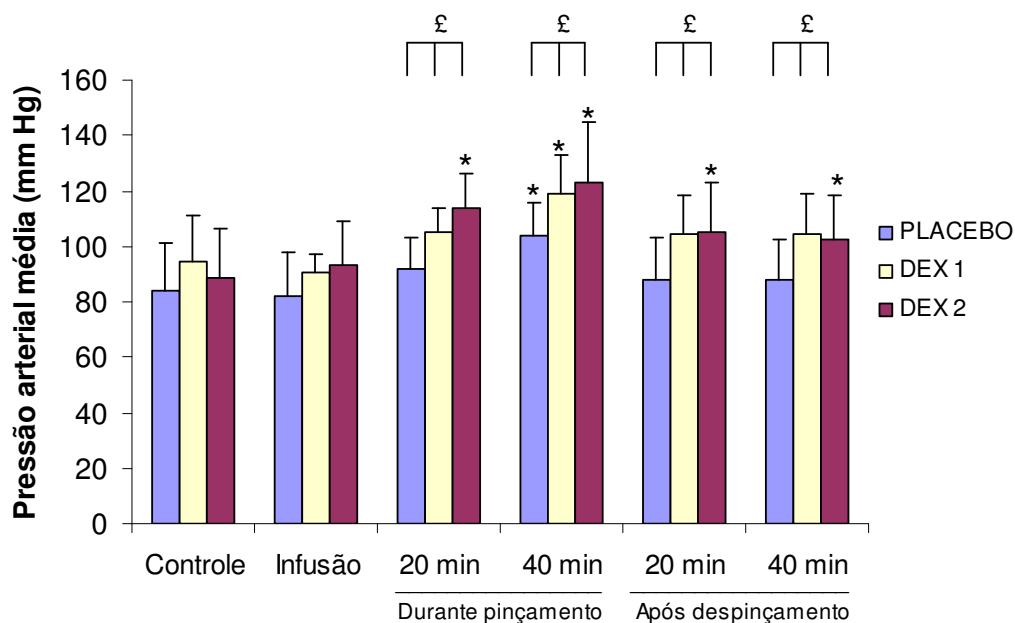


Figura 3 – Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados. ϵ p < 0,05: placebo < (Dex 1 = Dex 2); * p < 0,05: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à pressão arterial média, o pinçamento da aorta determinou aumento significativo dos seus valores no grupo placebo e nos grupos Dex 1 e Dex 2. Após o despinçamento, seus valores mantiveram-se significativamente mais elevados em Dex 2. Entre os grupos, a pressão arterial média foi significativamente mais elevada, a partir do pinçamento aórtico, em Dex 1 e Dex 2 com relação ao placebo.

4.4 Pressão Média do Átrio Direito

Tabela 4 – Média e desvio padrão dos valores da pressão média do átrio direito (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	3,6 ± 1,9 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	2,8 ± 1,1 aA	3,7 ± 1,2 aA
Infusão	3,7 ± 1,4 aB	4,3 ± 1,6 aB	6,5 ± 1,9 bA
Aox20	3,5 ± 1,7 aB	4,4 ± 2,3 aB	6,2 ± 2,0 bA
Aox40	3,9 ± 1,8 aB	4,7 ± 2,0 aB	6,2 ± 1,9 bA
DAox20	3,7 ± 1,6 aB	4,3 ± 1,9 aB	5,7 ± 2,1 bA
DAox40	3,4 ± 1,6 aB	4,5 ± 2,3 aB	5,8 ± 1,9 bA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

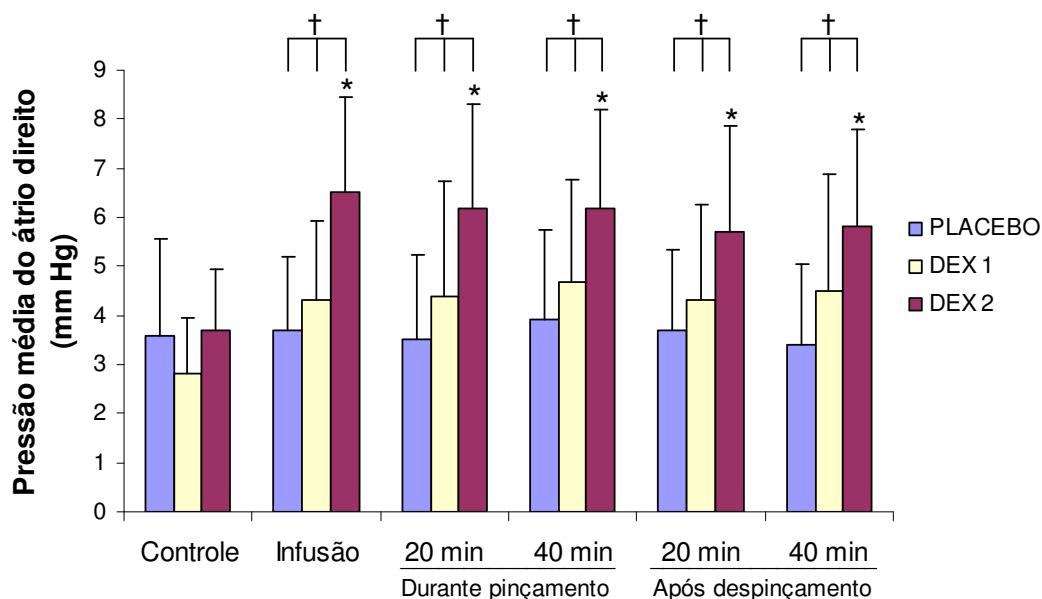


Figura 4 – Média e desvio padrão dos valores da pressão média do átrio direito (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados. †p < 0,05: Dex 2 > (placebo = Dex 1); *p < 0,05: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à pressão média do átrio direito, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos dos grupos placebo e Dex 1; no entanto, houve aumento significativo dos seus valores em Dex 2 a partir da infusão do fármaco. Entre os grupos, a partir da infusão e até o término do experimento, Dex 2 apresentou valores significativamente mais elevados do que os do placebo e Dex 1.

4.5 Pressão Média da Artéria Pulmonar

Tabela 5 – Média e desvio padrão dos valores da pressão média da artéria pulmonar (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	11,7 ± 3,0 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	10,2 ± 1,7 bA	11,0 ± 1,8 bA
Infusão	11,4 ± 2,7 aAB	10,4 ± 1,7 abB	12,3 ± 2,5 abA
Aox20	11,7 ± 2,5 aB	10,8 ± 1,8 abB	14,0 ± 2,2 aA
Aox40	12,3 ± 2,6 aB	12,1 ± 2,5 aB	14,7 ± 3,0 aA
DAox20	12,3 ± 2,3 aAB	10,9 ± 2,1 abB	13,4 ± 2,9 aA
DAox40	11,9 ± 2,6 aA	11,5 ± 3,0 abA	12,7 ± 2,7 aA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

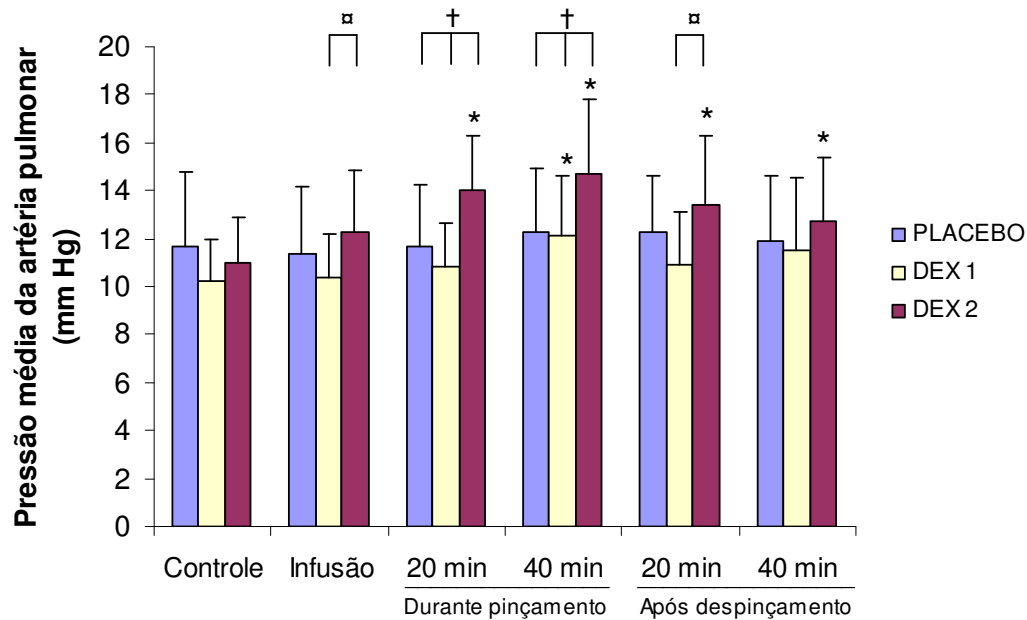


Figura 5 – Média e desvio padrão dos valores da pressão média da artéria pulmonar (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados. [□] p < 0,05: Dex 2 > Dex 1; [†] p < 0,05: Dex 2 > (placebo = Dex 1); * p < 0,05: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à pressão média da artéria pulmonar, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos do grupo placebo. Em Dex 1, houve aumento significativo de seus valores somente após 40 minutos do pinçamento. Já no grupo Dex 2, houve aumento significativo dos seus valores durante e após o pinçamento. Entre os grupos, após a infusão e 20 minutos do despinçamento aórtico, Dex 2 apresentou valores significativamente mais elevados em relação à Dex 1. Durante o pinçamento, Dex 2 apresentou valores mais elevados do que os do placebo e Dex 1.

4.6 Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar

Tabela 6 – Média e desvio padrão dos valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (mm Hg) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	4,2 ± 2,5 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	4,2 ± 1,3 bA	4,7 ± 1,5 bA
Infusão	4,0 ± 1,7 aB	4,9 ± 1,5 abB	7,6 ± 2,3 aA
Aox20	3,9 ± 1,7 aC	5,9 ± 1,5 aB	8,8 ± 2,7 aA
Aox40	4,5 ± 2,0 aC	6,4 ± 2,1 aB	9,2 ± 3,1 aA
DAox20	4,1 ± 1,7 aB	5,0 ± 2,1 abB	7,8 ± 3,9 aA
DAox40	3,9 ± 1,7 aB	5,0 ± 2,4 abB	7,9 ± 4,0 aA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).
² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

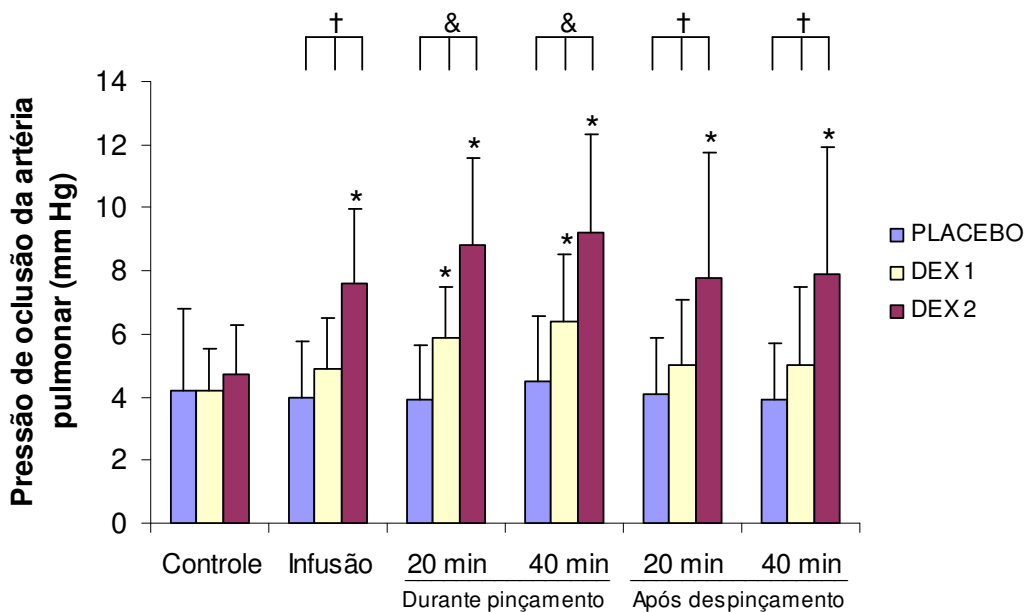


Figura 6 – Média e desvio padrão dos valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (mm Hg) observados nos três grupos nos momentos estudados. † p < 0,05: Dex 2 > (placebo = Dex 1); & p < 0,05: Dex 2 > Dex 1 > placebo; *p < 0,05: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à pressão de oclusão da artéria pulmonar, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos do grupo placebo. Em Dex 1, o pinçamento determinou aumento significativo dos valores. Em Dex 2, houve aumento significativo dos valores a partir da infusão até o término do experimento. Nos grupos que receberam dexmedetomidina, houve diferença significativa e proporcional à dose dos seus valores durante o pinçamento em relação ao placebo, mas não nos momentos infusão e despinçamento, quando seus valores foram significativamente mais elevados em Dex 2 em relação aos demais grupos.

4.7 Índice Sistólico

Tabela 7 – Média e desvio padrão dos valores do índice sistólico ($\text{ml}\cdot\text{bat}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	28,9 ± 7,1 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	30,7 ± 6,2 bA	28,5 ± 7,4 abA
Infusão	30,3 ± 7,5 aB	37,2 ± 8,0 aA	33,8 ± 7,2 aAB
Aox20	32,2 ± 8,2 aAB	35,2 ± 9,3 abA	28,8 ± 7,1 abB
Aox40	33,0 ± 7,3 aA	31,6 ± 7,8 abA	24,7 ± 5,3 bB
DAox20	31,7 ± 7,1 aB	32,6 ± 8,2 abA	24,7 ± 4,6 bB
DAox40	30,7 ± 8,4 aAB	31,7 ± 7,5 abA	25,7 ± 6,3 bB

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).
² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

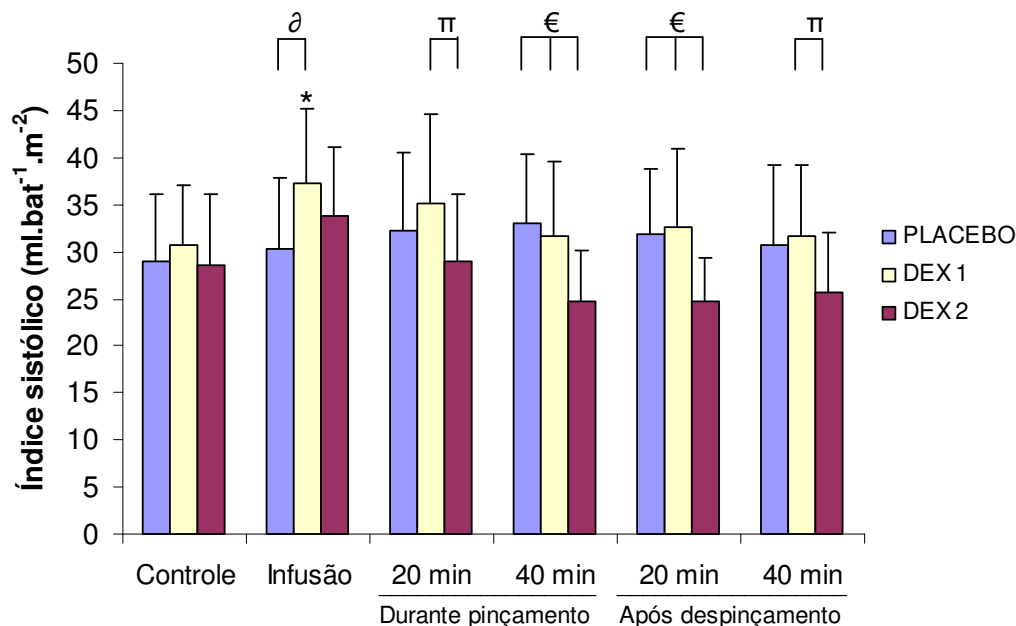


Figura 7 – Média e desvio padrão dos valores do índice sistólico ($\text{ml}\cdot\text{bat}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados. $\partial p < 0,05$: Dex 1 > placebo; $\pi p < 0,05$: Dex 1 > Dex 2; $\epsilon p < 0,05$: Dex 2 < (placebo = Dex 1); * $p < 0,05$: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação ao índice sistólico, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre momentos do grupo placebo. Houve elevação significativa dos seus valores, em relação ao controle, apenas durante a infusão no grupo Dex 1. Entre os grupos, houve diferença significativa na infusão com seus valores sendo maiores em Dex 1 em relação ao placebo; aos 20 minutos do pinçamento e após 40 minutos do despinçamento, quando os valores de Dex 2 foram menores do que os de Dex 1; e aos 40 minutos do pinçamento e após 20 minutos do despinçamento, quando seus valores foram significativamente menores em Dex 2 em relação aos demais grupos.

4.8 Índice Cardíaco

Tabela 8 – Média e desvio padrão dos valores do índice cardíaco ($\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	$3,8 \pm 1,0$ a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	$3,8 \pm 0,7$ aA	$3,3 \pm 0,6$ aA
Infusão	$3,8 \pm 0,9$ aA	$3,0 \pm 0,8$ bB	$2,3 \pm 0,4$ bB
Aox20	$4,0 \pm 0,8$ aA	$2,9 \pm 1,0$ bB	$2,4 \pm 0,7$ bB
Aox40	$4,2 \pm 0,8$ aA	$2,9 \pm 0,8$ bB	$2,3 \pm 0,5$ bB
DAox20	$4,2 \pm 0,9$ aA	$2,7 \pm 0,8$ bB	$2,1 \pm 0,5$ bB
DAox40	$4,1 \pm 1,0$ aA	$2,7 \pm 0,8$ bB	$2,0 \pm 0,5$ bB

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

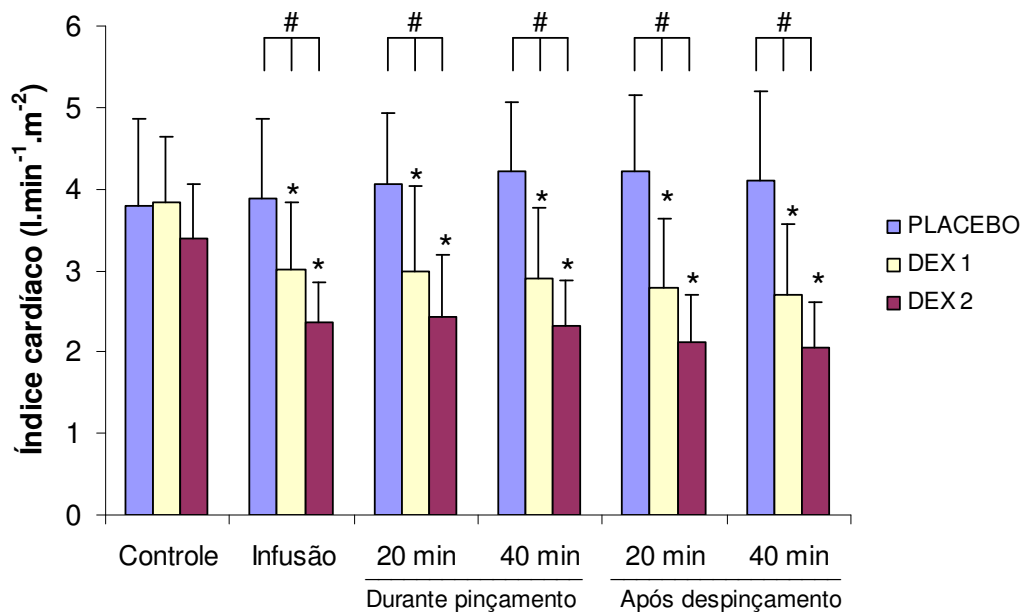


Figura 8 – Média e desvio padrão dos valores do índice cardíaco ($\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados. # $p < 0,05$: placebo > (Dex 1 = Dex 2); * $p < 0,05$: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação ao índice cardíaco, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre momentos do grupo placebo. A infusão de dexmedetomidina, nas duas doses utilizadas, diminuiu significativamente o índice cardíaco, que persistiu durante e após o despinçamento. Entre os grupos, seus valores foram significativamente mais elevados no controle em relação aos grupos da dexmedetomidina, a partir do momento infusão.

4.9 Índice de Resistência Vascular Sistêmica

Tabela 9 – Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	1888 ± 425 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	1853 ± 378 bA	2038 ± 411 bA
Infusão	1775 ± 355 aB	2341 ± 632 abAB	3074 ± 983 aA
Aox20	1898 ± 392 aC	2854 ± 923 aB	3799 ± 1219 aA
Aox40	2083 ± 597 aC	3228 ± 1049 aB	4239 ± 1312 aA
DAox20	1794 ± 517 aC	3025 ± 1158 aB	4093 ± 1685 aA
DAox40	1852 ± 476 aC	3118 ± 1207 aB	4071 ± 1584 aA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

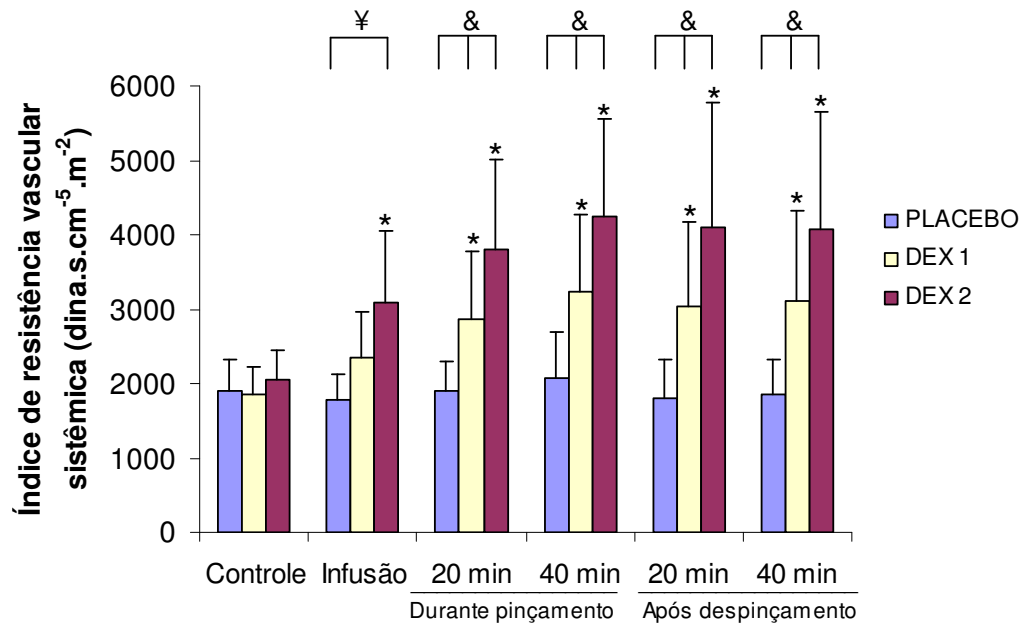


Figura 9 – Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados. ¥ $p < 0,05$: Dex 2 > placebo; & $p < 0,05$: Dex 2 > Dex 1 > placebo; * $p < 0,05$: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação ao índice de resistência vascular sistêmica, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos do grupo placebo. Em Dex 1, houve aumento significativo dos seus valores durante o pinçamento e após o despinçamento. Em Dex 2, houve aumento significativo a partir da infusão, que persistiu até o final do experimento. Entre os grupos, durante a infusão, Dex 2 foi significativamente maior em relação ao placebo. Durante o pinçamento e após o despinçamento, os valores foram significativamente mais elevados em Dex 2 seguidos por Dex 1 e, finalmente, pelo placebo.

4.10 Índice de Resistência Vascular Pulmonar

Tabela 10 – Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	162 ± 18 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	130 ± 37 bA	153 ± 32 bA
Infusão	156 ± 26 aA	153 ± 56 abA	164 ± 42 abA
Aox20	155 ± 26 aA	144 ± 53 abA	173 ± 34 abA
Aox40	153 ± 37 aA	167 ± 53 abA	195 ± 51 abA
DAox20	159 ± 27 aB	181 ± 45 aAB	210 ± 63 aA
DAox40	160 ± 25 aA	197 ± 61 aA	189 ± 67 abA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

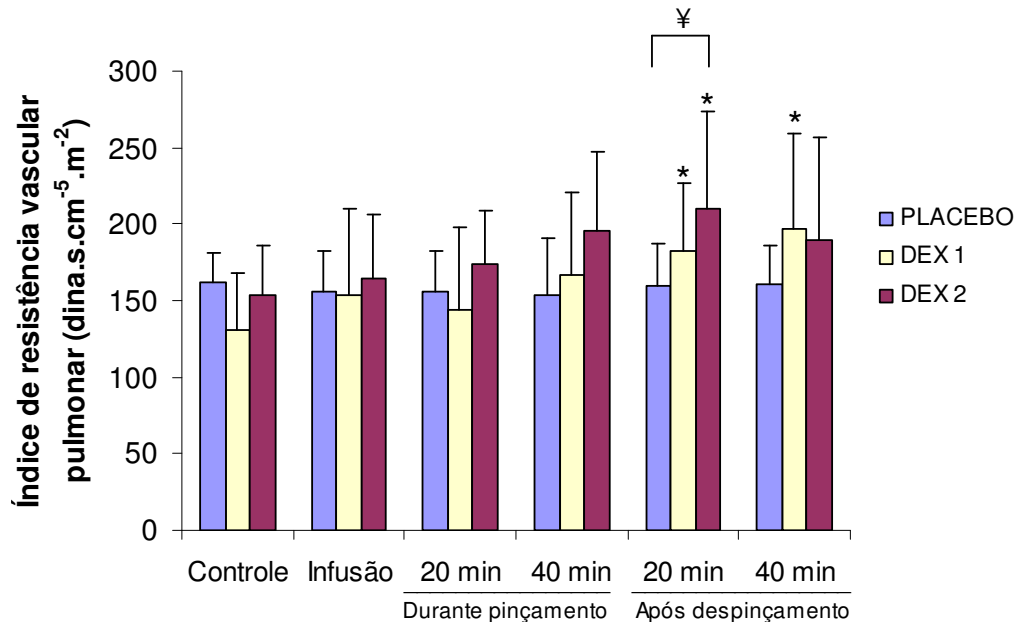


Figura 10 – Média e desvio padrão dos valores do índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados. $¥ p < 0,05$; Dex 2 > placebo; * $p < 0,05$; em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação ao índice de resistência vascular pulmonar, o pinçamento e despinçamento infra-renal da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos do grupo placebo. No grupo Dex 1, seus valores foram significativamente maiores durante o despinçamento aórtico. Já no grupo Dex 2, houve aumento significativo dos seus valores aos 20 minutos do despinçamento aórtico. Entre os grupos, somente após 20 minutos do despinçamento aórtico, seus valores foram significativamente mais elevados no grupo Dex 2 em relação ao grupo placebo.

4.11 Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

Tabela 11 – Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m.m^{-2}) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	31,4 ± 9,2	37,0 ± 8,2	32,6 ± 10,1
Infusão	32,1 ± 9,6	43,4 ± 9,4	39,0 ± 9,7
Aox20	38,4 ± 10,1	47,5 ± 12,7	41,2 ± 11,0
Aox40	44,0 ± 8,1	48,2 ± 11,2	38,0 ± 9,0
DAox20	36,1 ± 8,9	43,5 ± 10,1	32,4 ± 7,1
DAox40	35,0 ± 10,2	42,5 ± 9,5	33,0 ± 9,5

p > 0,05

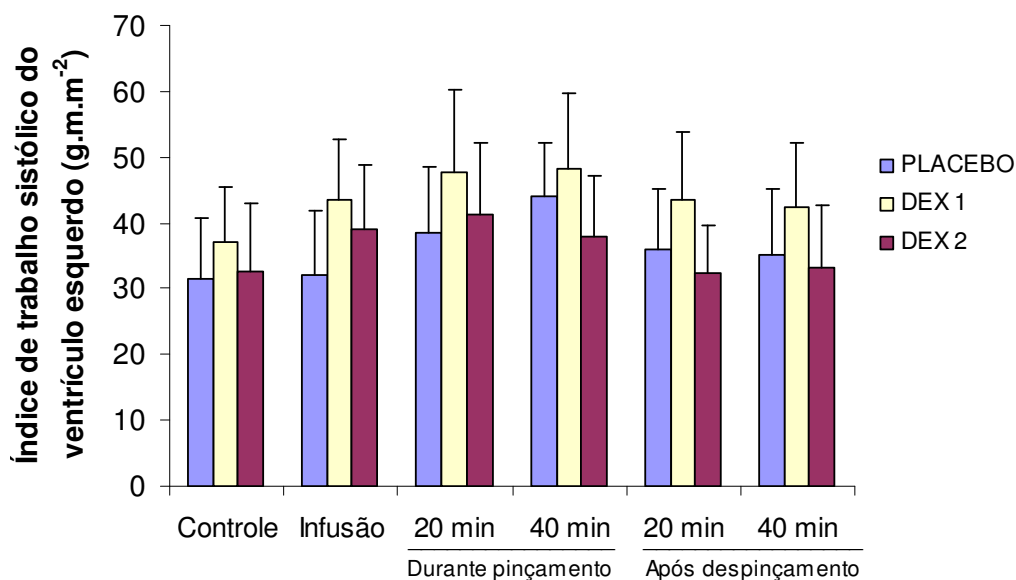


Figura 11 – Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m.m^{-2}) observados nos três grupos nos momentos estudados. (p>0,05)

Comentário geral: os valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo não apresentaram diferença significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.12 Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito

Tabela 12 – Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m.m^{-2}) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	3,3 ± 1,6	3,1 ± 0,9	2,8 ± 1,0
Infusão	3,3 ± 1,5	3,0 ± 1,0	2,6 ± 1,0
Aox20	3,6 ± 1,4	3,1 ± 1,4	3,0 ± 1,1
Aox40	3,8 ± 1,3	3,2 ± 1,0	2,7 ± 0,7
DAox20	3,7 ± 1,3	3,0 ± 1,1	2,5 ± 0,7
DAox40	3,6 ± 1,5	3,0 ± 1,0	2,3 ± 0,7

$p > 0,05$

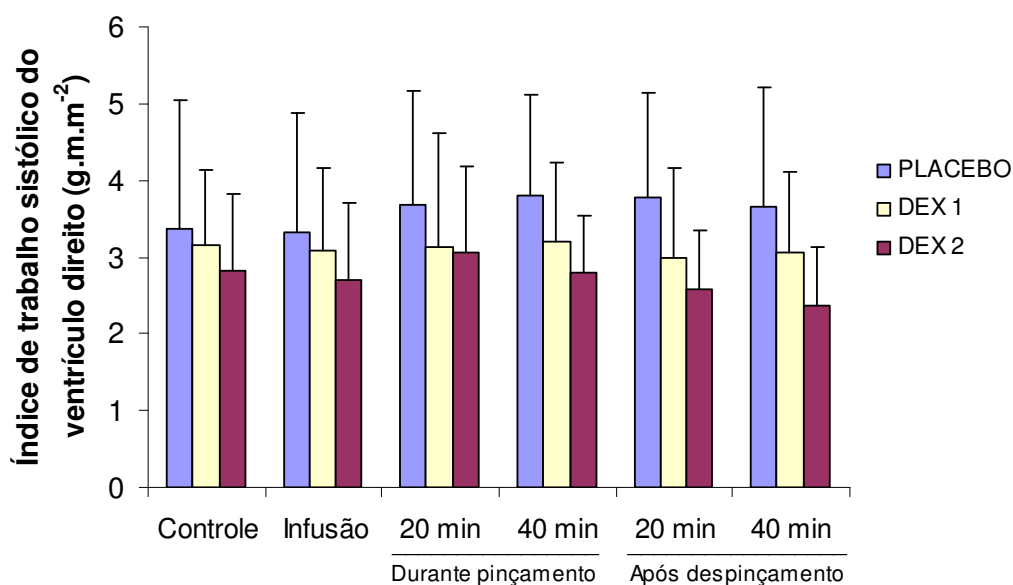


Figura 12 – Média e desvio padrão dos valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m.m^{-2}) observados nos três grupos nos momentos estudados. ($p > 0,05$)

Comentário geral: os valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito não apresentaram diferença significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.13 Hemoglobina

Tabela 13 – Média e desvio padrão dos valores de hemoglobina (g.dl^{-1}) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	11,82 ± 2,58	10,34 ± 2,29	12,50 ± 3,07
Infusão	12,02 ± 2,67	11,09 ± 2,16	13,00 ± 3,24
Aox20	12,10 ± 2,54	11,61 ± 2,19	13,37 ± 2,65
Aox40	12,37 ± 2,74	11,79 ± 2,09	13,54 ± 2,81
DAox20	12,44 ± 2,83	11,67 ± 2,50	13,69 ± 2,76
DAox40	11,80 ± 2,87	11,52 ± 2,16	13,59 ± 2,97

$p > 0,05$

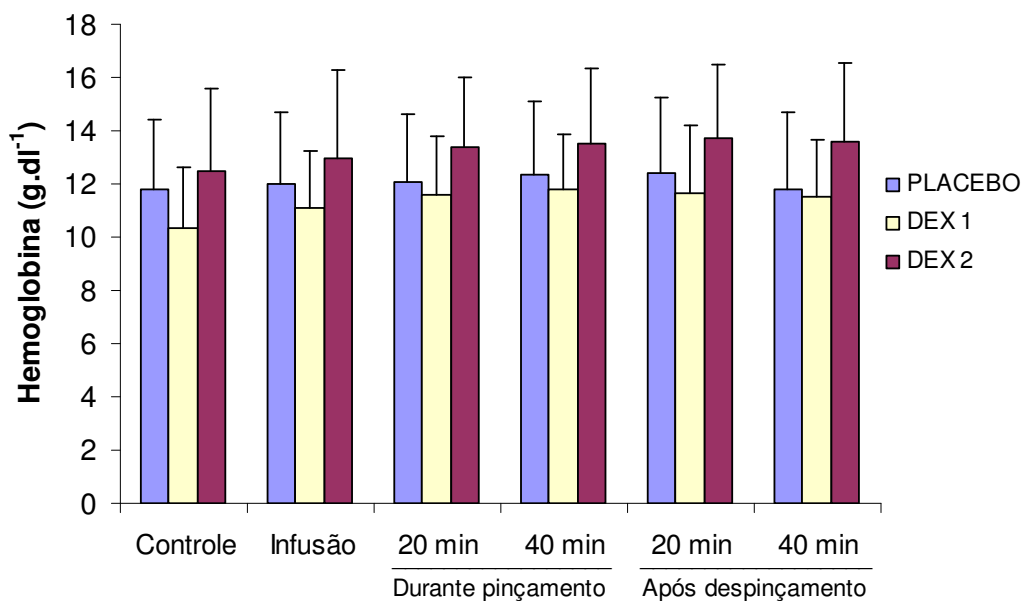


Figura 13 – Média e desvio padrão dos valores de hemoglobina (g.dl^{-1}) observados nos três grupos nos momentos estudados. ($p > 0,05$)

Comentário geral: os valores da hemoglobina não apresentaram diferença significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.14 pH Arterial

Tabela 14 – Média e desvio padrão dos valores do pH arterial durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	7,34 ± 0,03	7,34 ± 0,03	7,36 ± 0,05
Infusão	7,33 ± 0,03	7,33 ± 0,03	7,34 ± 0,04
Aox20	7,33 ± 0,03	7,33 ± 0,03	7,35 ± 0,04
Aox40	7,31 ± 0,03	7,31 ± 0,03	7,34 ± 0,04
DAox20	7,30 ± 0,04	7,30 ± 0,04	7,33 ± 0,04
DAox40	7,32 ± 0,03	7,32 ± 0,03	7,33 ± 0,04

$p > 0,05$

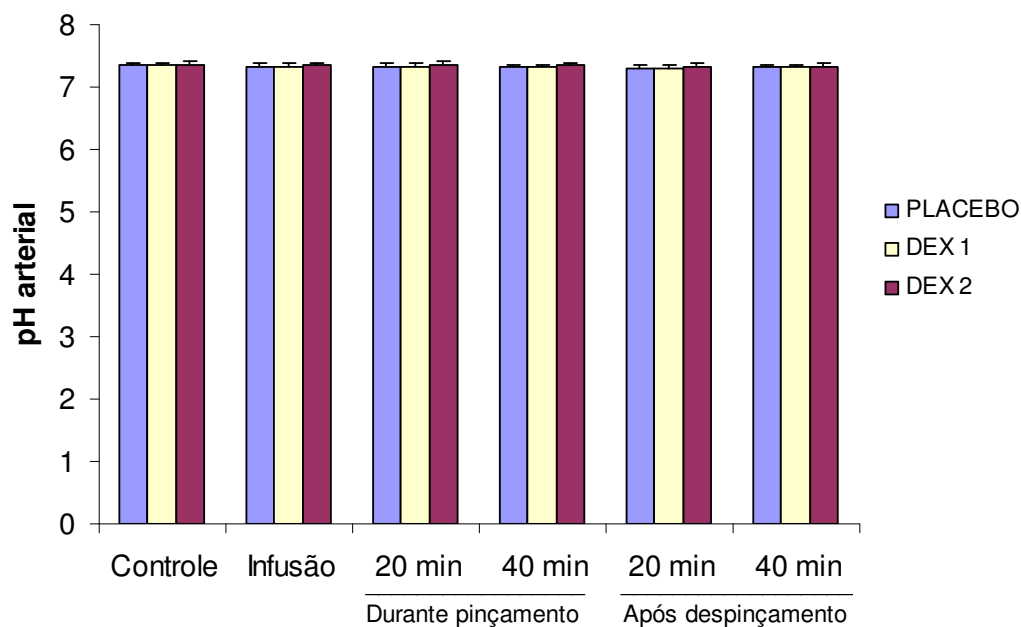


Figura 14 – Média e desvio padrão dos valores do pH arterial observados nos três grupos nos momentos estudados. ($p > 0,05$)

Comentário geral: os valores do pH arterial não apresentaram diferença significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.15 Saturação de Oxigênio do Sangue Venoso Misto

Tabela 15 – Média e desvio padrão dos valores da saturação de oxigênio do sangue venoso misto (%) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	76 ± 9 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	77 ± 6 aA	76 ± 9 aA
Infusão	77 ± 9 aA	77 ± 6 aA	69 ± 10 bB
Aox20	77 ± 9 aA	78 ± 7 aA	72 ± 11 aA
Aox40	78 ± 9 aA	75 ± 7 aAB	72 ± 12 aB
DAox20	79 ± 6 aA	74 ± 6 aAB	69 ± 12 bB
DAox40	78 ± 7 aA	72 ± 4 aA	67 ± 12 bB

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

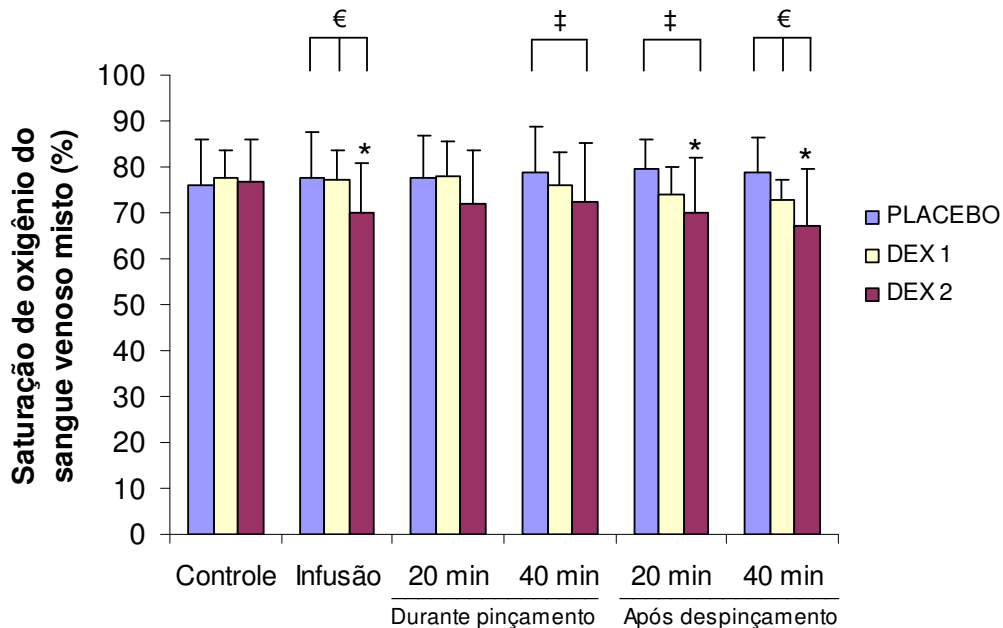


Figura 15 – Média e desvio padrão dos valores da saturação de oxigênio do sangue venoso misto (%) observados nos três grupos nos momentos estudados. ‡p < 0,05: Dex 2 < placebo; € p < 0,05: Dex 2 < (placebo = Dex 1); * p < 0,05: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à saturação de oxigênio do sangue venoso misto, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre momentos dos grupos placebo e Dex 1. Em Dex 2, seus valores diminuíram significativamente durante a infusão e após o despinçamento. Entre os grupos, os valores de Dex 2 foram significativamente menores do que os de Dex 1 e placebo durante a infusão e após 40 minutos do despinçamento e, em relação ao placebo, aos 40 minutos do pinçamento e após 20 minutos do despinçamento.

4.16 Índice de Transporte de Oxigênio

Tabela 16 – Média e desvio padrão dos valores do índice de transporte de oxigênio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	629 ± 220 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	554 ± 142 aA	598 ± 198 aA
Infusão	659 ± 235 aA	465 ± 120 abB	432 ± 145 bB
Aox20	694 ± 222 aA	473 ± 127 abB	460 ± 164 bB
Aox40	720 ± 174 aA	468 ± 89 abB	443 ± 140 bB
DAox20	727 ± 225 aA	443 ± 114 abB	410 ± 136 bB
DAox40	678 ± 242 aA	419 ± 67 bB	397 ± 138 bB

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

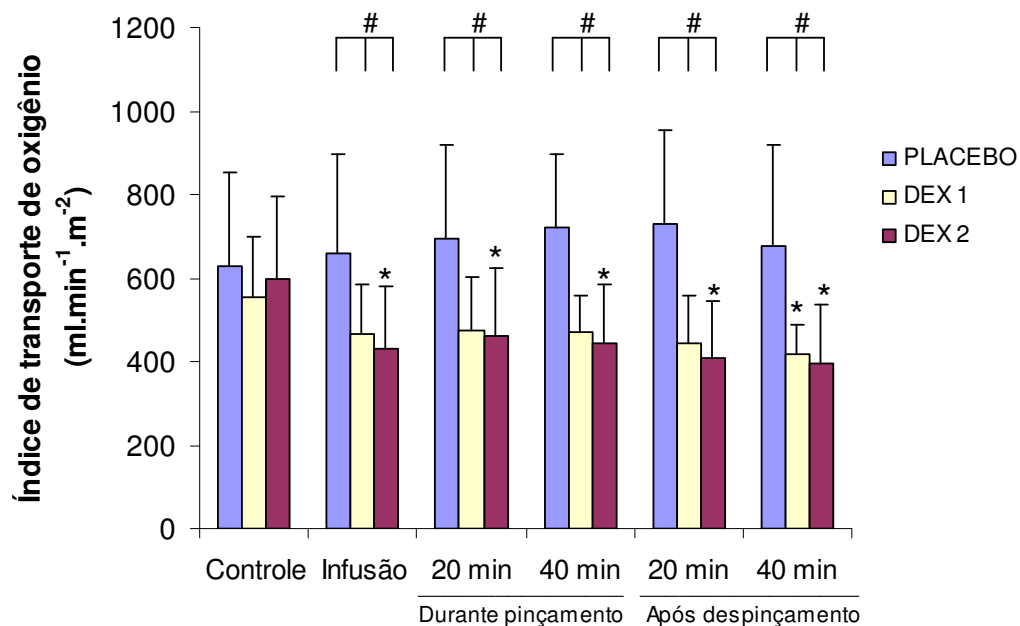


Figura 16 – Média e desvio padrão dos valores do índice de transporte de oxigênio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados. # $p < 0,05$: placebo > (Dex 1 = Dex 2); * $p < 0,05$: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação ao índice de transporte de oxigênio, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre os momentos do grupo placebo. No grupo Dex 1, houve diminuição significativa dos valores após 40 minutos do despinçamento. Já em Dex 2, a partir da infusão, seus valores diminuíram significativamente até o término do experimento. Entre os grupos, o placebo foi maior do que Dex 1 e Dex 2 desde o momento da infusão até o final do experimento.

4.17 Índice de Consumo de Oxigênio

Tabela 17 – Média e desvio padrão dos valores do índice de consumo de oxigênio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	153 ± 70	132 ± 18	137 ± 34
Infusão	148 ± 52	112 ± 21	132 ± 58
Aox20	156 ± 53	111 ± 28	128 ± 64
Aox40	159 ± 73	121 ± 26	120 ± 51
DAox20	155 ± 47	121 ± 24	120 ± 43
DAox40	146 ± 45	123 ± 21	125 ± 42

$p > 0,05$

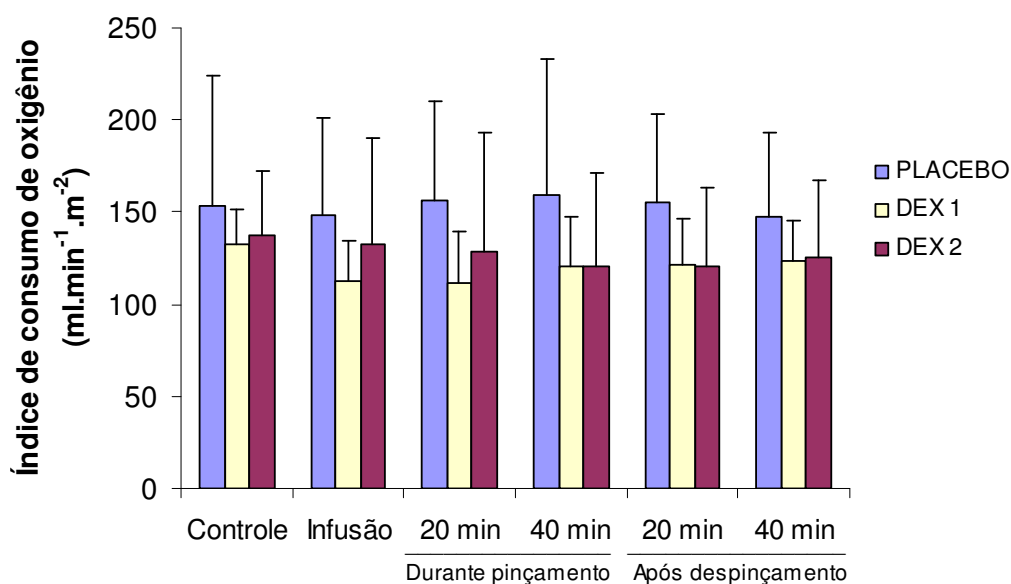


Figura 17 – Média e desvio padrão dos valores do índice de consumo de oxigênio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) observados nos três grupos nos momentos estudados. ($p > 0,05$)

Comentário geral: os valores do índice de consumo de oxigênio não apresentaram diferença significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.18 Extração de Oxigênio

Tabela 18 – Média e desvio padrão dos valores de extração de oxigênio (%) durante o controle, infusão da solução, pinçamento aórtico infra-renal aos 20 (Aox20) e 40 minutos (Aox40) e após o despinçamento aos 20 (DAox20) e aos 40 minutos (DAox40) nos três grupos experimentais.

Momentos	Grupos		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
Controle	25,7 ± 9,6 a ⁽¹⁾ A ⁽²⁾	25,6 ± 6,2 aA	24,9 ± 9,0 bA
Infusão	24,4 ± 10,0 aA	26,0 ± 6,9 aA	31,6 ± 10,6 abA
Aox20	24,2 ± 9,6 aA	27,0 ± 13,7 aA	29,4 ± 11,3 abA
Aox40	22,8 ± 10,0 aA	28,1 ± 10,6 aA	29,1 ± 12,5 abA
DAox20	22,3 ± 6,9 aB	27,0 ± 6,0 aAB	31,4 ± 11,7 abA
DAox40	23,0 ± 7,4 aB	28,4 ± 4,3 aAB	33,9 ± 11,9 aA

¹ Momentos em cada grupo, seguidos de letras minúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

² Grupos em cada momento, seguidos de letras maiúsculas diferentes, diferem estatisticamente (p < 0,05).

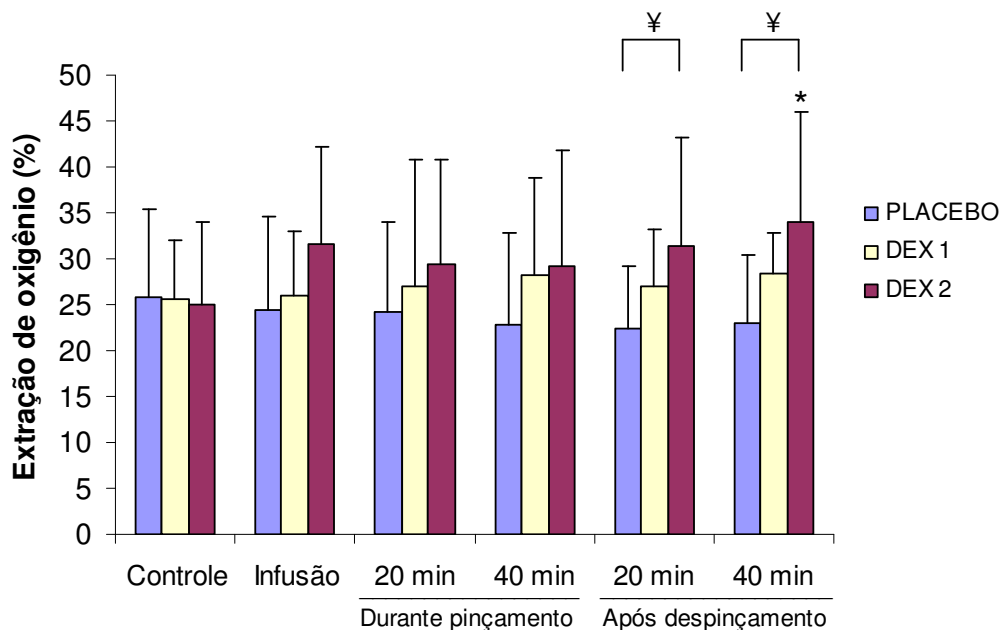


Figura 18 – Média e desvio padrão dos valores de extração de oxigênio (%) observados nos três grupos nos momentos estudados. ¥ p < 0,05: Dex 2 > placebo; * p < 0,05: em relação ao controle no mesmo grupo.

Comentário geral: em relação à extração de oxigênio, o pinçamento e despinçamento da aorta não determinaram diferença significativa entre momentos dos grupos placebo e Dex 1. No grupo Dex 2, seus valores aumentaram significativamente após 40 minutos do despinçamento. Entre os grupos, após o despinçamento aórtico, Dex 2 apresentou valores significativamente maiores em relação ao placebo.

5 DISCUSSÃO

5.1 Discussão da Metodologia

5.1.1 Animais e técnica anestésica

O cão foi escolhido para o experimento por ser de fácil manuseio, apresentar padrões cardiovasculares compatíveis com os do homem e apresentar tamanho apropriado para suportar a preparação cirúrgica necessária e a monitorização hemodinâmica, por meio de cateter de Swan-Ganz 7F, que é utilizado em pacientes adultos. Assim, os cães estudados tinham porte médio ou grande e apresentavam entre 17 e 29 kg e comprimento ao redor de 105 cm, para que se pudesse utilizar adequadamente o cateter de Swan-Ganz.

A indução da anestesia foi realizada com fentanil e propofol, que no cão, nas doses utilizadas, provocam pouca alteração hemodinâmica (Braz et al., 1976; Nascimento et al., 1994).

A manutenção da anestesia foi realizada com sevoflurano, utilizando-se na preparação cirúrgica uma CAM, para evitar que ocorressem alterações cardiovasculares importantes. Trinta minutos antes do início dos momentos do estudo, a concentração do sevoflurano foi reduzida em 25% (0,75 CAM). Tal redução foi necessária para evitar que ocorresse alteração importante nos atributos cardiovasculares, em momentos nos quais já não havia mais estímulo doloroso intenso. Em adição, deve-se considerar que a dexmedetomidina diminui a CAM do sevoflurano em 17% (Fragen & Fitzgerald, 1999).

Como bloqueador neuromuscular foi utilizado o rocurônio que, nas doses utilizadas, não provoca no cão alteração hemodinâmica significativa (Braz et al., 2004).

Este fármaco não estimula o gânglio autonômico, não libera histamina e apresenta pequeno efeito sobre os receptores muscarínicos cardíacos, não produzindo aumento de frequência cardíaca e de pressão arterial média (Savarese et al., 1994).

5.1.2 Hidratação

Todos os animais foram hidratados com solução de Ringer com lactato, inicialmente em velocidade de injeção de $18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e, ao iniciar-se o período de estabilização hemodinâmica, diminuído para $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Essa expansão inicial do volume intravascular foi realizada para otimizar a volemia, caso algum cão estivesse desidratado, reduzindo a possibilidade de que a ventilação com pressão positiva causasse alterações hemodinâmicas.

5.1.3 Suporte ventilatório

Os animais foram submetidos a ventilação controlada, com volume corrente de 20 ml.kg^{-1} e frequência respiratória de 10 a 15 movimentos.min⁻¹, com o objetivo de manter a $P_{\text{ET}} \text{ CO}_2$ entre 35 e 40 mm Hg. Utilizou-se pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 2 cm H₂O, pois o aparelho de ventilação tem programação que não permite diminuir ou suspender esse valor. O valor da PEEP parece-nos muito baixo para ter promovido alteração cardiovascular importante durante a realização da pesquisa. A ventilação com pressão positiva pode reduzir a pré-carga, com subsequente diminuição do débito cardíaco. A expansão volêmica, como a realizada em nosso experimento, tende a minimizar essas alterações.

5.2 Discussão dos Resultados

5.2.1 Atributos cardiovasculares

Comportamento do modelo experimental frente à técnica anestésica e à preparação cirúrgica

Em cães não anestesiados, Gilmore (1965) encontrou valores de frequência cardíaca de 110 bat.min⁻¹. Esses valores são inferiores, ao redor de 15%, aos encontrados no momento controle dos três grupos (Tabela 2). Tal elevação tem sido observada em animais anestesiados com sevoflurano (Bernard et al., 1990).

Nos três grupos estudados, a pressão arterial média apresentou valores um pouco abaixo, 15% a 20% (Tabela e Figura 3), dos valores descritos para o cão em vigília, de porte médio a grande, que são de 104 ± 12 mm Hg (Haskins, 1996). O sevoflurano causa diminuição dosedependente da pressão arterial que pode estar relacionada à diminuição do volume sistólico e/ou resistência vascular sistêmica (Bernard et al., 1990; Mutoh et al., 1997). Resultados semelhantes de pressão arterial média foram obtidos por outros autores quando utilizaram o sevoflurano, na concentração de 0,75% CAM (Bisinotto & Braz, 2003).

Os valores médios da pressão da artéria pulmonar de 10-11 mm Hg, observados nos três grupos experimentais (Tabela e Figura 5), são inferiores aos do cão em vigília, que é de 15 mm Hg (Haskins, 1996), mas semelhantes aos obtidos por outros autores quando utilizaram anestésicos halogenados, como o sevoflurano (Bisinotto & Braz, 2003).

A pressão média do átrio direito, um bom parâmetro do estado da pré-carga, apresentou nos três grupos (Tabela e Figura 4) valores dentro da faixa de

normalidade no cão submetido à expansão volêmica (Vilella et al., 2003; Braz et al. 2004).

Um pouco abaixo dos limites de normalidade para o cão também se encontram os valores do índice cardíaco (Tabela e Figura 8), que estiveram abaixo dos valores de $4,6 \pm 1,3 \text{ l.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ para o cão em vigília (Haskins, 1996), mas semelhantes aos obtidos no cão sob anestesia com 0,75 CAM de sevoflurano (Bisinotto & Braz, 2003).

Os valores do índice de resistência vascular sistêmica foram semelhantes aos encontrados por outros autores quando utilizaram o sevoflurano como anestésico halogenado (Bisinotto & Braz, 2003).

Em resumo, parece-nos que a utilização do sevoflurano em baixa concentração não determinou alterações hemodinâmicas importantes, com exceção de pequena diminuição do índice cardíaco e da pressão arterial média e aumento, também pequeno, da frequência cardíaca. Esta última provavelmente determinada pela atividade barorreceptora causada pela diminuição da pressão arterial média.

Comportamento do modelo experimental frente à inalação do sevoflurano durante o pinçamento aórtico

A hipertensão arterial é sempre a resposta mais observada durante o pinçamento aórtico (Gelman, 1995). Na presente pesquisa, o aumento da pressão arterial média durante o pinçamento aórtico foi da ordem de 19% (Tabela e Figura 3).

O aumento da pressão arterial média durante o pinçamento não foi acompanhado por alterações significantes das pressões de enchimento - pressão média do átrio direito (Tabela e Figura 4) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 6).

Vários autores têm observado aumento das pressões de enchimento durante o pinçamento aórtico (Roizen et al., 1984; Harpole et al., 1989; Bisinotto & Braz, 2003), enquanto outros autores não têm encontrado alterações dessas pressões (Seeman-Loading et al., 1996).

Muitos pesquisadores atribuem como causa principal do aumento da pressão arterial durante o pinçamento aórtico o súbito aumento da impedância ao fluxo aórtico, com aumento da pós-carga (Kien et al., 1987) acompanhado, muitas vezes, de diminuição do índice cardíaco (Roizen et al., 1984). Em nosso experimento, o índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9) e o índice cardíaco (Tabela e Figura 8) não se alteraram significativamente durante o pinçamento aórtico.

Quintin et al. (1990), estudando no homem o pinçamento aórtico abdominal, observaram que houve recolhimento venoso passivo distal ao pinçamento, com aumento da liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e de angiotensina, que determinaram vasoconstrição, tanto proximal quanto distal ao pinçamento, o que provocou diminuição do sistema de capacitância. Em consequência, ocorreu deslocamento do volume sangüíneo proximal ao pinçamento, com grande interferência no retorno venoso, ou seja, na pré-carga, na dependência do nível do pinçamento aórtico (supra ou infracelíaco). Assim, no supracelíaco, o retorno venoso sempre aumentou porque o deslocamento do volume sangüíneo ocorreu em direção aos músculos proximais ao pinçamento, pulmões e cérebro. Já no pinçamento infracelíaco, ocorreu deslocamento do volume sangüíneo em direção aos órgãos esplâncnicos ou para outros tecidos proximais ao pinçamento. Se o tônus esplâncnico estiver diminuído, haverá diminuição do retorno venoso; mas se estiver elevado, haverá aumento do retorno venoso (Vandermeer et al., 1993). Como consequência, a distribuição de sangue

entre a vasculatura esplâncica e a não esplâncica determinará as alterações da pré-carga.

O nível do pinçamento é o principal fator determinante das alterações cardiovasculares. Segundo Roizen et al. (1984), as alterações hemodinâmicas durante o pinçamento da aorta infra-renal no homem, verificadas por ecocardiografia transesofágica, são caracterizadas por pequena alteração da pressão arterial (2%); nenhuma alteração da pressão da artéria pulmonar ocluída, esta última indicativa da pressão diastólica ventricular esquerda, pequenas alterações (10%) das superfícies diastólicas e sistólicas finais do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção (-3%); e nenhuma anormalidade da cinética ventricular. Em contraste, no pinçamento supra-renal ou, sobretudo, no supracelíaco, as alterações dos atributos hemodinâmicos são mais significativas, com aumento superior a 50% da pressão arterial, diminuição de 40% da fração de ejeção e diminuição de 28% da área diastólica final e de 70% da área sistólica final. Observaram, também, a ocorrência de anormalidades da contração do ventrículo esquerdo em 33% dos pacientes durante a oclusão aórtica infracelíaca e em 92% em posição supracelíaca.

O aumento da duração do pinçamento aórtico geralmente aumenta a resistência vascular sistêmica e diminui o débito cardíaco (Farrand & Horvath, 1958) por motivos ainda não perfeitamente esclarecidos. O pinçamento aórtico pode aumentar a pressão aórtica proximal e, em conseqüência, aumentar o gradiente pressórico entre a membrana capilar dos vasos e os tecidos na parte superior do corpo, o que ocasiona deslocamento de líquido intravascular para o espaço intersticial, reduz o volume sanguíneo circulante e aumenta a resistência vascular sistêmica. A liberação e acúmulo de substâncias vasoativas também podem ter importante papel nas alterações dependentes da duração do pinçamento, incluindo a resistência vascular sistêmica.

Na presente pesquisa, a duração do pinçamento foi relativamente pequena e insuficiente para determinar alterações cardiovasculares tempodependentes.

A doença cardíaca pode alterar a resposta adaptativa normal do coração à oclusão aórtica, ou seja, a dilatação compensatória do ventrículo esquerdo, por meio do mecanismo de Frank-Starling, o aumento da contratilidade miocárdica e do fluxo sanguíneo coronariano, este último de forma compensatória. As diferentes respostas ao pinçamento aórtico de pacientes com e sem doença arterial coronariana sugerem que, na presença de alteração de contratilidade miocárdica ou de aumento no volume ventricular diastólico final, pode não ocorrer o mecanismo de Frank-Starling e, como consequência, haver o desenvolvimento de isquemia miocárdica e de falência ventricular esquerda quando houver aumento abrupto da pós-carga (Cunningham, 1989).

Caso o paciente apresente doença coronariana associada à limitada complacência ventricular esquerda, poderão ocorrer elevação exagerada da pressão arterial, aumento nos volumes diastólico e sistólico ventriculares finais, diminuição da fração de ejeção e aumento das pressões da artéria pulmonar e de oclusão da artéria pulmonar, mesmo durante pinçamento mais distal, como o infra-renal da aorta (Gelman, 1995).

Um aspecto relevante na comparação dos resultados de nosso experimento em relação aos achados no homem, é que neste a maioria das intervenções cirúrgicas que envolvem o pinçamento aórtico é realizada em pacientes idosos com algum grau de disfunção miocárdica, como doença oclusiva coronariana, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunção renal e diabetes, portanto com limitada reserva de órgãos. Por sua vez, na presente pesquisa, o modelo experimental adotado envolveu cães com capacidade adaptativa aparentemente normal da espécie às diferentes situações hemodinâmicas.

Um fato que deve ser considerado é que a massa muscular nas patas posteriores do cão é menor que a dos membros inferiores do homem, o que pode ter colaborado para que não ocorressem alterações do retorno venoso no grupo placebo durante o pinçamento aórtico.

O pinçamento aórtico também pode alterar alguns fatores humorais, como o sistema renina-angiotensina e as catecolaminas por meio do sistema nervoso autônomo além de ocasionar eventual acidose metabólica.

O pinçamento da aorta abdominal associa-se com menor elevação das catecolaminas plasmáticas do que o pinçamento da aorta torácica (Gelman et al., 1993). Ressalte-se ainda que a elevação dos níveis de catecolaminas, principalmente da noradrenalina, ocorre mais intensamente após o despinçamento aórtico (Quintin et al., 1990).

Hong et al. (1992), ao utilizarem durante o pinçamento aórtico no rato o prazosin, um antagonista α_1 -adrenérgico, observaram diminuição da hipertensão arterial. Este resultado, segundo os autores, reforça a importância da descarga adrenérgica que ocorre após o pinçamento aórtico.

Dessa maneira, o aumento das catecolaminas explica, em parte, o aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial que podem ocorrer após o pinçamento da aorta (Gelman et al., 1993). No entanto, as causas de descarga simpática durante o pinçamento e o despinçamento são complexas e multifatoriais e geralmente ocorrem por mecanismos reflexos seguintes à hipertensão e distensão aórtica ou à hipotensão (Pagani et al., 1982).

O sistema renina-angiotensina apresenta aumento de sua atividade durante o pinçamento aórtico, fato observado em cães (Berkowitz & Shetty, 1974) e no homem (Kataja et al., 1989). O aumento da atividade da renina durante o pinçamento

supra-renal ocorre pela diminuição da pressão de perfusão nas arteríolas aferentes renais. No entanto, o motivo do aumento da renina durante o pinçamento infra-renal não está bem determinado. Não se encontram explicações objetivas na literatura e podem ocorrer em consequência de alterações do pinçamento aórtico, como a redistribuição da volemia (Gelman, 1995).

Hong et al. (1992), estudando em ratos o efeito da administração prévia de drogas inibidoras de enzima conversora de angiotensina, observaram diminuição da incidência de hipertensão durante o pinçamento aórtico, o que sugere, segundo os autores, a participação significativa do sistema renina-angiotensina sobre o mecanismo de hipertensão decorrente do pinçamento aórtico.

Em nosso meio, utilizando modelo experimental semelhante àquele empregado por nós, Achôa et al. (2003) verificaram em cães sob anestesia venosa com pentobarbital sódico (30 mg.kg^{-1}) que o pinçamento aórtico infra-renal determinou aumento significativo, da ordem de 20%, da pressão arterial média, acompanhado de aumento significativo das pressões de enchimento e do índice cardíaco, mas não do índice de resistência vascular sistêmica. Já Bisinotto & Braz (2003) verificaram em cães, após indução anestésica com propofol (6 mg.kg^{-1}) e sob anestesia inalatória com a concentração de 0,75 CAM de halotano, isoflurano ou sevoflurano, que não houve diferença significativa de comportamento dos principais atributos cardiovasculares durante o pinçamento aórtico, caracterizado por pequeno aumento das pressões de enchimento, da pressão arterial média e do índice cardíaco, mas também sem alteração significativa do índice de resistência vascular sistêmica.

A utilização de analgesia no intra-operatório com o fentanil, que pode ter contribuído para menor resposta hormonal e hemodinâmica ao pinçamento aórtico, pode

explicar as diferenças hemodinâmicas encontradas entre a nossa pesquisa e as pesquisas citadas (Achôa et al., 2003; Bisinotto & Braz, 2003).

Em resumo, no modelo experimental utilizado, o pinçamento infra-renal da aorta determinou aumento da pressão arterial média, sem que ocorresse aumento das pressões de enchimento. Por outro lado, o índice de resistência vascular sistêmico não se alterou significativamente.

Comportamento do modelo experimental frente à inalação do sevoflurano durante o despinçamento aórtico

Após o despinçamento aórtico, a única alteração significativa foi a diminuição dos valores de pressão arterial média, que retornaram a valores semelhantes aos do controle (Tabela e Figura 3). Nas pesquisas experimentais em cão, após despinçamento aórtico infra-renal, as alterações hemodinâmicas que ocorreram durante o pinçamento aórtico também retornaram a valores semelhantes aos do controle (Achôa et al., 2003; Bisinotto & Braz, 2003).

No despinçamento da aorta podem ocorrer alterações hemodinâmicas cuja magnitude depende, entre outros fatores, do local e da duração do pinçamento e do estado hemodinâmico do paciente, ou seja, do estado volêmico e/ou dos valores da hemoglobina. Mas há, consistentemente, diminuição da pressão arterial média acompanhada por diminuição da resistência vascular sistêmica (Gelman, 1995).

Vários fatores podem contribuir para a gênese dessas respostas. A resposta inicial, já observada imediatamente após a retirada do pinçamento, sugere um reflexo ou um fenômeno mecânico, ou seja, o fluxo sanguíneo aumenta, preenchendo o espaço criado pelo decréscimo do tônus vasomotor. Este último é provavelmente resultante da hipóxia tecidual, do acúmulo de componentes vasodepressores produzidos

pelos tecidos isquêmicos, da resposta miogênica, ou mesmo aos três fatores citados. O seqüestro de sangue nas veias distais à oclusão e o aumento do fluxo sangüíneo nos membros são, aparentemente, os responsáveis pelo decréscimo no retorno venoso e, conseqüentemente, da diminuição da pressão arterial após o despinçamento.

Constitui-se também em importante componente da resposta ao despinçamento a hiperemia reativa, cuja resposta máxima ocorre 15 minutos após o despinçamento e tem como origem a influência da atividade de mediadores, em sua maioria vasodilatadores, como radicais livres de oxigênio, adenosina, hipoxantina, prostaglandinas, endotoxinas, citocinas e fator depressor do miocárdio, entre outros, que são produzidos durante o pinçamento aórtico e liberados para a circulação após o estabelecimento da reperfusão distal (Schoenberg et al., 1985; Nielsen et al., 1994). Pode ocorrer também hipóxia e mesmo anoxia no território isquêmico, que podem provocar relaxamento da musculatura lisa vascular (Gelman, 1995).

Em pacientes submetidos à liberação da oclusão aórtica, o mecanismo de retenção volêmica nos vasos distais ao pinçamento aórtico associado ao aumento de fluxo sangüíneo para essa região é a causa de diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco e da pressão arterial. Por isso, há necessidade de reposição volêmica adequada para prevenir essas alterações.

Na presente pesquisa, as pequenas alterações hemodinâmicas que ocorreram após o despinçamento aórtico certamente devem ser creditadas à expansão volêmica, ao pequeno período de pinçamento e ao fato de ter-se utilizado o halogenado em baixa concentração.

Na prática clínica, antes do despinçamento aórtico, são verificados o *status* volêmico e os valores da hemoglobina, é feita superficialização do plano anestésico e solicita-se ao cirurgião que realize liberação gradual do pinçamento aórtico.

Este último cuidado reduz o grau de reoxigenação e, conseqüentemente, a produção de radicais livres de oxigênio, além de impedir que ocorra liberação maciça e rápida de substâncias vasoativas e de mediadores cardiodepressores dos tecidos isquêmicos. Sendo necessário, pode-se ainda solicitar à equipe cirúrgica que refaça o pinçamento caso ocorra hipotensão importante após o despinçamento.

Outra conduta freqüentemente utilizada para a manutenção hemodinâmica é a utilização de vasoconstritores sistêmicos. Frente a esses agentes, na maioria das vezes, ocorre maior constrição da vasculatura situada acima do pinçamento do que daquela abaixo, já que nesta região pode haver algum grau de acidose e vasodilatação. Essa resposta vasopressora diferenciada pode estabelecer um gradiente pressórico e promover a redistribuição do volume sanguíneo, da parte superior para a parte inferior do corpo, o que geralmente se associa com menor grau de hipotensão arterial.

Em resumo, o comportamento hemodinâmico no grupo placebo, após o despinçamento infra-renal da aorta, foi caracterizado pelo retorno dos valores da pressão arterial média a valores semelhantes aos do momento controle.

Comportamento do modelo experimental frente à infusão da dexmedetomidina

A infusão de dexmedetomidina, nas duas doses empregadas, determinou importante diminuição da freqüência cardíaca (Tabela e Figura 2) e do índice cardíaco (Tabela e Figura 8), que não foram acompanhados por alteração significativa da pressão arterial média (Tabela e Figura 3). Por outro lado, com a maior dose de dexmedetomidina, houve aumento do índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9) e das pressões de enchimento (Tabelas 4 e 6; Figuras 4 e 6). Entre os grupos,

os valores da frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e do índice cardíaco (Tabela e Figura 8), com as duas doses de dexmedetomidina, foram significativamente menores do que os do grupo placebo. Com relação às pressões de enchimento (Tabelas 4 e 6) e a pressão média da artéria pulmonar (Tabela 5), verificaram-se valores maiores com o grupo Dex 2 em relação ao grupo Dex 1 e ao placebo. O índice de resistência vascular sistêmica (Tabela 9) foi significativamente maior em relação ao do grupo placebo, mas somente em relação à Dex 2. Por outro lado, o índice sistólico (Tabela e Figura 7) aumentou apenas com a menor dose da dexmedetomidina e foi significativamente maior em relação ao grupo placebo.

A frequência cardíaca reduz-se em graus variáveis após a administração dos α_2 -adrenérgicos, tanto no homem (Bloor et al., 1992b) como em animais de experimentação (Proctor et al., 1991). Essa ação pode ser explicada pela ativação dos α_2 -receptores pré-sinápticos das terminações periféricas, com redução da exocitose de noradrenalina (de Jonge et al., 1981), e pelo efeito simpatolítico da dexmedetomidina sobre o sistema nervoso central (Engelhard et al., 2002). Em injeções intravenosas rápidas, a elevada concentração plasmática da droga resulta em estimulação dos receptores α_2 da musculatura lisa vascular periférica. Isso causa súbito aumento da pressão arterial, seguido por breve episódio de bradicardia reflexa por ativação do barorreflexo (Bloor et al., 1992b). Outros fatores também podem estar envolvidos na redução da frequência cardíaca com os α_2 -agonistas, como o aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático por estimulação do núcleo do trato solitário (Langer et al., 1980), bem como a ativação dos receptores imidazolínicos situados no núcleo do trato solitário (Tibiriça et al., 1991).

A magnitude da alteração da frequência cardíaca é dependente do tônus simpático basal e da frequência cardíaca inicial do paciente. Em voluntários jovens,

saudáveis e não estressados, com baixa frequência cardíaca ao repouso, os α_2 -agonistas têm mínimo ou nenhum efeito na frequência cardíaca (Kauppila et al., 1991). Por outro lado, a dexmedetomidina atenua o aumento da frequência cardíaca que pode ocorrer em resposta ao estresse da intubação traqueal (Jaakola et al., 1992). Adicionalmente, durante o período pós-operatório imediato, quando a frequência cardíaca e o tônus do sistema nervoso simpático estão elevados, o fármaco pode diminuir a frequência cardíaca em 20% a 25% (Jalonen et al., 1997; Talke et al., 2000).

A bradicardia, quando associada à instabilidade hemodinâmica, pode ser revertida pela atropina e pelo glicopirrolato. No entanto, com a utilização de simpatorlíticos, podem ocorrer alterações hemodinâmicas importantes devidas à associação desses fármacos com a dexmedetomidina. Bloor et al. (1992a) estudaram, em cães sob anestesia com isoflurano, os efeitos hemodinâmicos de dexmedetomidina ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em infusão intravenosa de dois minutos) em três grupos de cães. O grupo I recebeu apenas a dexmedetomidina, o grupo II recebeu dexmedetomidina seguida de glicopirrolato ($40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) e o grupo III recebeu dexmedetomidina seguida de nifedipina (10 e $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ seguidos por infusão de $2,5$ e $5,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, respectivamente). No grupo da dexmedetomidina ocorreu aumento da pressão arterial média (20%), diminuição da frequência cardíaca e do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. A administração de glicopirrolato não só bloqueou a bradicardia associada à dexmedetomidina, como provocou grande elevação da frequência cardíaca, pressão arterial média e resistência vascular sistêmica além de diminuição do débito cardíaco. A nifedipina normalizou os atributos que se haviam alterado pela dexmedetomidina. Os autores concluem que o glicopirrolato, ao bloquear reflexamente a bradicardia induzida pela dexmedetomidina, determinou importantes alterações hemodinâmicas. Já a nifedipina, por sua ação

vasodilatadora, reverteu os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina. Segundo os autores, esse resultado confirmou a existência de mecanismo mediado pelo cálcio na vasoconstrição observada com o agonista α_2 -adrenérgico.

Na presente pesquisa, a dose inicial da dexmedetomidina foi realizada em período de 10 minutos, o que não impediu a ocorrência de diminuição significativa da frequência cardíaca (Tabela e Figura 2), mas não foi precedida por aumento da pressão arterial média (Tabela e Figura 3). Bloor et al. (1992b) observaram em voluntários, quando a dexmedetomidina foi administrada na dose de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em *bolus*, o que resultou em níveis plasmáticos de $0,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, aumento transitório da pressão arterial média acompanhado por diminuição da frequência cardíaca. Os autores referem que a bradicardia pode ter ocorrido pela diminuição do tônus simpático e das catecolaminas circulantes ou por aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático, pois não se observou alteração da pressão arterial média que justificasse a ativação do barorreflexo.

Vilella et al. (2003), em cães submetidos a indução anestésica com fentanil e propofol e sob anestesia com isoflurano (0,6 CAM), observaram os efeitos cardiocirculatórios da infusão de dexmedetomidina, em doses semelhantes às aquelas por nós utilizadas (1 e $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Verificaram que não houve alteração significativa dos atributos hemodinâmicos estudados, com exceção da frequência cardíaca, que na menor dose, diminuiu significativamente aos 10 minutos do início da infusão do fármaco, mas não após 60 minutos da infusão; com a maior dose, houve diminuição significativa de seus valores após 10 minutos e 1 hora de infusão e mesmo após 60 minutos da retirada da infusão de dexmedetomidina. No entanto, não houve diferença significativa da frequência cardíaca entre os grupos.

Assim, não foram dosedependente os efeitos da dexmedetomidina na frequência cardíaca na pesquisa de Vilella et al. (2003) e na presente pesquisa, quando a

diminuição da frequência cardíaca ocorreu tanto com a menor dose ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) como com a maior dose ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), sem diferença significativa entre as doses. Ressalte-se que na pesquisa de Vilella et al. (2003) os cães não foram submetidos a tratamento cirúrgico.

Flacke et al. (1990) estudaram os efeitos hemodinâmicos de doses progressivas de dexmedetomidina (1 a $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$) em cães com bloqueio do sistema nervoso autônomo por intermédio de bloqueio espinhal e secção dos nervos vagos. A combinação dos bloqueios do sistema nervoso simpático e parassimpático reduziu moderadamente a pressão arterial média e o índice cardíaco (20%) sem que ocorresse alteração da frequência cardíaca e diminuiu a valores ínfimos as concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina. A dexmedetomidina, quando injetada por via venosa, em *bolus* ou em infusão por 20 minutos, aumentou significativamente a pressão arterial média (máximo de 98%), diminuiu o índice cardíaco (máximo de 59%) e elevou, de forma dosedependente, a resistência vascular sistêmica (máximo de 376%) e as pressões de enchimento sem que ocorresse alteração significativa da frequência cardíaca durante todo o experimento. O uso de atimepazol, um seletivo α_2 -antagonista, antagonizou os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina. Segundo os autores, o bloqueio da via aferente do barorreflexo teria sido responsável pela inibição da ocorrência de bradicardia após a injeção de dexmedetomidina. A diminuição dos níveis plasmáticos das catecolaminas também poderia explicar a ausência de resposta da frequência cardíaca. Por outro lado, os resultados demonstraram que a dexmedetomidina, nas maiores doses, apresenta potente efeito vasoconstritor arteriolar e do sistema de capacitância venosa.

Schmeling et al. (1991) observaram em cães em vigília aumento da resistência vascular sistêmica após doses crescentes de dexmedetomidina por via

venosa, de 1,25, 2,5 e 5,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ com retorno aos valores basais após 60 minutos do término da injeção.

Oku et al. (1996), em coelhos sob anestesia com uretano, que não altera a resposta barorreflexa arterial, compararam animais com inervação intacta e com denervação barorreceptora por meio de secções dos nervos vago e das inervações dos seios carotídeo e da aorta e observaram os efeitos da dexmedetomidina na dose de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, injetada no intervalo de um minuto. Houve aumento inicial com posterior diminuição da pressão arterial média e diminuição da frequência cardíaca em ambos os grupos, que, no grupo denervado, não pôde ser explicada por ativação barorreflexa. Foi também avaliada a atividade do sistema nervoso simpático renal por meio de eletrodos de prata bipolares colocados junto à inervação simpática renal. No grupo nervo-intacto, com a dexmedetomidina a atividade simpática renal alterou-se de forma recíproca às alterações da pressão arterial média, enquanto no grupo denervado tanto a atividade simpática renal como a pressão arterial média decresceram significativamente após aumento inicial e transitório da pressão arterial média. Esses resultados indicam que a supressão da atividade nervosa simpática pode ser um dos mecanismos pelo qual a dexmedetomidina induz hipotensão arterial, embora possa não ser a única causa.

No homem, Ebert et al. (2000) estudaram em voluntários as alterações hemodinâmicas de doses plasmáticas crescentes de dexmedetomidina, utilizando-se de infusão alvo controlada para controle das concentrações plasmáticas do fármaco. Concentrações plasmáticas baixas (0,7 e 1,2 ng.ml^{-1}) diminuíram (13%) a pressão arterial média, a frequência cardíaca (10%) e o índice cardíaco (18%) sem que houvesse alteração significativa das pressões do átrio direito, da artéria pulmonar e de oclusão da artéria pulmonar, e da resistência vascular sistêmica e pulmonar. Essas duas concentrações plasmáticas de dexmedetomidina reduziram, respectivamente, em 60% e

85% dos níveis basais as concentrações plasmáticas de noradrenalina e em 40% e 60%, respectivamente, os valores da adrenalina. Quando a concentração plasmática da dexmedetomidina foi igual ou excedeu $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, houve aumento progressivo da pressão arterial média, atingindo, no máximo, 12% dos valores basais. O aumento da concentração plasmática da dexmedetomidina também resultou em diminuição da frequência cardíaca da ordem de 29% e diminuição progressiva do índice cardíaco em até 35%, mas sem que ocorresse alteração significativa do índice sistólico. Houve também aumento significativo de até 195% da pressão de átrio direito, de até 44% da pressão da artéria pulmonar, da pressão de oclusão da artéria pulmonar de 89%, da resistência vascular sistêmica de, no máximo, 67% e da resistência vascular pulmonar com valores máximos da ordem de 155%. Já os valores plasmáticos de noradrenalina e adrenalina permaneceram baixos em relação ao controle, mesmo após 60 minutos da suspensão da infusão da dexmedetomidina. Segundo os autores, os resultados obtidos sugerem que baixas concentrações plasmáticas de dexmedetomidina (até $1,2 \text{ ng.ml}^{-1}$) ficam abaixo do limiar para que ocorra significativa vaso ou venoconstrição ou que os efeitos simpatolíticos do fármaco impeçam a ocorrência de efeitos diretos na vasculatura periférica. Por outro lado, em doses iguais ou superiores a $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, os efeitos diretos da dexmedetomidina na vasculatura periférica ficaram evidentes.

Em nossa pesquisa, tanto a menor quanto a maior dose de dexmedetomidina diminuíram a frequência cardíaca e o índice cardíaco, mas não provocaram diminuição significativa da pressão arterial, porque houve concomitantemente elevação dos valores do índice de resistência vascular sistêmica. Deve ser referido que houve aumento do índice sistólico com a menor dose de dexmedetomidina, que não compensou a redução da frequência cardíaca, pois o índice cardíaco diminuiu significativamente nesse grupo.

A redução do índice cardíaco parece não estar associada a efeito depressor da dexmedetomidina no miocárdio, pois algumas investigações em modelos animais mostraram que o fármaco não apresenta ação depressora direta no miocárdio (Housmans, 1990; Bloor et al., 1992a). Também se deve destacar que a simpatolise é mecanismo importante na diminuição da frequência cardíaca pela dexmedetomidina. Pacientes sob prescrição de fármacos β -bloqueadores não apresentaram diminuição da frequência cardíaca quando receberam dexmedetomidina (Jalonen et al., 1997).

Em nosso experimento, a associação do sevoflurano com a dexmedetomidina também não impediu que ocorresse aumento do índice de resistência vascular sistêmica, principalmente com a maior dose da dexmedetomidina. Esse efeito deve-se a não inibição da resposta vasoconstritora da dexmedetomidina pelo sevoflurano, provavelmente pela menor ação vasodilatadora deste agente halogenado em relação ao isoflurano e ao desflurano, quando utilizado em baixas concentrações no cão (Kazama & Ikeda, 1988; Lowe et al., 1996; Tomiyasu et al., 1999).

O aumento da pressão arterial média observado após a injeção de doses elevadas da dexmedetomidina, ou em intervalo muito curto, parece ser resultado de sua ação sobre os receptores α_2 -adrenérgicos periféricos, o que promove vasoconstrição. Receptores α_1 e α_2 são encontrados na musculatura lisa vascular e medeiam respostas vasoconstritoras (Nichols et al., 1988). A diminuição da pressão arterial média, observada com doses menores ou alguns minutos após a injeção de doses maiores de dexmedetomidina, seria decorrente de bloqueio do tônus simpático. O local primário de ação do α_2 -agonista na simpatolise é o núcleo do trato solitário (área C-1). Microinjeções de α_2 -agonistas na área C-1 induzem hipotensão (Reis et al., 1988).

Pesquisas em animais indicam que a resposta pressórica às doses em *bolus* de α_2 -agonistas são aumentadas após denervação autonômica (Schmeling et al.,

1991). Isso sugere que, em situações que impeçam a ocorrência de simpatolise pela dexmedetomidina, a ação vascular periférica de vasoconstrição do fármaco aparece de forma mais freqüente.

Assim, quando a atividade nervosa simpática é suprimida por anestésicos gerais, o efeito hipotensivo dos α_2 -agonistas, pela estimulação pré-juncional dos α_2 -adrenorreceptores, parece estar diminuído. Vilella et al. (2003) observaram, em cães sob anestesia com 0,6 CAM de isoflurano (grupo controle), diminuição significativa do índice de resistência vascular sistêmica e aumento do índice cardíaco, mas sem que ocorresse diminuição significativa da pressão arterial média. Nos grupos em que houve associação da infusão contínua de dexmedetomidina, nas doses de 1 e 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, não houve alteração significativa do índice cardíaco, pressão arterial média e do índice de resistência vascular sistêmica, mas os valores deste último foram significativamente maiores do que os do grupo controle, mesmo após 60 minutos da suspensão da infusão do fármaco, enquanto os do índice cardíaco foram maiores no grupo controle. Assim, referem os autores que a associação da dexmedetomidina com o isoflurano provavelmente impediu que houvesse diminuição da resistência vascular sistêmica.

Gregoretto et al. (1992), em cães sob anestesia com metohexital sódico e halotano (0,5%-0,8%), estudaram os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina nas doses de 3 e 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, em infusões com duração de 20 a 30 minutos, antes da realização de pinçamento da aorta torácica. Verificaram, com as duas doses da dexmedetomidina, diminuição significativa da pressão arterial média, freqüência cardíaca e do débito cardíaco, sem que ocorresse alteração significativa das pressões de enchimento e da resistência vascular sistêmica. O fato de esses autores terem utilizado a dexmedetomidina em dose única e em injeção muito lenta em associação com o

halotano pode explicar alguns resultados hemodinâmicos diferentes daqueles achados em nossa pesquisa.

O aumento dos valores das pressões de enchimento que ocorreu com a maior dose de dexmedetomidina provavelmente está relacionado à diminuição do índice cardíaco e ao aumento do índice de resistência vascular sistêmica. Adicionalmente, a vasoconstrição do sistema de capacitância mediada pelos α_2 -adrenorreceptores pode ter contribuído para essas alterações.

Em resumo, a dexmedetomidina diminuiu a frequência cardíaca e o índice cardíaco sem alterar a pressão arterial média. Por outro lado, a maior dose do fármaco elevou a resistência vascular sistêmica e as pressões de enchimento.

Comportamento do modelo experimental frente à infusão de dexmedetomidina durante o pinçamento aórtico

Com a menor dose de dexmedetomidina, a pressão arterial média elevou-se significativamente em relação ao controle, após 40 minutos do pinçamento aórtico (Tabela e Figura 3). Os valores da frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e do índice cardíaco (Tabela e Figura 8) continuaram significativamente menores em relação ao momento controle. A pressão do átrio direito não se alterou significativamente após o pinçamento (Tabela e Figura 4), enquanto as pressões da artéria pulmonar (Tabela e Figura 5) e de oclusão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 6) e o índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9) se elevaram durante o pinçamento em relação ao momento controle.

Com a maior dose de dexmedetomidina, após o pinçamento aórtico, os valores de pressão arterial média aumentaram significativamente em relação aos do controle (Tabela e Figura 3). Como já havia ocorrido com a menor dose de

dexmedetomidina, os valores da frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e do índice cardíaco (Tabela e Figura 8) continuaram significativamente menores em relação aos do controle. Os valores das pressões de átrio direito (Tabela e Figura 4) e de oclusão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 6) e do índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9) continuaram elevados em relação aos do controle. Já os valores da pressão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 5) elevaram-se significativamente após o pinçamento aórtico em relação aos do controle, enquanto os valores do índice sistólico (Tabela e Figura 7) diminuíram significativamente em relação aos do início da infusão do fármaco.

Ao se compararem os grupos, verifica-se que os valores da frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e do índice cardíaco (Tabela e Figura 8) continuaram menores nos dois grupos de Dex em relação aos do grupo placebo, enquanto os valores da pressão arterial média (Tabela e Figura 3) passaram a ser mais elevados nesses grupos em relação ao grupo placebo. A pressão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 5) foi mais elevada com a maior dose de Dex em relação aos demais grupos. Já os valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar em Dex 2 continuaram mais elevados em relação aos dos demais grupos, enquanto em Dex 1 seus valores se tornaram significativamente maiores em relação aos do placebo após o pinçamento aórtico. A pressão de átrio direito (Tabela e Figura 4) continuou a apresentar valores mais elevados em Dex 2 em relação aos demais grupos durante todo o pinçamento aórtico, mas o índice sistólico (Tabela e Figura 7) em Dex 2 apresentou menores valores em relação aos demais grupos após 40 minutos do pinçamento. Por outro lado, o aumento do índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9), após o pinçamento, tornou-se dose dependente.

Assim, a associação da dexmedetomidina ao sevoflurano determinou alterações hemodinâmicas muito mais acentuadas e importantes em relação às que ocorreram com a utilização isolada do sevoflurano durante o pinçamento aórtico.

Como é descrita diminuição significativa dos níveis de catecolaminas com as doses de dexmedetomidina utilizadas na presente pesquisa (Ebert et al., 2000), e que autores (Quintin et al., 1990) observaram diminuição dos níveis plasmáticos das catecolaminas mesmo durante o pinçamento aórtico, pode-se inferir que ocorreu ação importante de vasoconstrição e de venoconstrição, mediadas pelo α_2 -agonista, durante o pinçamento aórtico. A venoconstrição, por diminuir a capacitância venosa, aumenta o retorno venoso ao coração e, conseqüentemente, as pressões de enchimento ventriculares.

Considerando-se que a pressão arterial média tem como componentes básicos o índice cardíaco e o índice de resistência vascular sistêmica, verifica-se que este último foi o fator principal para que ocorresse aumento dos seus valores durante o período de pinçamento aórtico. Esses resultados indicam que houve efeito sinérgico da dexmedetomidina com o pinçamento aórtico infra-renal em relação aos efeitos cardiocirculatórios.

A única pesquisa relacionada à utilização de dexmedetomidina durante o pinçamento aórtico encontrada na literatura é a de Gregoretta et al. (1992). Esses autores estudaram, em cães sob anestesia com metohexital sódico e halotano (0,5%-0,8%) os efeitos de duas doses de dexmedetomidina (3 e 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ por via intravenosa) ou de placebo em injeção lenta durante 20-30 minutos, que foi seguida de pinçamento da aorta torácica durante o período de 60 minutos. Verificaram, após o pinçamento, importante aumento da pressão arterial média sem diferença significativa entre os grupos; diminuição dosedependente do débito cardíaco; aumento da resistência vascular

sistêmica, também dosedependente; e aumento das pressões de enchimento somente nos grupos que receberam a dexmedetomidina. Assim, as alterações hemodinâmicas encontradas por esses autores na vigência da dexmedetomidina durante o pinçamento da aorta torácica foram semelhantes às aquelas verificadas neste experimento durante o pinçamento da aorta infra-renal, principalmente com a maior dose utilizada do fármaco.

Durante o pinçamento aórtico, quando se utilizam anestésicos halogenados - que podem provocar depressão miocárdica e vasodilatação - juntamente com α_2 -agonistas, como a dexmedetomidina - que pode determinar inibição simpática e resposta vasoconstritora da musculatura lisa vascular - os efeitos hemodinâmicos resultantes podem ser devidos às propriedades combinadas dos fármacos.

Larach et al. (1987) minimizaram, com o uso do halotano, a vasoconstricção induzida pelo azepexol, um agonista α_2 -adrenérgico, *in vivo* e *in vitro* em ratos. Esses autores, no entanto, não conseguiram inibir a vasoconstricção decorrente da injeção da fenilefrina, um α_1 -agonista.

Vilella et al. (2003), em cães sob anestesia com isoflurano (0,6 CAM), observaram que a infusão de dexmedetomidina em doses de 1 e 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ não determinou alteração significativa do índice de resistência vascular sistêmica. Esse resultado foi diferente do observado no grupo controle, que recebeu apenas isoflurano, e no qual houve diminuição significativa do índice de resistência vascular sistêmica. Segundo os autores, as doses de dexmedetomidina podem ter sido insuficientes para aumentar o índice de resistência vascular sistêmica, ou a associação do isoflurano impediu que ocorresse aumento significativo de seus valores.

Kersten et al. (1993) investigaram em cães os efeitos cardiovasculares do desflurano e do isoflurano em concentrações crescentes de 1,0, 1,3 e 1,6 CAM na presença ou ausência de dexmedetomidina (30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ por via oral, 60 minutos antes da

indução anestésica). Com a dexmedetomidina, houve diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da noradrenalina plasmática e aumento da resistência vascular sistêmica sem que ocorresse alteração da pressão arterial média. Isoladamente, o desflurano e o isoflurano aumentaram a frequência cardíaca e diminuíram a pressão arterial média, mas não alteraram a noradrenalina plasmática. Em contraste ao desflurano, que não alterou o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica, o isoflurano diminuiu a resistência vascular sistêmica e o débito cardíaco. Após pré-tratamento com dexmedetomidina, a noradrenalina plasmática manteve-se em níveis baixos com os dois halogenados, a resistência vascular sistêmica manteve-se em valores mais elevados com o desflurano do que em relação ao isoflurano, nas três concentrações anestésicas. Já o débito cardíaco foi maior com o isoflurano em relação ao desflurano. Segundo os autores, os resultados obtidos indicam que o efeito central de simpatolise da dexmedetomidina determinou maiores efeitos nas ações vasculares do desflurano do que do isoflurano. Alternativamente, o desflurano também pareceu atenuar as ações de vasoconstrição, mediadas pelos α_2 -agonistas, de forma menos efetiva do que o isoflurano. Assim, em condições similares de simpatolise central, conseguiu-se demonstrar efeitos diferenciais do desflurano e do isoflurano na resistência vascular sistêmica.

Pelos resultados obtidos em nossa pesquisa em relação aos valores do índice de resistência vascular sistêmica, pode-se inferir que o sevoflurano, embora apresente ação vasodilatadora, pouco ou nada interferiu sobre o efeito de vasoconstrição, dose dependente, da dexmedetomidina, determinada pela estimulação de α_{2B} -adrenorreceptores pós-sinápticos na musculatura lisa vascular (Makaritsis et al., 1999). Essa ação vasoconstritora contrapõe-se aos efeitos hipotensivos dos α_2 -agonistas, mediada via subtipo α_{2A} pré-sináptico, que inibem a liberação de noradrenalina nas

terminações nervosas simpáticas e nos neurônios noradrenérgicos no sistema nervoso central (Paris & Tonner, 2005).

Por outro lado, pesquisas realizadas com a clonidina, também um α_2 -agonista, mostraram resultados hemodinâmicos diferentes durante o pinçamento aórtico. Achôa et al. (2003), em cães sob anestesia venosa com pentobarbital sódico (grupo controle), verificaram que o pinçamento aórtico infra-renal no grupo que recebeu adicionalmente a clonidina na dose inicial de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ seguida de infusão de $2 \mu\text{g.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ determinou valores significativamente menores de frequência cardíaca, pressão arterial média e índice cardíaco, e valores significativamente maiores de pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar, mas sem que ocorresse diferença significativa entre os grupos em relação ao índice de resistência vascular sistêmica, que não se alterou significativamente durante todo o experimento. Os autores concluem que a clonidina atenuou as respostas cardiovasculares do pinçamento aórtico infra-renal no cão.

Considerando-se que o pinçamento aórtico determina alterações cardiovasculares, que no grupo placebo se manifestou apenas por elevação significativa da pressão arterial média, e que a infusão de dexmedetomidina determinou alterações significativas dos atributos hemodinâmicos durante o pinçamento aórtico, pode-se inferir que o fármaco não só não apresentou efeito “protetor” às alterações cardiocirculatórias durante o pinçamento, como também acentuou as alterações hemodinâmicas, principalmente com a maior dose empregada.

Comportamento do modelo experimental frente à infusão de dexmedetomidina durante o despinçamento aórtico

Com a menor dose da dexmedetomidina, após o despinçamento aórtico, alguns valores hemodinâmicos voltaram a valores semelhantes aos do controle, como os das pressões arterial média (Tabela e Figura 3), da artéria pulmonar (Tabela e Figura 5) e de oclusão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 6). Outros valores hemodinâmicos continuaram abaixo dos valores de controle, como frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e índice cardíaco (Tabela e Figura 8). Por outro lado, os valores dos índices de resistência vascular sistêmica mantiveram-se elevados (Tabela e Figura 9), enquanto os do índice de resistência vascular pulmonar se elevaram (Tabela e Figura 10).

Com a maior dose de dexmedetomidina, após o despinçamento infra-renal, alguns atributos hemodinâmicos apresentaram alterações similares às que ocorreram na presença da menor dose de dexmedetomidina, como a frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e o índice cardíaco (Tabela e Figura 8), que continuaram abaixo dos valores de controle. Porém, a maioria dos atributos hemodinâmicos manteve-se em valores mais elevados que os do controle, como pressão arterial média (Tabela e Figura 3), de átrio direito (Tabela e Figura 4), da artéria pulmonar (Tabela e Figura 5) e de oclusão da artéria pulmonar (Tabela e Figura 6), e índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9). Já os valores do índice de resistência vascular pulmonar elevaram-se significativamente (Tabela e Figura 10).

Deve-se ressaltar que alguns atributos hemodinâmicos não apresentaram alteração significativa durante todo o experimento, como os índices de trabalho sistólico dos ventrículos direito (Tabela e Figura 12) e esquerdo (Tabela e Figura 13).

Quando se comparam os grupos, verifica-se que a frequência cardíaca (Tabela e Figura 2) e o índice cardíaco (Tabela e Figura 8), nas duas doses de

dexmedetomidina, continuaram a apresentar valores semelhantes, mas inferiores aos do grupo placebo. Os valores da pressão arterial média (Tabela e Figura 3) continuaram a não apresentar diferença significativa entre os grupos da dexmedetomidina, mas continuaram a ser mais elevados em relação aos do grupo placebo. Já os valores da pressão de átrio direito (Tabela e Figura 4) continuaram a ser mais elevados em Dex 2 em relação aos dos demais grupos. Por outro lado, houve mudança de comportamento da pressão da artéria pulmonar, com os valores de Dex 2 tornando-se semelhantes aos dos demais grupos (Tabela e Figura 5) no final do despinçamento aórtico, mas ainda permanecendo acima dos valores do momento controle. Já a elevação dos valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar deixou de ser dosedependente, com os seus valores sendo significativamente maiores apenas em Dex 2 em relação aos demais grupos (Tabela e Figura 6). A única alteração hemodinâmica dosedependente da dexmedetomidina que persistiu foi o índice de resistência vascular sistêmica (Tabela e Figura 9). Já com o índice sistólico (Tabela e Figura 7), com o despinçamento, os valores de Dex 2 mantiveram-se menores do que os de Dex 1. Por outro lado, o índice de resistência vascular pulmonar (Tabela e Figura 10) elevou-se significativamente após 20 minutos do despinçamento aórtico em Dex 2 em relação ao grupo placebo, mas essa diferença deixou de existir após 40 minutos do despinçamento, quando os valores dos três grupos passaram a ser semelhantes. No entanto, o grupo Dex 1 permaneceu com valores significativamente mais elevados que os do momento controle.

Assim, verifica-se após o despinçamento infra-renal da aorta que houve, principalmente com a maior dose de dexmedetomidina, a manutenção de várias alterações hemodinâmicas que já haviam ocorrido desde o início da infusão do fármaco e que se acentuaram com o pinçamento aórtico.

Durante o despinçamento aórtico, a principal alteração hemodinâmica que ocorre, no homem, é a diminuição da pressão arterial média acompanhada por diminuição do índice de resistência vascular sistêmica (Gelman, 1995). No entanto, no presente experimento, ocorreu a manutenção de valores elevados e dose dependentes do índice de resistência vascular sistêmica com a dexmedetomidina. Esses resultados indicam, no cão, a predominância da ação de vasoconstrição desse fármaco, agora com aumento na pós-carga tanto do ventrículo esquerdo como do ventrículo direito, acompanhado de aumento das pressões de enchimento e diminuição importante de índice cardíaco. Kerbaul et al. (2006), em porcos sob anestesia com 1,0 e 1,5 CAM de sevoflurano, verificaram que houve depressão significativa da função ventricular direita sem que houvesse alteração significativa da resistência vascular pulmonar. Esses resultados, em associação com os obtidos em nossa pesquisa, indicam que o sevoflurano teve pouca influência no aumento da pós-carga ventricular direita, que foi observado nos grupos da dexmedetomidina, após 20 minutos do despinçamento aórtico.

O grande aumento do índice de resistência vascular sistêmica associado ao aumento do índice de resistência vascular pulmonar, com as duas doses de dexmedetomidina, indica que os níveis plasmáticos do fármaco foram elevados para o modelo experimental. No homem, níveis plasmáticos acima de $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, segundo Ebert et al. (2000), são considerados elevados, e podem determinar aumento progressivo dos índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar, das pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar, e diminuição do índice cardíaco e mesmo do índice sistólico, como ocorreu na presente pesquisa. Nesses níveis plasmáticos de dexmedetomidina, segundo os autores, ocorrem ações predominantes sobre os vasos, com vasoconstrição e venoconstrição mediadas, respectivamente, pelas ações do fármaco sobre os α_{2B} e α_{2C} -adrenorreceptores. As evidências sugerem que os receptores

pós-sinápticos α_2 -adrenérgicos têm maior importância nos vasos da capacitância venosa do que nos vasos de resistência arterial (Segstro & Greenway, 1986). Assim, a vasoconstrição mediada pela ativação de receptores α_2 -adrenérgicos pode diminuir a capacitância venosa com conseqüente aumento do retorno venoso ao coração (Kalkman et al., 1984).

Na pesquisa de Gregoretti et al. (1992), quando se realizou o despinçamento da aorta torácica, em cães sob anestesia com halotano e sob ação de duas doses de dexmedetomidina (3 e 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via venosa) ou de placebo, os autores observaram diminuição dos valores da resistência vascular sistêmica, que ficaram em níveis semelhantes aos do controle. Porém, no grupo que recebeu a maior dose de dexmedetomidina, seus valores foram maiores em relação aos dos demais grupos. O índice cardíaco aumentou significativamente nos três grupos, mas no grupo com a maior dose de dexmedetomidina seus valores foram menores em relação aos dos demais grupos. Os valores da pressão arterial média e de oclusão da artéria pulmonar diminuíram significativamente nos grupos da dexmedetomidina para níveis semelhantes aos do controle sem diferença entre si e com o grupo controle. Esses resultados são diferentes dos encontrados em nossa pesquisa. Há de se considerar que os autores utilizaram a dexmedetomidina em injeção única e em momento anterior ao pinçamento e despinçamento da aorta torácica.

Os resultados obtidos com a dexmedetomidina após o despinçamento aórtico infra-renal indicam que se atingiu, ou mesmo, se ultrapassou o limite de segurança do uso do fármaco, principalmente com a maior dose. Novamente se pode inferir, pelos resultados obtidos e como discutido durante o pinçamento aórtico, que o sevoflurano, embora presente ação vasodilatadora, praticamente não interferiu sobre o efeito de vasoconstrição da dexmedetomidina durante o despinçamento aórtico.

5.2.2 Atributos de oxigenação

Os valores da saturação de oxigênio do sangue venoso misto (Tabela e Figura 15) não se alteraram significativamente nos grupos placebo e Dex 1, mas no grupo Dex 2 seus valores diminuíram significativamente após a infusão do fármaco e aos 20 e 40 minutos do despinçamento aórtico. Entre os grupos, os valores de Dex 2 foram menores em relação aos do placebo e Dex 1 durante a infusão do fármaco e após 40 minutos do despinçamento e, em relação ao grupo placebo, aos 40 minutos do pinçamento e aos 20 minutos do despinçamento. Os valores do índice de transporte de oxigênio (Tabela e Figura 16) não se alteraram significativamente no grupo placebo, mas no grupo Dex 1 diminuíram após 40 minutos do despinçamento aórtico, enquanto no grupo Dex 2 diminuíram a partir da infusão do fármaco. Entre os grupos, a partir da infusão, os grupos que receberam dexmedetomidina apresentaram valores menores do índice de transporte de oxigênio em relação aos do grupo placebo.

Quanto ao índice de consumo de oxigênio (Tabela e Figura 17), seus valores não se alteraram significativamente nos três grupos. Já a extração de oxigênio (Tabela e Figura 18) aumentou significativamente apenas no grupo da maior dose de dexmedetomidina após 40 minutos do despinçamento aórtico, e seus valores foram significativamente maiores do que os do grupo placebo após 20 e 40 minutos do despinçamento aórtico.

Os valores da hemoglobina (Tabela e Figura 13) e do pH arterial (Tabela e Figura 14) não apresentaram valores significativamente diferentes entre grupos e momentos.

Assim, em nossa pesquisa, no grupo placebo não houve alteração significativa dos atributos relacionados à oxigenação sistêmica durante o pinçamento aórtico. Esse resultado é reflexo da mínima alteração que ocorreu da dinâmica

cardiovascular nesse grupo durante o pinçamento aórtico, caracterizado apenas por aumento da pressão arterial média.

As alterações da oxigenação sistêmica determinadas pela dexmedetomidina foram maiores com a maior dose do fármaco. No entanto, a magnitude dessas alterações indica que houve pequeno comprometimento das reservas fisiológicas. No cão sob anestesia, o nível crítico do índice de transporte de oxigênio para comprometer o índice de consumo de oxigênio é de, aproximadamente, 200 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ (Nelson et al., 1987). Em nossa pesquisa, o valor médio mais baixo desse atributo foi de $397 \pm 138 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, no grupo Dex 2. No entanto, o menor valor individual observado com a administração de dexmedetomidina, com a maior dose, foi de $209 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ (Tabela 37). Em adição, não houve evidências de ocorrência de metabolismo anaeróbico, pois os valores do pH arterial (Tabela e Figura 14) não se alteraram significativamente durante o experimento.

A saturação de oxigênio do sangue venoso misto (SvO_2) é o único parâmetro de que se dispõe atualmente para monitorização da extração periférica de O_2 do organismo. No homem sadio em repouso, o valor normal da SvO_2 é de, aproximadamente, 75%, o que corresponde à pressão venosa parcial de O_2 de, aproximadamente, 40 mm Hg (Marx & Reinhart, 2006). A SvO_2 pode ser influenciada por vários fatores, como a concentração de O_2 do ar inspirado, a quantidade de O_2 carregada pela hemoglobina ou a liberada aos tecidos pela circulação (dependente do débito cardíaco e da depressão da perfusão tecidual), e a quantidade de O_2 consumida pelos tecidos (dependente da atividade tecidual).

A diminuição da SvO_2 pode ocorrer em quatro situações: hipoxemia, elevação do consumo de oxigênio, diminuição absoluta ou relativa do débito cardíaco e diminuição dos níveis da hemoglobina (Coriat & Braz, 1997). Os valores abaixo de

60% são considerados como preditivos de mortalidade (Jastremski et al., 1989). No presente estudo, a diminuição dos valores de SvO₂, que ocorreu com a maior dose de dexmedetomidina, deveu-se principalmente à diminuição de débito cardíaco que, por sua vez, acarretou diminuição do índice de transporte de oxigênio e aumento compensatório da extração de oxigênio após o despinçamento aórtico, pois não houve alteração do índice de consumo de oxigênio.

Gregoretto et al. (1992), em cães sob anestesia com metohexital sódico e halotano (0,5% - 0,8%), observaram os efeitos de duas doses de dexmedetomidina (3 e 30 µg.kg⁻¹ por via intravenosa) ou de placebo antes do pinçamento da aorta torácica. Após o pinçamento, o índice cardíaco diminuiu nos três grupos, mas em maior proporção com a maior dose de dexmedetomidina. A SvO₂ aumentou no grupo controle, não se alterou com a menor dose de dexmedetomidina e diminuiu com a maior dose, enquanto o consumo de oxigênio diminuiu na parte inferior do corpo, abaixo do pinçamento, e também diminuiu na parte superior do corpo nos três grupos. A extração de oxigênio na parte superior do corpo apresentou valores menores no grupo controle e maiores valores com a dexmedetomidina na maior dose; na parte inferior do corpo ocorreu exatamente o contrário, em que a extração de oxigênio foi maior no grupo controle e menor no grupo da dexmedetomidina de maior dose. Os níveis de lactato arterial aumentaram duas vezes no grupo controle e 30% nos grupos da dexmedetomidina. Segundo os autores, o menor aumento nas concentrações de lactato e de extração de oxigênio nos tecidos situados abaixo do pinçamento aórtico são consistentes com a hipótese de que a dexmedetomidina diminui as necessidades de oxigênio pelos tecidos, o que pode ser extremamente útil nas situações clínicas de hipóxia tecidual.

Deve-se considerar que na pesquisa de Gregoretti et al. (1992) o pinçamento da aorta foi torácico, ou seja, em nível superior àquele por nós realizado (infra-renal), e que não houve a infusão de dexmedetomidina durante o pinçamento aórtico, o que dificulta a comparação dos resultados de nossa pesquisa com a desses autores.

O pinçamento da aorta está associado com aumento importante dos níveis de catecolaminas (Quintin et al., 1990; 1991), que estimulam a respiração celular por meio de ativação de adenilato-ciclase e a formação de AMPc com a ativação resultante de cinases protéicas e de lipase triglicéride. Como resultado, há aumento da lipólise e, conseqüentemente, dos ácidos graxos, os quais servem como substrato oxidativo e também como sinal intracelular para aumento da respiração mitocondrial (Nicholls & Locke, 1984). Assim, está plenamente confirmado que a adrenalina aumenta o consumo de oxigênio em diferentes tecidos (Ensinger et al., 1993).

Por outro lado, a estimulação dos α_2 -adrenorreceptores diminui os níveis de catecolaminas plasmáticas (Ebert et al., 2000) e, conseqüentemente, inibe a lipólise e a respiração mitocondrial (Lafontan & Berlan, 1981). Essa inibição é provavelmente mediada pela diminuição da concentração intracelular de AMPc (Skala & Shaikh, 1988).

Taittonen et al. (1997), em pacientes submetidos a cirurgia plástica sob anestesia geral, que receberam como medicação pré-anestésica a clonidina na dose de 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou dexmedetomidina na dose de 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via intramuscular, observaram que os dois fármacos diminuíram o consumo de oxigênio, a frequência cardíaca e as pressões arteriais sistólica e diastólica. Segundo os autores, a redução pelos α_2 -agonistas da taquicardia, da hipertensão arterial, da atividade simpática e do consumo de oxigênio

pode ser benéfica em pacientes com risco de apresentar diminuição do débito cardíaco ou desenvolver isquemia miocárdica.

Em resumo, a dexmedetomidina não alterou o índice de consumo de oxigênio antes, durante ou após o pinçamento aórtico. A explicação mais plausível para essa observação é que a diminuição do índice de transporte de oxigênio em todos os momentos com a dexmedetomidina foi compensada pelo aumento da extração de oxigênio. Além disso, o índice de transporte de oxigênio não atingiu, em nenhum momento, valores críticos que possibilitassem o comprometimento do metabolismo. Ressalta-se, também, que há a possibilidade de a dexmedetomidina reduzir as necessidades metabólicas.

5.2.3 Limitações do estudo

Em cães, a relação dose-resposta entre a dexmedetomidina e o sevoflurano ainda não está bem estabelecida. Para o homem, a extrapolação dos nossos resultados, que foram obtidos no cão, deve ser feita com cuidado. Diferenças entre as espécies não podem ser excluídas. Experiências em voluntários mostraram somente pequena e transitória diminuição do débito cardíaco após doses de dexmedetomidina, que determinaram outros efeitos farmacodinâmicos importantes (Bloor et al., 1992b). Assim, as respostas hemodinâmicas aos α_2 -agonistas adrenérgicos podem ser diferentes de acordo com a distribuição diferenciada de subtipos de α_2 -adrenorreceptores (Calzada & Artiñano, 2001). Por outro lado, a comparação entre níveis plasmáticos obtidos no cão e no homem após a utilização de doses idênticas de infusão ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ durante 10 minutos) resultaram em concentrações de $0,6 \pm 0,19 \text{ ng.ml}^{-1}$ em cães (Roekaerts et al., 1996) e $0,94 \pm 0,18 \text{ ng.ml}^{-1}$ no homem (Bloor et al., 1992b). Em consequência, em

doses comparáveis, os efeitos dos α_2 -agonistas podem ser menos pronunciados no cão do que no homem.

Outra limitação é que o nosso estudo foi realizado em animais sob anestesia com sevoflurano. Os anestésicos halogenados podem determinar alterações cardiocirculatórias no intra-operatório que são, direta ou indiretamente, modificadas durante a administração de dexmedetomidina (Gregoretti et al., 1992; Kersten et al., 1993; Vilella et al., 2003). Deve-se considerar também que nossos resultados estão relacionados ao uso de sevoflurano a 0,75 CAM e à dexmedetomidina, nas doses de 1 e 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Os efeitos hemodinâmicos de maiores ou menores concentrações exaladas de sevoflurano em associação com menores ou maiores doses de dexmedetomidina são desconhecidos e poderiam ser o objetivo de próximos estudos. Adicionalmente, na dependência do tono de repouso – simpático em comparação a parassimpático -, que pode ser diferente no homem e no cão (Kersten et al., 1993), as respostas hemodinâmicas à associação de dexmedetomidina aos anestésicos inalatórios também podem ser diferentes entre as espécies.

6 CONCLUSÕES

No cão sob anestesia com 0,75 CAM de sevoflurano e nas condições experimentais empregadas verifica-se que:

1. a dexmedetomidina produz alterações cardiovasculares e da oxigenação sistêmica desfavoráveis para a realização de pinçamento infra-renal da aorta;
2. as alterações cardiovasculares provocadas pela dexmedetomidina se acentuam de modo dose dependente, enquanto que as alterações desfavoráveis da oxigenação sistêmica são mantidas durante o pinçamento infra-renal da aorta;
3. os efeitos cardiovasculares e da oxigenação sistêmica que se seguem à administração de dexmedetomidina e ao pinçamento aórtico persistem mesmo após o despinçamento infra-renal da aorta.

Deste modo, sugerimos que a associação do sevoflurano com a dexmedetomidina não é técnica anestésica apropriada para procedimentos cirúrgicos de aorta abdominal.

7 REFERÊNCIAS*

Achôa RV, Vane LA, Braz JRC. Efeitos da clonidina nas respostas cardiovasculares ao pinçamento aórtico infra-renal. Estudo experimental no cão. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003; 53: 610-22.

Anidjar S, Kieffer E. Pathogenesis of acquired aneurysms of the abdominal aorta. *Ann Vasc Surg.* 1992; 6: 298-305.

Berkowitz HD, Shetty S. Renin release and renal cortical ischemia following aortic cross clamping. *Arch Surg.* 1974; 109: 612-7.

Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology.* 1990; 72: 659-62.

Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs.* 2000; 59: 263-8.

Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Peenen HJ, Melton LJ 3rd, Pairolero PC, Cherry KJ. Abdominal aortic aneurysms: the changing natural history. *J Vasc Surg.* 1984; 1: 6-12.

Bisinotto FMB, Braz JRC. Efeitos do halotano, isoflurano e sevoflurano nas respostas cardiovasculares ao pinçamento aórtico infra-renal. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003; 53: 467-80.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: sample references [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003 [last update 2003 July 9; cited 2005 Jun 1]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2003. 240p.

Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992a; 263: 690-7.

Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology.* 1992b; 77: 1134-42.

Braz JRC, Vianna PTG, Hossne HS. Efeitos do fentanil, droperidol e inoval sobre a função renal e eletrólitos. Estudo experimental no cão. *Rev Bras Anesthesiol.* 1976; 26: 56-73.

Braz JR, Nascimento Junior P, Paiva Filho O, Braz LG, Vane LA, Vianna PT, et al. The early systemic and gastrointestinal oxygenation effects of hemorrhagic shock resuscitation with hypertonic saline and hypertonic saline 6% dextran-70: a comparative study in dogs. *Anesth Analg.* 2004; 99: 536-46.

Brede M, Philipp M, Knaus A, Muthig V, Hein L. Alpha2-adrenergic receptor subtypes - novel functions uncovered in gene-targeted mouse models. *Biol Cell.* 2004; 96: 343-8.

Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, et al. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev.* 1994; 46: 121-36.

Calzada BC, Artiñano AA. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res.* 2001; 44: 195-208.

Colson P, Ribstein J, Seguin JR, Marty-Ane C, Roquefeuil B. Mechanisms of renal hemodynamic impairment during infrarenal aortic cross-clamping. *Anesth Analg.* 1992; 75: 18-23.

Coriat P, Braz JRC. Saturação de oxigênio do sangue venoso misto. Importância na anestesia e terapia intensiva. In: Braz JRC, Auler Jr JOC, Amaral JLG, Coriat P. O sistema cardiovascular e a anestesia. São Paulo: Editora UNESP & Artes Médicas; 1997. p. 101-17.

Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K, Maze M. Inhibition of adenylate cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha 2 agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 263: 1046-9.

Cunningham AJ. Anaesthesia for abdominal aortic surgery--a review (Part II). *Can J Anaesth.* 1989; 36: 568-77.

Dawson C, Ma D, Chow A, Maze M. Dexmedetomidine enhances analgesic action of nitrous oxide: mechanisms of action. *Anesthesiology.* 2004; 100: 894-904.

de Jonge A, Timmermans PB, van Zwieten PA. Participation of cardiac presynaptic alpha 2-adrenoceptors in the bradycardiac effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1981; 317: 8-12.

Dimick JB, Stanley JC, Axelrod DA, Kazmers A, Henke PK, Jacobs LA, et al. Variation in death rate after abdominal aortic aneurysmectomy in the United States: impact of hospital volume, gender, and age. *Ann Surg.* 2002; 235: 579-85.

Docherty JR. Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1998; 361: 1-15.

Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93: 382-94.

Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Mollenberg O, Blobner M, Bachl M, et al. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 96: 450-7.

Ensinger H, Weichel T, Lindner KH, Grunert A, Ahnefeld FW. Effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine infusions on oxygen consumption in volunteers. *Crit Care Med*. 1993; 21: 1502-8.

Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1167-72.

Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL. Alpha(2C)-adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300: 282-90.

Farrand EA, Horvath SM. Cardiovascular and hemodynamic functions in dogs subject to prolonged aortic occlusion. *AMA Arch Surg*. 1958; 76: 951-5.

Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990; 16: 616-23.

Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*. 1999; 11: 466-70.

Gelman S, Curtis SE, Bradley WE, Henderson CT, Parks DA, Cain SM. Role of angiotensin and adrenoceptors in hemodynamic response to aortic cross-clamping. *Am J Physiol*. 1993; 264: 14-20.

Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1026-60.

Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48: 1289-98.

Gilmore JP. Pentobarbital sodium anesthesia in the dog. *Am J Physiol*. 1965; 209: 404-8.

Gregoretti S, Henderson T, Parks DA, Gelman S. Haemodynamic changes and oxygen uptake during crossclamping of the thoracic aorta in dexmedetomidine pretreated dogs. *Can J Anaesth*. 1992; 39: 731-41.

Harpole DH, Clements FM, Quill T, Wolfe WG, Jones RH, McCann RL. Right and left ventricular performance during and after abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg*. 1989; 209: 356-62.

Hashins SC. Monitoring the anesthetized patient. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benjon GJ. *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. 3rd ed. Baltimore: William & Wilkins; 1996. p. 409-24.

Hong SA, Gelman S, Henderson T. Angiotensin and adrenoceptors in the hemodynamic response to aortic cross-clamping. *Arch Surg*. 1992; 127: 438-41.

Housmans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology*. 1990; 73: 919-22.

Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol.* 1997; 122: 1339-44.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet].

Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. *Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 1980-2050 - Revisão 2004.* [acesso 12 set 2006].

Disponível em:

ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_Projecoes_Populacao/Revisao_2004_Projecoes_1980_2050/Projecoes_1980_2050_revisao_2004.zip

Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth.* 1992; 68: 570-5.

Jalonen J, Halkola L, Kuttilla K, Perttila J, Rajalin A, Savunen T, et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995; 9: 519-24.

Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997; 86: 331-45.

Jastremski MS, Chelluri L, Beney KM, Bailly RT. Analysis of the effects of continuous on-line monitoring of mixed venous oxygen saturation on patient outcome and cost-effectiveness. *Crit Care Med.* 1989; 17: 148-53.

Kalkman HO, Thoolen MJ, Timmermans PB, van Zwieten PA. The influence of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor agonists on cardiac output in rats and cats. *J Pharm Pharmacol.* 1984; 36: 265-8.

Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93: 1345-9.

Kataja JH, Kaukinen S, Viinamaki OV, Metsa-Ketela TJ, Vapaatalo H. Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. *J Cardiothorac Anesth.* 1989; 3: 425-32.

Kaupila T, Kemppainen P, Tanila H, Pertovaara A. Effect of systemic medetomidine, an alpha 2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology.* 1991; 74: 3-8.

Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology.* 1988; 68: 435-7.

Kerbaul F, Bellezza M, Mekkaoui C, Feier H, Guidon C, Gouvernet J, et al. Sevoflurane alters right ventricular performance but not pulmonary vascular resistance in acutely instrumented anesthetized pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20: 209-16.

Kersten J, Pagel PS, Tessmer JP, Roerig DL, Schmeling WT, Warltier DC. Dexmedetomidine alters the hemodynamic effects of desflurane and isoflurane in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1993; 79: 1022-32.

Kien ND, White DA, Reitan JA, Eisele Jr JH The influence of adenosine triphosphate on left ventricular function and blood flow distribution during aortic crossclamping in dogs. *J Cardiothorac Anesth*. 1987; 1: 114-22.

Lafontan M, Berlan M. Inhibitory alpha-2 adrenoceptors in human adipose tissue. *Int J Obes*. 1981; 5: 651-7.

Langer SZ, Cavero I, Massingham R. Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*. 1980; 2: 372-82.

Larach DR, Schuler HG, Derr JA, Larach MG, Hensley Jr FA, Zelis R. Halothane selectively attenuates alpha 2-adrenoceptor mediated vasoconstriction, in vivo and in vitro. *Anesthesiology*. 1987; 66: 781-91.

Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg*. 1996; 82: 544-50.

Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 1996; 273: 803-5.

Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology*. 1996; 85: 112-20.

MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. *Science*. 1996; 273: 801-3.

Makaritsis KP, Handy DE, Johns C, Kobilka B, Gavras I, Gavras H. Role of the alpha2B-adrenergic receptor in the development of salt-induced hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 14-7.

Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12: 263-8.

Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 1991; 74: 581-605.

Mukhtar AM, Obayah EM, Hassona AM. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2006; 103: 52-6.

Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res*. 1997; 58: 885-90.

Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994; 81: 1527-34.

Nascimento C, Braz JRC, Curi PR, Vane LA, Castiglia YMM. Efeitos da infusão contínua do propofol sobre a função renal do cão. Estudo comparativo com o pentobarbital sódico. *Rev Bras Anesthesiol*. 1994; 44: 163-70.

Nelson DP, King CE, Dodd SL, Schumacker PT, Cain SM. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. *J Appl Physiol*. 1987; 63: 387-94.

Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol Rev*. 1984; 64: 1-64.

Nichols AJ, Hieble JP, Ruffolo Jr RR. The pharmacology of peripheral alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Rev Clin Basic Pharm*. 1988; 7: 129-205.

Nielsen VG, Weinbroum A, Tan S, Samuelson PN, Gelman S, Parks DA. Xanthine oxidoreductase release after descending thoracic aorta occlusion and reperfusion in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107: 1222-7.

Norris EJ. Perioperative management of the patient undergoing aortic vascular surgery. *ASA Refresher Courses Anesthesiol*. 2005; 33: 187-202.

Oku S, Benson KT, Hirakawa M, Goto H. Renal sympathetic nerve activity after dexmedetomidine in nerve-intact and baroreceptor-denervated rabbits. *Anesth Analg*. 1996; 83: 477-81.

Pagani M, Pizzinelli P, Bergamaschi M, Malliani A. A positive feedback sympathetic pressor reflex during stretch of the thoracic aorta in conscious dogs. *Circ Res*. 1982; 50: 125-32.

Paris A, Philipp M, Tonner PH, Steinfath M, Lohse M, Scholz J, et al. Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology*. 2003; 99: 889-95.

Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18: 412-8.

Penttila J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004; 82: 359-62.

Philipp M, Brede ME, Hadamek K, Gessler M, Lohse MJ, Hein L. Placental alpha(2)-adrenoceptors control vascular development at the interface between mother and embryo. *Nat Genet*. 2002; 31: 311-5.

Proctor LT, Schmeling WT, Roerig D, Kampine JP, Warltier DC. Oral dexmedetomidine attenuates hemodynamic responses during emergence from general anesthesia in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1991; 74: 108-14.

Quintin L, Bonnet F, Macquin I, Szekely B, Becquemin JP, Ghignone M. Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; 34: 132-7.

Quintin L, Bouilloc X, Butin E, Bayon MC, Brudon JR, Levron JC, et al. Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double-blind, controlled, randomized study. *Anesth Analg*. 1996; 83: 687-95.

Quintin L, Roudot F, Roux C, Macquin I, Basmaciogullari A, Guyene T, et al. Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth*. 1991; 66: 108-15.

Reis DJ, Morrison S, Ruggiero DA. The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure. State of the art lecture. *Hypertension*. 1988; 11: 8-13.

Reis DJ, Regunathan S, Meeley MP. Imidazole receptors and clonidine-displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection, and adrenomedullary secretion. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 51-7.

Roekaerts PM, Prinzen FW, de Lange S. Coronary vascular effects of dexmedetomidine during reactive hyperemia in the anesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996; 10: 619-26.

Roizen MF, Beaupre PN, Alpert RA, Kremer P, Cahalan MK, Shiller N, et al. Monitoring with two-dimensional transesophageal echocardiography. Comparison of myocardial function in patients undergoing supraceliac, suprarenal-infraceliac, or infrarenal aortic occlusion. *J Vasc Surg*. 1984; 1: 300-5.

Ryan T, Mannion D, O'Brien W, Grace P, Bouchier-Hayes D, Cunningham AJ. Spinal cord perfusion pressure in dogs after control of proximal aortic hypertension during thoracic aortic cross-clamping with esmolol or sodium nitroprusside. *Anesthesiology*. 1993; 78: 317-25.

Sallinen J, Link RE, Haapalinna A, Viitamaa T, Kulatunga M, Sjöholm B, et al. Genetic alteration of alpha 2C-adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor,

hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha 2-adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol.* 1997; 51: 36-46.

Savarese JJ, Miller RD, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD. *Anesthesia.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 407-87.

Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci.* 2001; 68: 2277-85.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Wartier DC. The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology.* 1991; 75: 499-511.

Schoenberg MH, Fredholm BB, Hohlbach G. Changes in acid-base status, lactate concentration and purine metabolites during reconstructive aortic surgery. *Acta Chir Scand.* 1985; 151: 227-33.

Scott RA, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg.* 2002; 89: 283-5.

Seeman-Lodding H, Biber B, Martner J, Ponten J, Winso O. Cardiovascular responses to experimental infra-renal aortic cross-clamping. Modulating effects of isoflurane, sodium nitroprusside and milrinone. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40: 408-15.

Segstro R, Greenway C. Alpha adrenoceptor subtype mediating sympathetic mobilization of blood from the hepatic venous system in anesthetized cats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986; 236: 224-9.

Skala JP, Shaikh IM. Alpha 2-adrenergic receptors in brown adipose tissue of infant rats--II. Studies on function and regulation. *Int J Biochem.* 1988; 20: 15-22.

Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Krause TK, Bertaccini E, et al. Meperidine exerts agonist activity at the alpha(2B)-adrenoceptor subtype. *Anesthesiology.* 2002; 96: 1420-6.

Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth.* 1997; 78: 400-6.

Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg.* 2000; 90: 834-9.

Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology.* 1995; 82: 620-33.

Tibiriça E, Feldman J, Mermet C, Gonon F, Bousquet P. An imidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 256: 606-13.

Tomiyasu S, Hara T, Hasuo H, Ureshino H, Sumikawa K. Comparative analysis of systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane- and isoflurane-induced hypotension in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 33: 741-7.

Vandermeer TJ, Maini BS, Hendershott TH, Sottile FD. Evaluation of right ventricular function during aortic operations. *Arch Surg.* 1993; 128: 582-5.

Vemuri C, Wainess RM, Dimick JB, Cowan Jr JA, Henke PK, Stanley JC, et al. Effect of increasing patient age on complication rates following intact abdominal aortic aneurysm repair in the United States. *J Surg Res.* 2004; 118: 26-31.

Vilella NR, Nascimento Jr P, Carvalho LR. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003; 53: 784-96.

8 APÊNDICE

Tabela 19 – Peso (kg) dos cães.

Cão	GRUPOS		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
1	24	22	21
2	20	21	29
3	26	22	27
4	20	24	20
5	20	18	27
6	27	23	27
7	26	21	20
8	20	18	18
9	19	18	17
10	18	17	29

Tabela 20 – Comprimento (cm) dos cães.

Cão	GRUPOS		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
1	107	103	107
2	94	104	113
3	109	103	109
4	100	115	103
5	97	103	113
6	111	102	113
7	112	106	98
8	103	103	100
9	105	103	103
10	102	98	112

Tabela 21 – Superfície corporal (m²) dos cães.

Cão	GRUPOS		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
1	0,84	0,79	0,77
2	0,74	0,77	0,95
3	0,89	0,79	0,91
4	0,74	0,84	0,74
5	0,74	0,69	0,91
6	0,91	0,82	0,91
7	0,89	0,77	0,74
8	0,74	0,69	0,69
9	0,72	0,69	0,67
10	0,69	0,67	0,95

Tabela 22 – Distribuição de acordo com o sexo dos cães.

Cão	GRUPOS		
	Placebo	Dex 1	Dex 2
1	Macho	Macho	Macho
2	Macho	Macho	Macho
3	Macho	Macho	Macho
4	Fêmea	Macho	Fêmea
5	Macho	Macho	Macho
6	Macho	Fêmea	Macho
7	Fêmea	Macho	Fêmea
8	Macho	Macho	Fêmea
9	Macho	Macho	Macho
10	Macho	Macho	Macho

Tabela 23 - Frequência cardíaca (bat.min⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	153	144	155	163	171	166
2	124	126	140	142	133	144
3	112	115	113	127	120	126
4	165	146	138	140	138	128
5	102	106	106	101	105	110
6	135	139	131	120	139	141
7	125	142	137	124	135	137
8	147	139	145	145	154	158
9	143	127	122	136	125	125
10	109	107	98	96	114	114
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	135	62	69	92	77	79
2	107	72	62	78	84	78
3	125	76	78	117	89	78
4	133	79	75	69	84	67
5	104	83	103	121	102	94
6	150	62	75	73	61	65
7	139	101	91	80	76	90
8	139	91	89	97	95	90
9	129	99	107	99	83	94
10	94	82	89	93	95	106
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	119	65	84	100	111	112
2	120	87	76	107	94	109
3	114	70	75	113	78	80
4	133	81	99	106	105	102
5	90	53	49	53	51	51
6	117	62	98	109	86	70
7	166	58	78	93	69	45
8	116	63	105	90	94	98
9	93	73	77	73	64	60
10	152	99	117	112	122	115

Tabela 24 - Pressão arterial média (mm Hg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	95	97	96	112	95	89
2	62	60	82	99	66	67
3	74	74	79	95	75	79
4	113	108	106	116	100	100
5	96	90	96	101	100	98
6	95	94	105	111	101	99
7	77	86	95	121	101	101
8	87	79	98	108	98	101
9	84	73	89	91	78	81
10	57	58	71	82	68	65
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	121	97	118	143	122	115
2	100	94	108	132	115	115
3	98	92	107	119	108	103
4	104	92	107	123	121	120
5	70	80	100	118	91	109
6	76	104	113	120	117	126
7	87	88	97	109	95	84
8	116	87	105	106	84	86
9	88	88	89	94	96	96
10	83	86	109	126	94	93
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	74	90	105	118	84	84
2	105	119	136	138	127	125
3	84	108	120	151	120	117
4	62	74	94	97	89	84
5	82	96	105	109	112	110
6	79	93	125	143	126	115
7	113	108	123	157	121	118
8	96	79	112	108	86	85
9	79	69	104	105	89	91
10	115	95	113	107	94	96

Tabela 25 - Pressão média do átrio direito (mm Hg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	3	4	3	3	3	3
2	4	3	3	4	4	3
3	4	4	5	4	5	4
4	4	4	4	4	4	4
5	7	6	6	7	6	6
6	6	6	6	7	6	6
7	4	4	3	4	3	3
8	2	2	2	2	3	2
9	1	2	1	2	1	1
10	1	2	2	2	2	2
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	3	7	7	7	6	5
2	5	6	9	8	8	9
3	2	4	1	3	3	4
4	1	3	3	4	3	3
5	3	5	5	5	5	5
6	4	6	5	6	6	8
7	3	4	4	4	4	3
8	2	3	4	2	2	2
9	2	2	2	2	2	2
10	3	3	4	6	4	4
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	2	5	3	3	2	3
2	4	6	7	6	5	5
3	3	7	7	6	6	6
4	4	6	8	8	7	7
5	5	9	9	9	8	8
6	6	9	7	7	7	7
7	4	9	8	8	9	9
8	4	6	5	6	5	5
9	3	4	5	6	5	5
10	2	4	3	3	3	3

Tabela 26 - Pressão média da artéria pulmonar (mm Hg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	12	13	11	12	13	12
2	8	8	9	10	9	9
3	10	11	12	13	13	12
4	12	10	11	11	12	11
5	15	14	14	14	13	14
6	18	17	17	18	17	17
7	8	9	9	10	10	10
8	13	13	13	14	14	15
9	11	10	12	12	12	10
10	10	9	9	9	10	9
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	9	9	10	13	10	10
2	12	13	13	14	14	15
3	11	10	10	13	12	12
4	8	9	9	9	9	8
5	9	10	11	13	11	12
6	12	12	13	14	13	17
7	10	9	9	11	11	10
8	10	11	10	10	9	9
9	8	8	9	8	7	8
10	13	13	14	16	13	14
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	9	11	10	10	10	9
2	13	14	17	16	13	14
3	11	13	14	18	15	14
4	11	12	16	18	16	16
5	12	13	13	14	12	12
6	10	16	17	18	17	14
7	15	16	15	17	18	17
8	10	9	12	12	11	10
9	10	9	13	13	12	11
10	9	10	13	11	10	10

Tabela 27 - Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mm Hg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	4	4	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2
3	5	5	6	6	6	5
4	5	5	5	6	5	5
5	8	7	6	7	7	7
6	9	6	6	8	6	6
7	3	4	4	4	4	4
8	2	3	2	3	3	3
9	2	2	2	3	2	2
10	2	2	3	3	3	2
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	5	7	7	8	6	6
2	7	8	9	9	9	10
3	4	4	3	3	3	3
4	2	3	5	5	4	4
5	4	5	6	7	5	6
6	4	5	7	9	7	8
7	5	5	5	6	5	4
8	3	3	5	4	3	3
9	4	4	6	5	2	2
10	4	5	6	8	6	4
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	3	5	4	4	3	3
2	6	9	13	12	9	10
3	4	8	10	12	9	9
4	5	7	10	11	10	11
5	6	9	9	9	9	8
6	4	11	10	11	9	9
7	8	11	12	13	16	16
8	4	6	7	8	5	5
9	4	5	7	7	5	5
10	3	5	6	5	3	3

Tabela 28 - Índice sistólico ($\text{ml}\cdot\text{bat}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	28,8	28,9	27,6	32,9	25,1	24,4
2	21,8	20,4	23,2	26,6	26,4	20,6
3	23,1	26,4	27,8	37,2	31,8	30,3
4	27,0	28,7	34,3	33,8	33,3	31,7
5	30,5	35,7	34,4	34,8	32,2	31,9
6	35,0	37,2	39,4	38,5	37,2	37,4
7	17,1	19,0	18,9	20,8	19,1	18,9
8	34,9	38,9	33,6	33,3	36,9	37,6
9	30,1	27,3	36,4	25,5	31,1	27,8
10	41,2	40,6	47,3	46,8	44,5	47,0
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	15,9	22,5	23,8	23,4	23,0	24,0
2	31,6	30,7	27,2	23,3	20,1	21,6
3	33,4	48,3	50,3	30,3	41,2	29,2
4	32,2	42,2	39,7	39,7	31,2	33,8
5	37,6	48,9	49,2	38,3	41,2	43,2
6	29,3	39,3	32,5	28,4	30,0	30,0
7	34,6	38,6	41,4	47,1	46,1	44,7
8	33,4	33,4	29,3	25,0	29,0	32,2
9	24,7	33,7	28,4	29,3	34,9	26,2
10	34,9	34,6	30,2	32,1	29,9	32,4
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	24,0	38,0	40,2	28,6	24,6	24,4
2	37,7	30,2	26,3	17,7	21,3	19,3
3	21,2	22,0	22,0	17,5	18,3	17,9
4	23,4	28,4	23,2	21,7	21,9	19,9
5	30,5	33,2	29,2	24,9	23,7	23,7
6	28,2	46,1	39,2	30,2	30,7	33,0
7	23,6	41,9	26,0	23,2	23,5	36,0
8	28,7	29,9	23,5	25,8	29,3	28,1
9	44,9	38,8	36,8	34,8	32,6	32,3
10	23,5	29,8	22,5	23,5	21,6	22,9

Tabela 29 - Índice cardíaco ($\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	4,4	4,2	4,3	5,4	4,3	4,0
2	2,7	2,6	3,2	3,8	3,5	3,0
3	2,6	3,0	3,1	4,7	3,8	3,8
4	4,5	4,2	4,7	4,7	4,6	4,1
5	3,1	3,8	3,6	3,5	3,4	3,5
6	4,7	5,2	5,2	4,6	5,2	5,3
7	2,1	2,7	2,6	2,6	2,6	2,6
8	5,1	5,4	4,9	4,9	5,7	5,9
9	4,3	3,5	4,4	3,5	3,9	3,5
10	4,5	4,3	4,6	4,5	5,1	5,4
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	2,2	1,4	1,6	2,2	1,8	1,9
2	3,4	2,2	1,7	1,8	1,7	1,7
3	4,2	3,7	3,9	3,5	3,7	2,3
4	4,3	3,3	3,0	2,7	2,6	2,3
5	3,9	4,1	5,1	4,6	4,2	4,1
6	4,4	2,4	2,4	2,1	1,8	2,0
7	4,8	3,9	3,8	3,8	3,5	4,0
8	4,6	3,0	2,6	2,5	2,8	2,9
9	3,2	3,3	3,0	2,9	2,9	2,5
10	3,3	2,8	2,7	3,0	2,8	3,4
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	2,9	2,5	3,4	2,9	2,7	2,7
2	4,5	2,6	2,0	1,9	2,0	2,1
3	2,4	1,5	1,6	2,0	1,4	1,4
4	3,1	2,3	2,3	2,3	2,3	2,0
5	2,7	1,8	1,4	1,3	1,2	1,2
6	3,3	2,9	3,8	3,3	2,6	2,3
7	3,9	2,4	2,0	2,2	1,6	1,6
8	3,3	1,9	2,5	2,3	2,8	2,8
9	4,2	2,8	2,8	2,5	2,1	1,9
10	3,6	2,9	2,6	2,6	2,6	2,6

Tabela 30 - Índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	1669	1783	1734	1626	1715	1698
2	1715	1774	1946	2006	1410	1720
3	2164	1844	1879	1541	1464	1569
4	1953	1984	1723	1892	1669	1892
5	2288	1774	1971	2138	2223	2092
6	1505	1361	1531	1800	1470	1409
7	2732	2430	2845	3618	3030	3030
8	1322	1138	1577	1741	1337	1330
9	1540	1634	1582	2048	1582	1841
10	1996	2029	2189	2423	2039	1939
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	2382	3165	3390	3050	3231	2630
2	2248	3185	4686	5450	5065	5017
3	1836	1915	2158	2615	2286	3472
4	1920	2133	2792	3473	3600	4134
5	1368	1477	1496	1947	1635	2048
6	1310	3211	3538	4394	4849	4833
7	1397	1723	1973	2228	2074	1607
8	1964	2205	3094	3373	2379	2316
9	2155	2061	2284	2536	2591	3049
10	1947	2339	3123	3212	2536	2072
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	2014	2753	2414	3216	2402	2373
2	1783	3431	5154	5567	4875	4555
3	2677	5246	5478	5858	6377	6209
4	1491	2365	2991	3096	2952	3035
5	2240	3954	5370	6060	6876	6743
6	1769	2349	2451	3297	3606	3740
7	2222	3252	4534	5507	5519	5372
8	2205	3096	3470	3515	2350	2321
9	1453	1831	2790	3118	3212	3542
10	2523	2467	3340	3158	2763	2824

Tabela 31 - Índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	145	172	149	134	186	177
2	177	186	172	169	159	188
3	154	158	152	118	146	146
4	125	95	101	84	121	118
5	180	147	175	159	141	159
6	152	170	170	173	170	166
7	187	148	154	185	185	185
8	171	149	180	180	154	161
9	167	184	179	207	205	184
10	160	147	120	124	126	119
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	148	114	145	185	180	168
2	118	181	189	219	236	236
3	133	130	142	225	195	315
4	130	167	134	149	183	176
5	102	98	78	103	114	118
6	145	229	196	192	262	245
7	83	82	84	106	136	119
8	120	210	153	194	174	165
9	100	95	78	82	137	194
10	219	225	238	214	197	232
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	167	194	142	167	205	175
2	123	151	159	168	159	151
3	231	259	193	242	335	279
4	154	179	208	243	208	197
5	174	181	223	303	198	264
6	145	139	145	169	242	173
7	142	164	118	147	98	49
8	143	127	162	137	174	145
9	114	112	169	189	267	247
10	134	135	212	182	212	212

Tabela 32 - Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.m.m^{-2}). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	35,6	36,6	35,0	48,7	31,4	28,5
2	17,8	16,1	25,2	35,2	23,0	18,3
3	21,7	24,8	27,6	45,0	29,9	30,5
4	39,7	40,2	47,1	50,5	43,0	40,9
5	36,5	40,3	42,1	44,5	40,7	39,5
6	40,9	44,5	53,1	53,9	48,0	47,3
7	17,2	21,2	23,3	33,2	25,3	24,9
8	40,4	40,2	43,8	47,6	47,6	50,2
9	33,6	26,4	43,1	30,6	32,2	29,8
10	31,4	31,5	44,4	50,9	39,9	40,9
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	25,1	27,5	36,0	42,9	36,1	35,6
2	39,9	35,9	36,7	39,0	29,0	30,9
3	42,7	57,8	71,2	47,8	58,9	39,7
4	45,1	51,6	55,6	64,2	50,0	53,7
5	33,8	49,9	63,0	57,9	48,2	60,5
6	28,7	53,0	46,9	42,9	44,9	46,9
7	38,6	43,5	51,8	65,9	56,5	48,7
8	51,3	38,2	39,9	35,2	31,9	36,4
9	28,2	38,5	32,1	35,4	44,6	33,5
10	37,5	38,1	42,3	51,5	35,7	39,2
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	23,2	43,9	55,2	44,3	27,1	26,8
2	50,6	45,3	44,0	30,3	34,1	30,2
3	23,1	29,9	32,9	33,1	27,6	26,2
4	18,1	25,8	26,5	25,3	23,5	19,7
5	31,6	39,3	38,1	33,8	33,2	32,9
6	28,7	51,4	61,4	54,3	48,8	47,5
7	33,7	55,3	39,2	45,5	33,6	50,0
8	36,0	29,7	33,5	35,0	32,3	30,6
9	45,8	33,8	48,6	46,3	37,3	37,8
10	35,9	36,4	32,7	32,6	26,7	28,9

Tabela 33 - Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m.m^{-2}). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	3,5	3,5	3,0	4,0	3,4	3,0
2	1,2	1,4	1,9	2,2	1,8	1,7
3	1,9	2,5	2,7	4,5	3,5	3,3
4	2,9	2,3	3,3	3,2	3,6	3,0
5	3,3	3,9	3,7	3,3	3,1	3,5
6	5,7	5,6	5,9	5,8	5,6	5,6
7	0,9	1,3	1,5	1,7	1,8	1,8
8	5,2	5,8	5,0	5,4	5,5	6,7
9	4,1	3,0	5,4	3,5	4,7	3,4
10	5,0	3,9	4,5	4,5	4,8	4,5
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	1,3	0,6	1,0	1,9	1,3	1,6
2	3,0	2,9	1,5	1,9	1,6	1,8
3	4,1	3,9	6,2	4,1	5,0	3,2
4	3,1	3,4	3,2	2,7	2,5	2,3
5	3,1	3,3	4,0	4,2	3,4	4,1
6	3,2	3,2	3,5	3,1	2,9	3,7
7	3,3	2,6	2,8	4,5	4,4	4,3
8	3,6	3,6	2,4	2,8	2,8	3,1
9	2,0	2,7	2,7	2,4	2,4	2,1
10	4,8	4,7	4,1	4,4	3,7	4,4
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	2,3	3,1	3,8	2,7	2,7	2,0
2	4,6	3,3	3,6	2,4	2,3	2,4
3	2,3	1,8	2,1	2,9	2,2	1,9
4	2,2	2,3	2,5	2,9	2,7	2,4
5	2,9	1,8	1,6	1,7	1,3	1,3
6	1,5	4,4	5,3	4,5	4,2	3,1
7	3,5	4,0	2,5	2,8	2,9	3,9
8	2,3	1,2	2,2	2,1	2,4	1,9
9	4,3	2,6	4,0	3,3	3,1	2,6
10	2,2	2,4	3,1	2,6	2,1	2,2

Tabela 34 - Hemoglobina (g.dl⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	12,4	12,6	12,5	12,5	13,1	12,5
2	11,8	10,6	10,2	12,0	11,0	9,6
3	10,6	10,7	11,0	12,0	12,2	10,0
4	9,5	9,3	9,9	9,4	9,1	8,9
5	10,6	11,0	11,5	11,1	11,1	11,1
6	15,9	16,4	15,8	15,8	15,6	15,9
7	15,2	15,5	14,9	17,0	16,5	16,0
8	11,4	12,0	13,2	12,9	14,1	12,5
9	13,5	14,1	14,4	13,4	14,2	13,9
10	7,3	8,0	7,6	7,6	7,5	7,6
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	11,0	11,5	12,9	12,2	11,9	12,0
2	12,2	14,1	14,4	14,6	15,0	15,0
3	10,2	10,6	11,0	11,2	12,6	12,2
4	12,9	12,8	13,1	13,7	13,4	12,7
5	9,0	8,7	9,2	9,0	8,5	8,9
6	10,0	11,1	11,9	12,4	12,7	12,7
7	5,3	6,9	7,5	7,9	6,7	8,0
8	10,7	12,3	12,1	12,3	12,7	12,5
9	13,1	13,0	14,0	13,6	13,1	12,1
10	9,0	9,9	10,0	11,0	10,1	9,1
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	14,7	15,7	14,2	14,1	13,2	13,1
2	13,7	14,8	15,3	15,4	15,1	15,3
3	12,9	13,8	14,3	14,5	14,5	14,6
4	8,0	8,1	8,5	8,5	8,1	7,6
5	10,6	11,1	12,0	12,2	12,5	12,4
6	11,4	12,7	14,1	14,3	15,1	15,5
7	16,3	16,8	17,2	17,1	17,6	17,6
8	13,9	13,8	13,3	13,9	14,6	13,9
9	7,5	7,3	9,6	9,2	10,4	10,0
10	16,0	15,9	15,2	16,2	15,8	15,9

Tabela 35 - pH arterial. Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	7,35	7,37	7,41	7,38	7,36	7,36
2	7,41	7,37	7,33	7,28	7,27	7,36
3	7,29	7,25	7,27	7,27	7,24	7,29
4	7,31	7,31	7,29	7,29	7,28	7,30
5	7,35	7,34	7,34	7,36	7,34	7,33
6	7,33	7,35	7,37	7,32	7,36	7,39
7	7,31	7,34	7,31	7,27	7,25	7,27
8	7,39	7,37	7,35	7,36	7,35	7,35
9	7,37	7,37	7,32	7,32	7,27	7,30
10	7,34	7,31	7,34	7,32	7,30	7,33
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	7,35	7,37	7,41	7,38	7,36	7,36
2	7,41	7,37	7,33	7,28	7,27	7,36
3	7,29	7,25	7,27	7,27	7,24	7,29
4	7,31	7,31	7,29	7,29	7,28	7,30
5	7,35	7,34	7,34	7,36	7,34	7,33
6	7,33	7,35	7,37	7,32	7,36	7,39
7	7,31	7,34	7,31	7,27	7,25	7,27
8	7,39	7,37	7,35	7,36	7,35	7,35
9	7,37	7,37	7,32	7,32	7,27	7,30
10	7,34	7,31	7,34	7,32	7,30	7,33
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	7,31	7,28	7,28	7,29	7,27	7,28
2	7,27	7,28	7,31	7,30	7,29	7,27
3	7,38	7,39	7,41	7,40	7,39	7,37
4	7,32	7,32	7,31	7,29	7,30	7,32
5	7,41	7,38	7,38	7,36	7,36	7,38
6	7,39	7,35	7,37	7,39	7,35	7,34
7	7,38	7,31	7,33	7,31	7,32	7,30
8	7,40	7,38	7,39	7,38	7,35	7,35
9	7,34	7,32	7,30	7,31	7,33	7,33
10	7,44	7,41	7,42	7,41	7,40	7,42

Tabela 36 – Saturação de oxigênio do sangue venoso misto (%). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	57,1	64,7	65,0	65,0	68,0	67,6
2	71,8	64,0	68,0	70,0	80,9	80,4
3	74,2	77,6	78,0	83,8	81,5	78,8
4	80,0	77,6	76,1	78,9	77,9	75,2
5	77,5	84,4	82,2	80,4	80,2	78,7
6	89,8	89,5	89,5	90,0	88,9	90,1
7	76,7	81,7	83,6	81,6	79,4	77,0
8	78,4	83,2	81,2	86,8	83,3	84,5
9	89,2	88,1	88,6	89,6	86,0	87,8
10	66,7	63,6	62,7	62,4	68,4	68,5
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	68,8	70,9	75,3	76,5	73,3	72,6
2	75,5	71,6	63,9	64,9	67,1	66,2
3	79,3	78,6	75,4	76,5	76,4	68,8
4	88,7	86,4	82,9	83,7	77,4	75,3
5	73,5	77,6	86,0	85,2	79,1	75,4
6	79,6	75,4	80,7	79,2	75,8	72,3
7	76,4	78,0	86,0	65,0	60,9	69,5
8	81,7	84,4	81,0	76,4	78,7	80,1
9	81,9	82,8	81,5	81,4	80,0	77,5
10	69,5	68,2	68,3	69,4	71,6	68,4
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	66,8	50,5	55,0	56,0	56,5	57,2
2	84,5	78,5	71,2	68,1	67,2	63,5
3	79,5	73,7	74,8	77,3	75,2	73,2
4	62,0	52,8	54,4	53,6	51,3	44,7
5	69,6	66,7	61,6	56,3	54,0	53,7
6	77,7	70,0	86,9	84,9	82,1	78,4
7	85,8	83,4	80,5	84,1	78,1	74,3
8	90,0	79,3	83,7	86,1	84,2	82,7
9	71,0	70,1	74,1	77,6	73,5	68,8
10	80,8	74,2	79,3	79,9	77,5	77,0

Tabela 37 - Índice de transporte de oxigênio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	764	735	748	936	785	706
2	449	386	466	638	549	409
3	390	461	488	796	657	543
4	604	555	661	629	592	512
5	463	588	590	548	529	550
6	1044	1174	1134	1010	1119	1167
7	454	583	538	614	596	577
8	828	917	904	885	1121	1046
9	821	689	898	654	775	678
10	476	502	511	494	551	590
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	334	226	298	371	298	321
2	575	434	339	370	353	353
3	612	556	617	565	655	395
4	781	603	549	528	494	406
5	507	508	671	599	514	518
6	625	385	411	364	329	350
7	378	394	412	429	344	467
8	709	531	447	429	494	512
9	592	615	603	559	539	425
10	425	401	383	466	407	446
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	588	541	670	564	506	503
2	873	547	429	409	423	450
3	437	297	331	401	290	292
4	353	266	278	278	262	219
5	411	275	241	225	211	209
6	523	505	754	655	553	496
7	892	572	488	517	399	398
8	652	366	462	454	565	539
9	455	299	389	334	309	276
10	800	653	558	593	579	585

Tabela 38 - Índice de consumo de oxigênio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	335	268	271	339	260	235
2	134	146	157	202	117	92
3	109	113	116	142	134	127
4	135	137	169	144	142	136
5	111	103	115	116	114	126
6	118	133	131	109	135	129
7	112	114	96	121	130	139
8	196	175	187	136	205	182
9	109	96	120	81	123	96
10	173	195	204	198	189	203
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	110	69	78	94	85	93
2	147	127	125	133	119	122
3	146	135	168	147	169	131
4	106	96	105	96	121	109
5	150	129	116	107	123	142
6	143	104	89	84	87	104
7	107	103	75	161	146	157
8	150	97	95	111	115	113
9	122	121	126	118	122	107
10	142	138	130	153	124	151
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	202	272	307	254	226	221
2	152	127	130	136	144	169
3	96	82	89	97	76	82
4	139	129	131	132	129	122
5	131	96	95	100	99	98
6	121	155	106	105	104	111
7	139	104	103	90	93	107
8	79	83	86	73	101	104
9	146	98	111	84	89	92
10	165	176	123	126	137	143

Tabela 39 - Extração de oxigênio (%). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPOS		MOMENTOS				
PLACEBO						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	43,9	36,5	36,3	36,3	33,1	33,3
2	29,9	37,9	33,7	31,6	21,4	22,5
3	28,1	24,6	23,8	17,9	20,4	23,5
4	22,5	24,7	25,6	22,9	24,0	26,7
5	24,1	17,6	19,6	21,2	21,6	23,0
6	11,3	11,4	11,6	10,8	12,1	11,1
7	24,7	19,7	17,8	19,8	21,9	24,2
8	23,7	19,1	20,7	15,4	18,3	17,4
9	13,3	14,0	13,3	12,4	15,9	14,2
10	36,3	39,0	40,0	40,2	34,4	34,4
DEX 1						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	33,0	30,9	26,4	25,6	28,7	29,2
2	29,9	37,9	63,4	52,9	21,4	22,5
3	23,9	24,3	27,3	26,1	25,8	33,3
4	13,6	16,0	19,2	18,3	24,6	26,9
5	29,6	25,5	17,4	18,0	24,0	27,4
6	23,0	27,2	21,6	23,2	26,5	29,8
7	28,4	26,2	18,3	37,6	42,4	33,7
8	21,2	18,3	21,4	25,9	23,4	22,1
9	20,7	19,8	20,9	21,2	22,7	25,2
10	33,5	34,5	34,1	32,9	30,7	34,0
DEX 2						
Cão	Controle	Infusão	Aox20	Aox40	DAox20	DAox40
1	34,5	50,3	45,9	45,0	44,6	44,0
2	17,4	23,3	30,3	33,3	34,1	37,6
3	22,1	27,8	26,9	24,2	26,3	28,2
4	39,5	48,7	47,1	47,7	49,4	56,1
5	32,0	34,8	39,7	44,6	46,9	47,1
6	23,3	30,8	14,2	16,2	18,8	22,5
7	15,6	18,2	21,1	17,5	23,3	27,0
8	12,2	22,7	18,6	16,1	17,9	19,4
9	32,2	32,8	28,5	25,2	28,9	33,4
10	20,7	27,0	22,1	21,4	23,8	24,5