

Dexmedetomidina Associada a Propofol em Sedação durante Anestesia Local para Cirurgia Plástica *

Dexmedetomidine/Propofol Association for Plastic Surgery Sedation during Local Anesthesia

José Roberto Nociti, TSA¹, Paulo Sérgio Mateus Serzedo, TSA², Eduardo Barbin Zuccolotto, TSA², Fabiana Sebben³, Raul F. Gonzales⁴

RESUMO

Nociti JR, Serzedo PSM, Zuccolotto EB, Sebben F, Gonzales RF - Dexmedetomidina Associada a Propofol em Sedação durante Anestesia Local para Cirurgia Plástica

Justificativa e Objetivos - A dexmedetomidina é um novo agonista α_2 -adrenérgico com propriedades potencialmente úteis em anestesia. Este estudo comparativo tem por finalidade observar os efeitos da dexmedetomidina sobre o consumo de propofol e a evolução dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, quando incluída em técnica de sedação durante anestesia local em cirurgia plástica.

Método - Participaram do estudo 40 pacientes do sexo feminino com idades entre 16 e 60 anos, estado físico ASA I ou II, submetidas a cirurgias plásticas eletivas sob anestesia local. Foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos de vinte: C (controle) e D (dexmedetomidina). Em ambos, a sedação foi obtida com propofol na dose em bolus inicial de 1 mg.kg⁻¹ seguida de infusão contínua em velocidade ajustada para se obter grau de sedação consciente. No grupo D, as pacientes receberam infusão venosa contínua de dexmedetomidina à velocidade de 0,01 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, concomitante com a de propofol. Foram avaliados: efeito da dexmedetomidina sobre o consumo de propofol; variação dos parâmetros cardiovasculares (PAS, PAD, PAM, FC) e respiratórios (SpO₂, P_{ET}CO₂); qualidade do controle do sangramento per-operatório e características da recuperação pós-anestésica.

Resultados - A velocidade média de infusão de propofol foi menor no grupo D (35,2 \pm 5,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) do que no grupo C (72,6 \pm 8,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Os valores médios de PAS, PAD e PAM decresceram em relação ao inicial, a partir dos 30 minutos, no grupo D, mantendo-se a seguir estáveis até o final; no grupo C, aumentaram. A FC manteve-se estável no grupo D e aumentou a partir dos 30 minutos no grupo C. O tempo médio para obedecer ao comando de "abrir os olhos" foi menor no grupo D (6,3 \pm 2,5 min) em relação ao C (8,9 \pm 2,7 min). O

controle do sangramento per-operatório foi superior no grupo D em relação ao C.

Conclusões - O emprego da dexmedetomidina associada ao propofol apresenta as seguintes vantagens: redução do consumo de propofol, estabilidade dos parâmetros cardiovasculares, controle adequado do sangramento per-operatório, ausência de efeito importante sobre a ventilação.

UNITERMOS: ANESTESIA, Venosa: sedação; CIRURGIA, Plástica; HIPNÓTICOS: dexmedetomidina, propofol

SUMMARY

Nociti JR, Serzedo PSM, Zuccolotto EB, Sebben F, Gonzales RF - Dexmedetomidine/Propofol Association for Plastic Surgery Sedation during Local Anesthesia

Background and Objectives - Dexmedetomidine is a new α_2 -adrenergic receptor agonist with potentially useful characteristics for anesthesia. This comparative study aimed at evaluating the effects of dexmedetomidine on propofol requirements and cardiovascular/respiratory stability during plastic surgery sedation under local anesthesia.

Methods - Participated in this study 40 female patients aged 16 to 60 years, physical status ASA I or II, scheduled for elective face, nose and breast plastic surgeries under local anesthesia. Patients were randomly allocated into two groups of twenty patients: C (control) and D (dexmedetomidine). Sedation was achieved in both groups with 1 mg.kg⁻¹ bolus propofol followed by continuous infusion at an adjusted rate to provide conscious sedation. Group D patients received continuous intravenous dexmedetomidine at a rate of 0.01 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, concomitant with propofol infusion. The following were evaluated: effect of dexmedetomidine on propofol requirements; cardiovascular (SBP, DBP, MBP, HR) and respiratory (SpO₂, P_{ET}CO₂) parameters; quality of perioperative bleeding control and postanesthetic recovery features.

Results - Mean propofol infusion rate was lower in group D (35.2 \pm 5.3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) as compared to group C (72.6 \pm 8.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Mean SBP, DBP, MBP values have decreased as from 30 min in group D, remaining stable until procedure completion, while in Group C they have increased. HR remained stable in group D where as increased as from 30 min in group C. Mean time to open eyes under command was lower in group D (6.3 \pm 2.5 min) as compared to group C (8.9 \pm 2.7 min). Perioperative bleeding control was better in group D as compared to group C.

Conclusions - Dexmedetomidine/propofol association for sedation is safe and has the following advantages: decrease in propofol requirements, cardiovascular stability, good perioperative bleeding control, lack of significant effects on ventilation.

KEY WORDS: ANESTHESIA, Venous: sedation; HYPNOTICS: dexmedetomidine, propofol; SURGERY, Plastic

* Recebido do (Received from) CET/SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto - SP

1. Responsável pelo CET/SBA

2. Co-responsável pelo CET/SBA

3. ME₂ (2001) do CET/SBA

4. Cirurgião Plástico; Chefe da Clínica Raul Gonzalez, Hospital Afiliado do CET/SBA.

Apresentado (Submitted) em 15 de julho de 2002

Aceito (Accepted) para publicação em 16 de setembro de 2002

Correspondência para (Mail to):

Dr. José Roberto Nociti

Rua Stélio Machado Loureiro, 21 - Alto da Boa Vista

14025-470 Ribeirão Preto, SP

E-mail: carp@keynet.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

INTRODUÇÃO

É comum a realização de cirurgias plásticas (especialmente de face, nariz e mamas) sob anestesia local, associada à sedação. As soluções de anestésico local são adicionadas de um vasopressor, quase sempre a adrenalina, com a finalidade de reduzir a circulação no tecido, diminuindo assim a absorção do anestésico e o sangramento. Não obstante, a própria adrenalina pode produzir eventos adversos dose-dependentes como resultado da absorção sistêmica¹, e entre estes situam-se taquicardia e hipertensão arterial, que tendem a aumentar o sangramento, resultando num campo operatório prejudicial ao trabalho do cirurgião. Este efeito indesejável necessita freqüentemente ser antagonizado pela administração de fármacos como bloqueadores beta-adrenérgicos e/ou agonistas α_2 -adrenérgicos, capazes de manter os níveis de pressão arterial e freqüência cardíaca relativamente baixos e dentro de limites seguros, reduzindo significativamente o sangramento no campo operatório^{2,3}.

A dexmedetomidina é um agonista α_2 -adrenérgico que, como os demais membros do grupo, possui propriedades potencialmente úteis em anestesia: efeito sedativo, analgesia, efeito anti-hipertensivo, diminuição do consumo de agentes inalatórios e opióides, redução dos tremores pós-operatórios⁴. Possui elevada especificidade para o receptor α_2 , cerca de oito vezes maior que a da clonidina⁵. Além disso, apresenta meia-vida de eliminação plasmática ($T_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas, bem menor que a da clonidina, que é superior a 8 horas, o que facilita seu emprego por infusão venosa contínua⁶. Outros efeitos interessantes da dexmedetomidina incluem: atenuação das disritmias cardíacas induzidas pela adrenalina durante a anestesia⁷, atenuação das disritmias cardíacas resultantes da toxicidade pela bupivacaína⁸, e diminuição do consumo de propofol para obtenção de sedação no paciente cirúrgico ou em terapia intensiva⁹.

O objetivo deste estudo comparativo foi observar os efeitos da dexmedetomidina sobre o consumo de propofol e o comportamento dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, quando incluída em técnica de sedação durante anestesia local em cirurgia plástica.

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética do Hospital, participaram do estudo 40 pacientes do sexo feminino, com idades entre 16 e 60 anos, estado físico ASA I ou II, programadas para cirurgias plásticas eletivas de face, rinoplastias e mamoplastias.

A medicação pré-anestésica constou de flunitrazepam (30 mg) por via oral, 45 minutos antes do início previsto da cirurgia, e foi observado jejum pré-operatório por pelo menos 8 horas.

Foram constituídos dois grupos de estudo, com distribuição aleatória:

Grupo D (dexmedetomidina) - 20 pacientes

Grupo C (controle) - 20 pacientes

Após cateterismo de veia de grosso calibre no membro superior, e iniciada infusão de solução de glicose a 5%, as pacientes dos dois grupos receberam midazolam (4 a 5 mg) por via venosa, seguido de propofol em *bolus* de 1 mg.kg⁻¹ e infusão venosa contínua à velocidade inicial de 50 µg.kg⁻¹.min⁻¹.

Nas pacientes do grupo D, instalou-se infusão venosa contínua de dexmedetomidina concomitante com a de propofol, à velocidade de 0,01 µg.kg⁻¹.min⁻¹, a qual foi mantida constante durante todo o procedimento. Não foi empregada dose em *bolus* inicial de dexmedetomidina. Nas pacientes do grupo C, manteve-se infusão venosa contínua apenas de propofol.

Em ambos os grupos, a velocidade de infusão de propofol foi variável e ajustada para se obter sedação consciente¹⁰, com a instalação e manutenção de cânula orofaríngea (Guedel). Neste nível de sedação, os reflexos protetores são mantidos, as vias aéreas permanecem patentes e o paciente pode responder à estimulação física ou verbal. Foram introduzidos dois catéteres pela cânula orofaríngea: um, prestou-se à administração de oxigênio em fluxo contínuo de 2 L.min⁻¹; o outro, foi conectado ao sensor do capnógrafo.

Foi praticada pelo cirurgião anestesia local com infiltração de solução de lidocaína a 0,2% adicionada de adrenalina a 1:400.000, 20 minutos após o início da infusão de propofol. A infiltração com o anestésico local foi repetida no decorrer do procedimento sempre que se manifestaram sinais de dor.

A tendência à elevação da pressão arterial e da freqüência cardíaca devida à absorção sistêmica da adrenalina foi contrabalançada com a administração de doses fracionadas de metoprolol (1 mg) e/ou clonidina (20 a 30 µg), por via venosa, sempre que os valores de pressão arterial sistólica e de freqüência cardíaca excediam em mais de 30% os níveis iniciais. Foi assinalada na ficha clínica a necessidade (ou não) deste procedimento para manter estáveis os níveis de pressão arterial e freqüência cardíaca.

Foi realizada a monitorização por método não-invasivo de: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), freqüência cardíaca (FC), eletrocardiograma (ECG), saturação da hemoglobina pelo oxigênio no oxímetro de pulso (SpO₂), tensão de gás carbônico no ar expirado (P_{ET}CO₂). Foram registrados os valores obtidos para os parâmetros acima nos seguintes momentos:

- Antes do início da infusão de propofol / dexmedetomidina (controle);
- 15 minutos após o início da infusão;
- 30 minutos após o início da infusão;
- Cada 30 minutos daí por diante, até o término da cirurgia.

A administração de fluidos per-operatórios foi feita de acordo com regra proposta por Jenkins e Giesecke¹¹ para cirurgias superficiais maiores: 6 a 10 ml.kg⁻¹; iniciando-se com solução de glicose a 5% até o volume de 500 ml e continuando-se com solução fisiológica balanceada (Ringer com lactato) e

solução de glicose a 5%, nunca ultrapassando a dose total de 125 g de glicose.

Foi anotada na ficha clínica, para cada paciente, a velocidade média de infusão de propofol em $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, a qual foi calculada dividindo-se o consumo total de propofol acusado pela bomba de infusão, pelo peso (kg) e pela duração da infusão (min).

A infusão venosa de propofol nas pacientes dos grupos C e D, e a de dexmedetomidina nas pacientes do grupo D, foi interrompida ao final do procedimento cirúrgico (inclusive curativo). Na fase de recuperação, foram anotados os tempos decorridos entre a interrupção da infusão e: 1 - paciente obedecendo ao comando de "abrir os olhos" (min); 2 - orientada no tempo e no espaço (min).

As pacientes foram mantidas na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA) durante pelo menos uma hora após o término do procedimento. Nesta ocasião, apresentando os sinais vitais estáveis, e não havendo nenhum problema relativo à cirurgia, recebiam alta da SRPA.

Foi anotada na ficha clínica a ocorrência de eventos adversos, especialmente bradicardia ($\text{FC} < 50 \text{ bpm}$), hipotensão arterial grave ($\text{PAM} < 50 \text{ mmHg}$), dessaturação do sangue arterial ($\text{SpO}_2 \leq 85\%$ por 30 segundos ou mais), e agitação no pós-operatório imediato.

Em todos os casos foi administrado cetoprofeno (100 mg) por via venosa ao final do procedimento, ainda na sala de cirurgia. Na ocorrência de agitação no pós-operatório imediato, utilizou-se meperidina em doses de 10 a 20 mg por via venosa. A analgesia pós-operatória foi obtida posteriormente com a administração de diclofenaco (75 mg) ou tramadol (100 mg) por via muscular.

Em todos os casos, o cirurgião (que foi sempre o mesmo) deu sua opinião sobre a qualidade do controle do sangramento per-operatório, classificando-o em uma de quatro categorias: excelente, bom, regular, ruim.

Na análise estatística dos dados obtidos, as seguintes técnicas foram utilizadas:

- Análise de Variância *Two Way* com medidas repetidas, para se comparar as médias de PAS, PAD, PAM, FC, SpO_2 , P_{ETCO_2} , em ambos os grupos, registradas durante o procedimento, em relação aos valores iniciais;
- Teste *t* de Student para verificar a homogeneidade dos dois grupos quanto aos dados demográficos, duração do procedimento, velocidade média da infusão de propofol, tempo para abrir os olhos sob comando, tempo para orientação no tempo e no espaço;
- Teste Qui-quadrado para comparar os dois grupos quanto a estado físico, sangramento per-operatório e necessidade de administração de metoprolol/clonidina, eventos adversos.

O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos no que diz respeito aos dados demográficos, expressos na tabela I. Oito pacientes, sendo 4 em cada grupo, faziam uso crônico de pelo menos um destes medicamentos: enalapril, atenolol, amiodarona, alprazolam, lorazepam, carbamazepina, coquetel anti-HIV.

Tabela I - Dados Demográficos

		Grupo C (n = 20)	Grupo D (n = 20)
Idade (anos) *	Média \pm DP	36 \pm 15,9	41 \pm 13,3
	Amplitude	16 - 60	16 - 60
Peso (kg) *	Média \pm DP	59,7 \pm 7,6	59,3 \pm 7,8
	Amplitude	49 - 78	49 - 78
Estado físico			
ASA I		17 (85%)	17 (85%)
ASA II		3 (15%)	3 (15%)

* Valores expressos pela Média \pm DP

A tabela II mostra a distribuição das pacientes por tipos de procedimentos.

Tabela II - Distribuição por Tipos de Procedimentos

	Grupo C	Grupo D
Rinoplastia	9	4
Plástica completa da face	6	7
Rinoplastia + plástica face	2	3
Rinoplastia + mamoplastia	-	1
Rinoplastia + plástica orelhas em abano	2	-
Rinoplastia + mamoplastia + prótese mento	1	-
Prótese de mama	-	5
Total	20	20

A tabela III apresenta a duração do procedimento e a velocidade média de infusão de propofol. Os grupos foram semelhantes quanto à duração do procedimento. A velocidade média de infusão de propofol foi significativamente menor no grupo D com média de $35,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ do que no grupo C com média de $72,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. A figura 1 apresenta a evolução da velocidade de infusão de propofol. Os grupos mostraram comportamentos apostos quanto a este parâmetro: enquanto as médias do grupo D diminuíram significativamente a partir dos 15 minutos, as médias do grupo C aumentaram significativamente, permanecendo assim até o final.

A evolução dos valores médios de PAS, PAD e PAM está representada nas figuras 2, 3 e 4. No grupo D, houve decréscimo significativo em relação ao valor inicial a partir dos 30 minutos, para os três parâmetros, mantendo-se estáveis até o final do procedimento. No grupo C, houve aumento significativo em relação ao valor inicial a partir dos 30 minutos, para os três parâmetros, decrescendo depois gradativamente até o final.

DEXMEDETOMIDINA ASSOCIADA A PROPOFOL EM SEDAÇÃO DURANTE ANESTESIA LOCAL PARA CIRURGIA PLÁSTICA

Tabela III - Duração do Procedimento e Velocidade Média de Infusão de Propofol

		Grupo C	Grupo D
Duração do procedimento (min)	Média ± DP	181,4 ± 58,8	176,5 ± 55,5
	Amplitude	110 - 240	90 - 240
Velocidade média de infusão de propofol ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Média ± DP	72,6 ± 8,5	35,2 ± 5,3 *
	Amplitude	51,42 - 88,57	22,50 - 42,85

* p < 0,001, teste t de Student

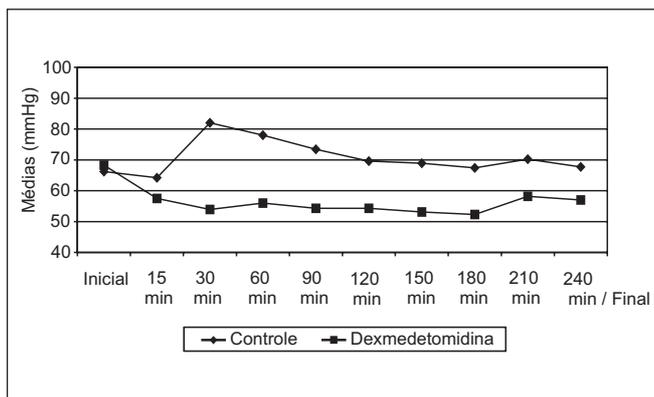


Figura 3 - Evolução dos Valores Médios da PAD

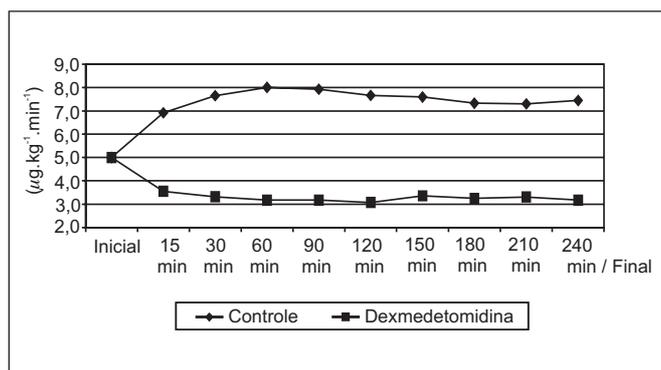


Figura 1 - Velocidade de Infusão de Propofol

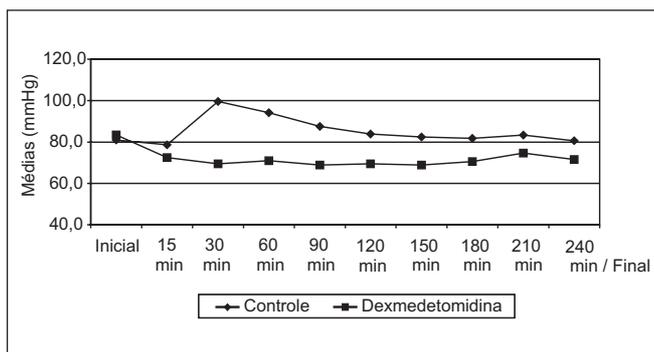


Figura 4 - Evolução dos Valores Médios da PAM

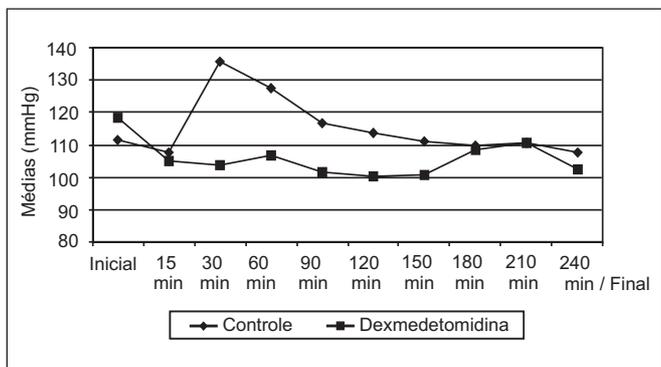


Figura 2 - Evolução dos Valores da PAS

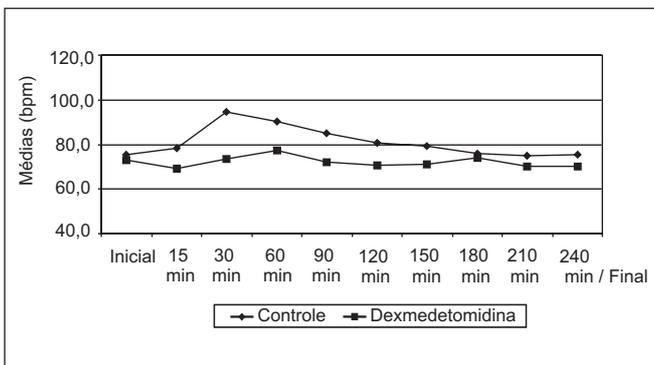


Figura 5 - Evolução dos Valores Médios da FC

A figura 5 mostra a evolução dos valores médios de FC, a qual foi diferente nos dois grupos. Não houve alteração significativa nas médias de FC durante todo o procedimento no grupo D, mas no grupo C houve aumento significativo aos 30 minutos, decrescendo depois gradativamente.

A figura 6 mostra a evolução dos valores médios de SpO_2 : não houve alterações significativas em nenhum dos grupos.

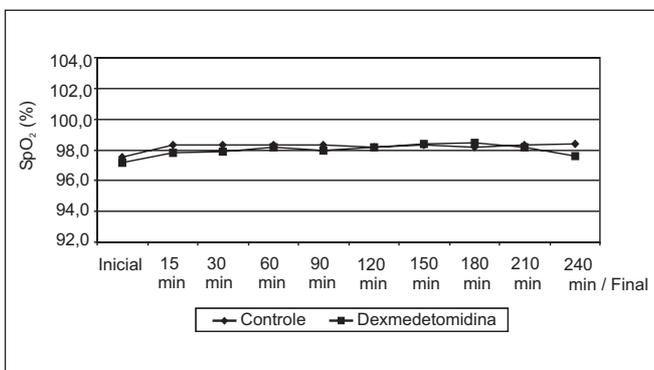


Figura 6 - Evolução dos Valores Médios da SpO_2

A figura 7 mostra a evolução dos valores médios de $P_{ET}CO_2$, que se mantiveram inalterados durante todo o procedimento no grupo C. No grupo D, as médias decresceram significativamente aos 60 e aos 90 minutos, retornando gradativamente ao valor inicial a partir daí.

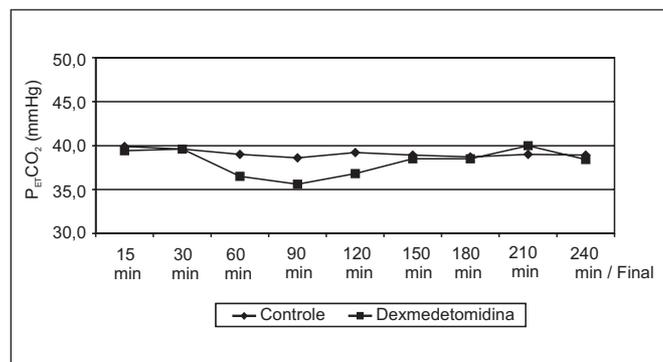


Figura 7 - Evolução dos Valores Médios da $P_{ET}CO_2$

Foi necessária a administração de metoprolol e/ou clonidina em 16 pacientes (80%) do grupo C e em nenhuma (0%) do grupo D.

Na recuperação pós-anestésica, o tempo médio para obedecer ao comando de "abrir os olhos" foi significativamente menor no grupo D ($6,3 \pm 2,5$ min) do que no grupo C ($8,9 \pm 2,7$ min). O tempo médio para orientação no tempo e no espaço foi estatisticamente semelhante nos dois grupos: $12,4 \pm 5,2$ min no grupo D e $14,2 \pm 3,4$ min no grupo C.

O controle do sangramento per-operatório foi considerado excelente em 85% dos casos no grupo D e em apenas um caso (5%) no grupo C, com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Tabela IV).

Tabela IV - Controle de Sangramento Per-Operatório

Escores	Grupo C		Grupo D	
	n	%	n	%
Excelente	1	5	17	85*
Bom	7	35	3	15
Regular	12	60	0	0
Ruim	0	0	0	0
Total	20	100	20	100

* $p < 0,001$, teste Qui-quadrado

A incidência de eventos adversos foi equivalente: foram observados dois casos (10%) de agitação no pós-operatório imediato no grupo C, e um caso (5%) de bradicardia per-operatória no grupo D.

DISCUSSÃO

Os receptores α_2 -adrenérgicos existem no sistema nervoso central e periférico bem como nos gânglios autonômicos. A estimulação dos receptores pré-sinápticos nas terminações simpáticas inibe a liberação de noradrenalina, enquanto a estimulação dos receptores pós-sinápticos centrais inibe a atividade simpática^{4,5}. Estes efeitos resultam em diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, bem como em aumento da sedação. Por outro lado, a estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos na medula espinhal produz analgesia¹².

A experiência clínica inicial com a dexmedetomidina, um novo agonista α_2 -adrenérgico, mostrou que ela proporciona sedação em pacientes submetidos a cuidados de terapia intensiva, diminuição das necessidades de opióides para analgesia, diminuição do consumo de agentes inalatórios para manter determinado nível de anestesia¹³⁻¹⁶.

A sedação proporcionada pela dexmedetomidina resulta da diminuição da atividade simpática¹², a qual por sua vez tende a manter níveis relativamente baixos de pressão arterial e frequência cardíaca, um efeito desejável em cirurgias em que se necessita de menor sangramento no campo operatório.

Os resultados deste estudo confirmaram o potencial para emprego da dexmedetomidina em sedação durante cirurgia, com redução significativa (acima de 50%) da velocidade de infusão de propofol necessária para manter nível de sedação consciente concomitante com anestesia local. Em estudo anterior, Dutta e col.¹⁷ administraram a dexmedetomidina em infusão venosa contínua com velocidade adequada para manter concentração sérica fixa de $0,7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, e observaram diminuição da ordem de 67% na concentração plasmática de propofol, necessária à perda do reflexo ciliar durante sedação.

Em cirurgias plásticas, especialmente de face, o controle do sangramento assume grande importância para o trabalho do cirurgião. Um dos procedimentos habituais é a adição de adrenalina à solução do anestésico local. Além de proporcionar melhor campo operatório pela vasoconstrição local, esta providência diminui a absorção do anestésico local, prolongando seu tempo de ação e diminuindo sua toxicidade sistêmica. Entretanto, o vasoconstritor possui seu próprio potencial para ocasionar reações hemodinâmicas como resultado da absorção sistêmica¹⁸, e estas incluem taquicardia e hipertensão arterial, que tendem a aumentar o sangramento. Assim, o emprego de bloqueadores β -adrenérgicos como o metoprolol¹⁹ e de agonistas α_2 -adrenérgicos como a clonidina⁴ tem sido preconizado para controlar os efeitos hemodinâmicos das catecolaminas tanto endógenas como exógenas durante a cirurgia.

A estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos foi notável no grupo da dexmedetomidina, comparativamente ao grupo controle, sugerindo que a tendência para elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, resultante do estresse cirúrgico e da própria absorção sistêmica da adrenalina, tenha sido contrabalançada pela tendência para hipotensão e bradicardia observada com aquela droga durante anestesia

^{20,21}. Com efeito, a diferença entre os dois grupos foi flagrante no que diz respeito à necessidade de doses fracionadas de metoprolol/clonidina para controlar episódios de hipertensão arterial e taquicardia. No lado oposto, ocorreu um caso de bradicardia no grupo da dexmedetomidina, com a FC baixando a 40 bpm quinze minutos após o início da infusão, e necessitando de atropina para reversão. Este foi um evento encontrado por outros autores ^{14,22}, especialmente quando houve utilização de doses relativamente elevadas em *bolus* da droga. Como consequência, pelo menos em parte, da maior estabilidade hemodinâmica observada no grupo D, a aviação do controle do sangramento per-operatório pelo cirurgião (ainda que subjetiva), foi mais favorável nos pacientes que receberam dexmedetomidina.

Embora o despertar tenha sido rápido em ambos os grupos, o tempo para abrir os olhos sob comando foi relativamente mais curto nas pacientes que receberam dexmedetomidina. Isto parece estar de acordo com a característica da droga que permite que os pacientes sejam facilmente despertados, sem mostrar irritação ¹⁴, mesmo na vigência da infusão venosa para sedação.

Não foi observada depressão respiratória capaz de provocar episódios de dessaturação do sangue arterial ou de elevação anormal da $P_{ET}CO_2$. Na realidade, houve mesmo uma tendência para diminuição da $P_{ET}CO_2$ relativamente ao valor inicial do grupo D, o que está de acordo com os achados de outros autores, que não encontraram efeitos indesejáveis da droga sobre o ritmo respiratório e a depuração de gás carbônico ^{23, 24}.

Concluimos que o uso de dexmedetomidina, associada ao propofol para obtenção de sedação durante anestesia local em cirurgias plásticas de face e de mama, é seguro e apresenta como benefícios: redução significativa do consumo de propofol; estabilidade dos parâmetros cardiovasculares; controle adequado do sangramento per-operatório; ausência de efeito importante sobre a ventilação.

Dexmedetomidine/Propofol Association for Plastic Surgery Sedation during Local Anesthesia

José Roberto Nociti, TSA, M.D., Paulo Sérgio Mateus Serzedo, TSA, M.D., Eduardo Barbin Zuccolotto, TSA, M.D., Fabiana Sebben, M.D., Raul F. Gonzales, M.D.

INTRODUCTION

Local anesthesia with sedation is a very common procedure for plastic surgeries (especially face, nose and breasts). A vasopressant is added to local anesthetic solutions, almost always epinephrine, aiming at decreasing tissue circulation, thus decreasing anesthetic absorption and bleeding. However, epinephrine itself may induce dose-dependent adverse

events as result of systemic absorption ¹, among them tachycardia and hypertension, which tend to increase bleeding, resulting in an unpleasant operating field for the surgeon. This undesirable effect has often to be antagonized by the administration of drugs such as β -adrenergic blockers and/or α_2 -adrenergic agonists able to maintain relatively low and safe blood pressure and heart rate, significantly decreasing perioperative bleeding ^{2,3}.

Dexmedetomidine is an α_2 -adrenergic agonist which, as the other members of this group, has potentially useful properties for anesthesia: sedation, analgesia, anti-hypertension, less inhalational agents and opioid requirements, less post-operative shivering ⁴. It is highly specific for α_2 receptors, approximately eight times more than clonidine ⁵. In addition, its plasma elimination half-life ($T_{\beta 1/2}$) is approximately 2 hours, much shorter than clonidine's which is more than 8 hours, making easier its continuous intravenous infusion ⁶. Other dexmedetomidine interesting effects include decreased epinephrine-induced cardiac arrhythmia during anesthesia ⁷, attenuation of arrhythmias caused by bupivacaine's toxicity ⁸ and decreased propofol requirements to sedate surgical or intensive care patients ⁹.

This comparative study aimed at evaluating dexmedetomidine effects on propofol requirement and cardiovascular and respiratory parameters behavior when dexmedetomidine is used for sedation during plastic surgery under local anesthesia.

METHODS

After the Hospital's Ethical Committee approval, participated in this study 40 female patients aged 16 to 60 years, physical status ASA I or II, scheduled for elective face, nose and breast plastic surgeries.

Patients were premedicated with oral flunitrazepam (30 mg) 45 minutes before surgery after a preoperative fast of at least 8 hours.

Patients were randomly distributed in two groups:

Group D (dexmedetomidine) - 20 patients

Group C (control) - 20 patients

After large upper limb vein catheterization and 5% glucose administration, patients received intravenous midazolam (4 to 5 mg), followed by 1 mg.kg⁻¹ bolus propofol and continuous infusion at an initial rate of 50 μ g.kg⁻¹.min⁻¹.

Group D patients received dexmedetomidine continuous infusion together with propofol at a rate of 0.01 μ g.kg⁻¹.min⁻¹, which was maintained constant throughout the procedure. No initial dexmedetomidine bolus was administered. Group C patients were maintained in continuous infusion of propofol alone.

Propofol infusion rate for both groups has varied and was adjusted to obtain conscious sedation ¹⁰ with installation and maintenance of an oropharyngeal tube (Guedel). At this level of sedation, protective reflexes are preserved, airways remain patent and patients are able to respond to physical or

oral stimulation. Two catheters were introduced through the oropharyngeal tube: one for $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ oxygen in continuous flow; the other was connected to the capnographic lead. Surgery was performed under local anesthesia with 0.2% lidocaine plus epinephrine at 1:400,000, 20 minutes after propofol infusion. Local anesthetic infiltration was repeated throughout the procedure, whenever there were evidences of pain.

The trend to blood pressure and heart rate increase due to epinephrine systemic absorption was counterbalanced with fractional intravenous methoprolol (1 mg) and/or clonidine (20 to 30 μg) doses, whenever systolic blood pressure and heart rate would exceed 30% of baseline values. The need (or not) for this procedure to maintain blood pressure and heart rate stable was recorded.

Monitoring consisted of non-invasive systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean blood pressure (MBP), heart rate (HR), ECG, oxygen hemoglobin saturation at the pulse oximeter (SpO_2), and expired carbon dioxide tension (P_{ETCO_2}). Values were recorded in the following moments:

- Before propofol/dexmedetomidine infusion (control);
- 15 minutes after beginning of infusion;
- 30 minutes after beginning of infusion;
- at 30-minute intervals from then on until surgery completion.

Perioperative fluid administration followed the rule proposed by Jenkins and Giesecke¹¹ for larger superficial surgeries: 6 to 10 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, starting with 5% glucose up to 500 ml and continuing with balanced saline solution (lactated Ringer's) and 5% glucose, never exceeding a total dose of 125 g glucose.

Mean propofol infusion rate in $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ was recorded for all patients and was calculated dividing propofol total consumption, according to the infusion pump, by weight (kg) and infusion duration (min).

Propofol intravenous infusion in groups C and D patients, and dexmedetomidine infusion in group D patients were withdrawn at surgery completion (including dressing). During recovery, time elapsed between infusion withdrawal and: 1) patient responding to "open eyes" command (min); 2) time and space orientation were recorded.

Patients were maintained in the Post-Anesthetic Recovery Unit (PACU) for at least one hour after surgery completion. After this time, if vital signs were stable and there were no surgery-related problems, they were discharged from PACU.

Adverse events were also recorded, especially bradycardia ($\text{HR} < 50 \text{ bpm}$), severe arterial hypotension ($\text{MBP} < 50 \text{ mmHg}$) arterial blood desaturation ($\text{SpO}_2 \leq 85\%$ for 30 seconds or longer) and immediate postoperative period agitation.

All patients received intravenous ketoprofen (100 mg) at surgery completion and still in the operating room. Intravenous 10 to 20 mg meperidine was used for immediate postoperative agitation. Postoperative analgesia was obtained with muscular diclofenac (75 mg) or tramadol (100 mg).

In all cases the surgeon (who was always the same) gave his opinion about perioperative bleeding control quality, classifying it as excellent, good, regular or poor.

The following techniques were used for statistical analysis:

- Two-way analysis of variance with repetitive measures to compare mean SBP, DBP, MBP, HR, SpO_2 and P_{ETCO_2} , in both groups, recorded during the procedure as compared to baseline values;
- Student's *t* test to check homogeneity between groups in demographics, surgery duration, mean propofol infusion rate, time to open eyes under command, and time to time and space orientation;
- Chi-square test to compare physical status, perioperative bleeding, need for methoprolol/clonidine and adverse events between groups.

Significance level was 5%.

RESULTS

Groups were homogeneous in demographics, as shown in table I. Eight patients (4 in each group) were in chronic use of at least one of the following drugs: enalapril, atenolol, amiodarone, lorazepam, carbamazepine, anti-HIV cocktail.

Table I - Demographics Data

		Group C (n = 20)	Group D (n = 20)
Age (years) *	Mean \pm SD	36 \pm 15.9	41 \pm 13.3
	Amplitude	16 - 60	16 - 60
Weight (kg) *	Mean \pm SD	59.7 \pm 7.6	59.3 \pm 7.8
	Amplitude	49 - 78	49 - 78
Physical status			
ASA I		17 (85%)	17 (85%)
ASA II		3 (15%)	3 (15%)

* Values expressed in Mean \pm SD

Patients' distribution by procedures is shown in table II.

Table II - Distribution by Procedures

	Group C	Group D
Rhinoplasty	9	4
Rhytidoplasty	6	7
Rhinoplasty + rhytidoplasty	2	3
Rhinoplasty + mammoplasty	-	1
Rhinoplasty + fan ears	2	-
Rhinoplasty + mammoplasty + chin prosthesis	1	-
Breast prosthesis	-	5
Total	20	20

DEXMEDETOMIDINE/PROPOFOL ASSOCIATION FOR PLASTIC SURGERY
SEDATION DURING LOCAL ANESTHESIA

Table III shows surgery duration and mean propofol infusion rate. Groups were similar in surgery duration. Mean propofol infusion rate was significantly slower in group D with a mean of $35.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, as compared to group C, with mean of $72.6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. The evolution of propofol infusion rate is shown in figure 1. Groups were opposed in this parameter: while group D means significantly decreased as from 15 minutes, group C means significantly increased and remained like that until the end.

Table III - Procedure Duration and Mean Propofol Infusion Rate

		Group C	Group D
Procedure duration (min)	Mean \pm SD	181.4 \pm 58.8	176.5 \pm 55.5
	Amplitude	110 - 240	90 - 240
Mean propofol infusion rate ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Mean \pm SD	72.6 \pm 8.5	35.2 \pm 5.3 *
	Amplitude	51.42 - 88.57	22.50 - 42.85

* $p < 0.001$, Student's *t* test

Mean SBP, DBP and MBP values evolution is shown in figures 2, 3 and 4. There as been a significant decrease in group D as from 30 minutes as compared to baseline values for all parameters which were maintained stable until surgery completion. There has been a significant increase in group C as from 30 minutes as compared to baseline values for all parameters which have gradually decreased until surgery completion.

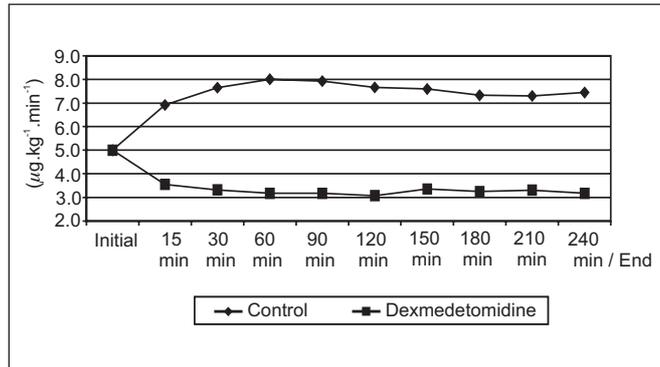


Figure 1 - Propofol Infusion Rate

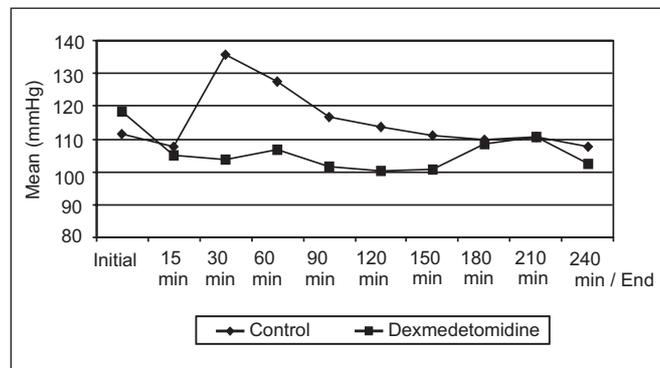


Figure 2 - SBP Evolution

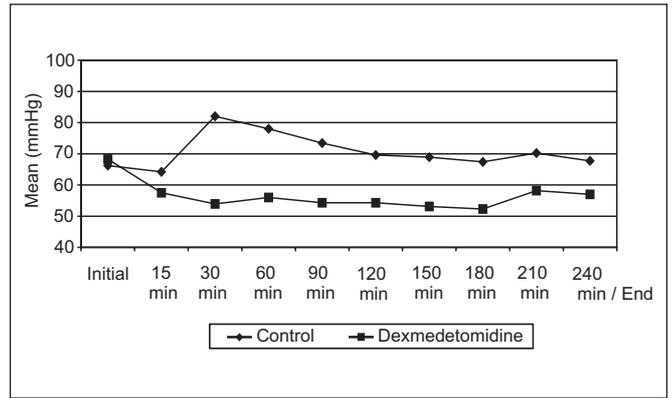


Figure 3 - Mean DBP Evolution

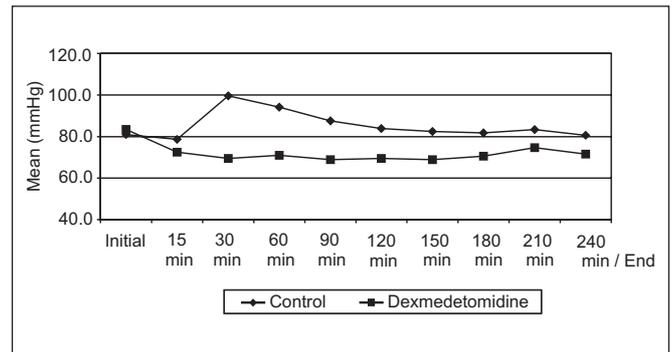


Figure 4 - Mean MBP Evolution

Figure 5 shows the evolution of mean HR values which were different for both groups. There were no significant changes in mean HR values throughout the procedure for group D, but group C showed a significant increase as from 30 minutes and then gradually decreased.

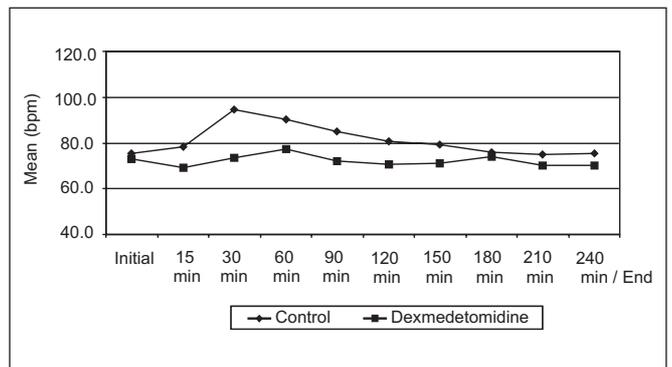


Figure 5 - Mean HR Evolution

Figure 6 shows the evolution of mean SpO₂ values; there were no significant changes in both groups. Figure 7 shows the evolution of mean P_{ET}CO₂ values which have not changed throughout the procedure in group C. In group D, means have significantly decreased at 60 and 90 minutes and gradually returned to normal from that point on.

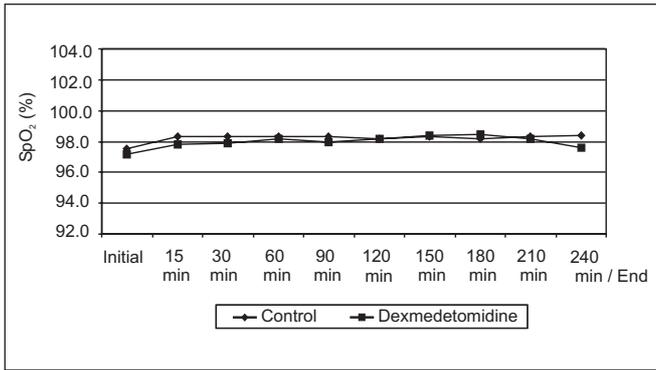


Figure 6 - Mean SpO₂ Evolution

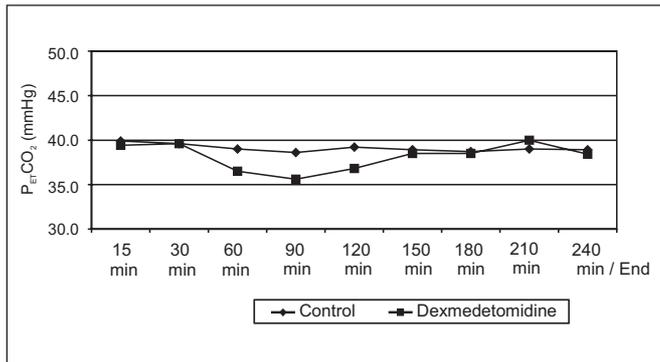


Figure 7 - Mean P_{ET}CO₂ Evolution

Methoprolol and/or clonidine were administered to 16 group C patients (80%) and no group D patient (0%).

Mean time at postanesthetic recovery to respond to the "open eyes" command was significantly shorter in group D (6.3 ± 2.5 min) as compared to group C (8.9 ± 2.7 min). Mean time for time and space orientation was statistically similar for both groups: 12.4 ± 5.2 min for group D and 14.2 ± 3.4 min for group C.

Perioperative bleeding control was considered excellent in 85% of group D patients and in only one patient (5%) in group C, with statistically significant differences between groups (Table IV).

Table IV - Perioperative Bleeding Control

Scores	Group C		Group D	
	n	%	n	%
Excellent	1	5	17	85*
Good	7	35	3	15
Regular	12	60	0	0
Poor	0	0	0	0
Total	20	100	20	100

* p < 0.001, Chi-square test

The incidence of adverse events was equivalent: two immediate postoperative agitation cases (10%) in group C and one perioperative bradycardia (5%) in group D.

DISCUSSION

Alpha-2 adrenergic receptors are present in central and peripheral nervous system and in autonomic ganglia. Pre-synaptic receptors stimulation in sympathetic terminations inhibits norepinephrine release, while central pre-synaptic receptors stimulation inhibits sympathetic activity^{4,5}. These effects decrease blood pressure and heart rate and increase sedation. On the other hand, α_2 -adrenergic receptors stimulation in spinal cord induces analgesia¹².

Initial clinical trials with dexmedetomidine, a new α_2 -adrenergic agonist, have shown that it promotes sedation in patients submitted to intensive care decreasing the need for analgesic opioids and the consumption of inhalational agents to maintain a certain level of anesthesia¹³⁻¹⁶.

Dexmedetomidine-induced sedation is a consequence of sympathetic activity decrease¹² which, in turn, tends to maintain relatively low blood pressure and heart rate levels, a desirable effect in surgeries where less bleeding is needed.

Our results have confirmed dexmedetomidine potential to be used in perioperative sedation with a significant decrease (above 50%) of propofol infusion rate needed to maintain a conscious sedation concomitant with local anesthesia. In a previous study, Dutta et al.¹⁷ have administered dexmedetomidine in continuous intravenous infusion at an adequate rate to maintain a fixed serum concentration of 0.7 ng.ml^{-1} and have observed approximately 67% decrease in propofol plasma concentration needed for loss of eyelid reflex during sedation.

In plastic surgeries, especially on the face, bleeding control is critical for surgeons' work. A routine procedure is the addition of epinephrine to local anesthetics. In addition to provide a better operating field by local vasoconstriction, it decreases local anesthetic absorption prolonging its action time and decreasing systemic toxicity. The vasoconstrictor, however, has its own potential to trigger hemodynamic reactions as result of its systemic absorption¹⁸, including tachycardia and arterial hypertension, which tend to increase bleeding. So, the use of β -adrenergic blockers such as methoprolol¹⁹ and of α_2 -adrenergic agonists such as clonidine⁴ has been preconized to control hemodynamic effects of both endogenous and exogenous catecholamines during surgery.

Hemodynamic stability was excellent in the dexmedetomidine group as compared to the control group, suggesting that the trend to higher blood pressure and heart rate, resulting from surgical stress and epinephrine systemic absorption, was counterbalanced by the trend to hypotension and bradycardia observed with that drug during anesthesia^{20,21}. In fact, the difference between groups was clear in terms of the need for fractional methoprolol/clonidine doses to control hypertension and tachycardia. On the other hand, there has been one case of bradycardia in the dexmedetomidine group, with HR at 40 bpm fifteen minutes after beginning of infusion, which required atropine for reversion. This same event was found by other authors^{14,22}, especially when relatively high bolus

doses were used. As a consequence of better group D hemodynamic stability, perioperative bleeding control evaluation by the surgeon (although subjective) was more favorable for this group.

Although a faster emergence in both groups, time to open eyes under command was relatively shorter in the dexmedetomidine group. This seems to be in line with the drug profile which allows patients to be easily awakened without irritation¹⁴, even in the presence of intravenous infusion for sedation.

There has been no respiratory depression able to induce arterial blood desaturation or abnormal $P_{ET}CO_2$ increase. In fact, there has been even a trend to $P_{ET}CO_2$ decrease in group D as compared to baseline values, which is in line with other authors findings who have not observed undesirable effects of the drug on respiratory rhythm and carbon dioxide clearance^{23,24}.

Our conclusion is that dexmedetomidine associated to propofol for sedation during local anesthesia for face and breast plastic surgeries is safe and has as benefits: significant propofol requirements decrease, cardiovascular parameters stability, adequate perioperative bleeding control, and no major effects on ventilation.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Schwarz S, Bergfeld D, Sommer B - Pharmacology, em: Henke CW, Sommer B, Sattler G - Tumescence Local Anesthesia. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2001;14-27.
- Nocite JR - Hipotensão induzida ou anestesia hipotensiva? Rev Bras Anesthesiol, 1988;38:391-392.
- Thompson GE, Miller RD, Stevens WC - Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: a study of blood loss and organ function (brain, heart, liver, and kidney). Anesthesiology, 1978;48:91-96.
- Kamibayashi T, Maze M - Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. Anesthesiology, 2000;93:1345-1349.
- Buttermann AE, Maze M - Alpha-2 adrenergic agonists in Anesthesiology. Semin Anesthesia, 1996;15:27-40.
- Hayashi Y, Maze M - Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. Br J Anaesth, 1993;71:108-118.
- Kamibayashi T, Hayashi Y, Sumikawa K et al - A role of vagus nerve in antiarrhythmic effects of doxazosin and dexmedetomidine on halothane-epinephrine arrhythmias. Anesthesiology, 1995;83:992-999.
- Hayashi Y, Sumikawa K, Maze M et al - Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central alpha-2 adrenoceptors in halothane-anesthetized dogs. Anesthesiology, 1991;75:113-117.
- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al - Sedative, amnesic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg, 2000;90:699-705.
- Epstein BS - Role of the Anesthesiologist in Analgesia-Sedation. How, When, and Where? Refresher Courses in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 1997;25:45-54.
- Jenkins MT, Giesecke AH - Balanced Salt Solutions in Clinical Anesthesia. Refresher Courses in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 1974;2:107-116.
- Shelly MP - Dexmedetomidine: a real innovation or more of the same? Br J Anaesth, 2001;87:677-678.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al - Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. Anaesthesia, 1999;54:1136-1142.
- Venn RM, Grounds RM - Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit patient and clinician perceptions. Br J Anaesth, 2001;87:684-690.
- Khan ZP, Munday IT, Jones RM et al - Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions, Br J Anaesth, 1999;83:372-380.
- Nunes RR, Cavalcante SL - Influência da dexmedetomidina na concentração expirada do sevoflurano. Avaliação pelo índice bispectral, taxa de supressão e análise espectral da potência do eletroencefalograma. Rev Bras Anesthesiol, 2002;52:133-145.
- Dutta S, Karol MD, Cohen T et al - Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. J Pharm Sci, 2001;90:172-181.
- Schwarz S, Rappich S - Toxicology, em: Henke CW, Sommer B, Sattler G - Tumescence Local Anesthesia. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2001;28-34.
- Vieira JL, Vanetti LFA - Hipotensão arterial induzida durante cirurgia: fisiologia, técnica, riscos. Rev Bras Anesthesiol, 1982;32:185-206.
- Talke P, Jain U, Leung J et al - Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. Anesthesiology, 1995;82:620-633.
- Aho M, Erkola O, Kallio A et al - Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg, 1992;75:940-946.
- Kallio A, Scheinin M, Koulu M et al - Effects of dexmedetomidine, a selective alpha-2 adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. Clin Pharmacol Ther, 1989;46:33-42.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al - The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology, 2000;93:382-394.
- Venn RM, Hell J, Grounds RM - Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care, 2000;4:302-308.

RESUMEN

Nociti JR, Serzedo PSM, Zuccolotto EB, Sebben F, Gonzales RF - Dexmedetomidina Asociada a Propofol en Sedación durante Anestesia Local para Cirugía Plástica

Justificativa y Objetivos - La dexmedetomidina es un nuevo agonista α_2 -adrenérgico con propiedades potencialmente útiles en anestesia. Este estudio comparativo tiene por finalidad observar los efectos de la dexmedetomidina sobre el consumo de propofol y la evolución de los parámetros cardiovasculares y respiratorios, cuando incluida en técnica de sedación durante anestesia local en cirugía plástica.

Método - Participaron del estudio 40 pacientes del sexo femenino con edades entre 15 y 60 años, estado físico ASA I ó II, sometidas a cirugías plásticas electivas bajo anestesia local. Fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos de veinte: C (control) y D (dexmedetomidina). En ambos, la sedación fue obtenida con propofol en la dosis en bolus inicial de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ seguida de infusión continua en velocidad ajustada para obtenerse grado de sedación consciente. En el grupo D, las pacientes recibieron infusión venosa continua de dexmedetomidina a la velocidad de $0,01 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, concomitante con la de propofol. Fueron evaluados: efecto de la dexmedetomidina sobre el consumo de propofol; variación

de los parámetros cardiovasculares (PAS, PAD, PAM, FC) y respiratorios (SpO_2 , $P_{ET}CO_2$); calidad del control del sangramiento per-operatorio y características de la recuperación pós-anestésica.

Resultados - La velocidad media de infusión de propofol fue menor en el grupo D ($35,2 \pm 5,3 \mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) de que en el grupo C ($72,6 \pm 8,5 \mu g.kg^{-1}.min^{-1}$). Los valores medios de PAS, PAD y PAM decrecieron en relación al inicial, a partir de los 30 minutos, en el grupo D, manteniéndose a seguir estables hasta el final; en el grupo C, aumentaron. La FC se mantuvo estable en el grupo D y aumentó significativamente a partir de los 30

minutos en el grupo C. El tiempo medio para obedecer al comando de "abrir los ojos" fue menor en el grupo D ($6,3 \pm 2,5 min$) en relación al C ($8,9 \pm 2,7 min$). El control del sangramiento per-operatorio fue superior en el grupo D en relación al C.

Conclusiones - El empleo de la dexmedetomidina asociada al propofol presenta las siguientes ventajas: reducción del consumo de propofol, estabilidad de los parámetros cardiovasculares, control adecuado del sangramiento per-operatorio, ausencia de efecto importante sobre la ventilación.