

Efeitos Hemodinâmicos da Combinação de Dexmedetomidina-Fentanil *versus* Midazolam-Fentanil em Crianças Submetidas à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Jyrson Guilherme Klamt, TSA¹, Walter Villela de Andrade Vicente², Luis Vicente Garcia, TSA³, César Augusto Ferreira⁴

Resumo: Klamt JG, Vicente WVA, Garcia LV, Ferreira CA – Efeitos Hemodinâmicos da Combinação de Dexmedetomidina-Fentanil *versus* Midazolam-Fentanil em Crianças Submetidas à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea.

Justificativa e objetivos: Avaliar a eficácia da infusão combinada de dexmedetomidina e fentanil na resposta hemodinâmica durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) em crianças.

Método: Trinta e duas crianças com idade entre 1 mês e 10 anos, agendadas para cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, foram distribuídas de modo aleatório em dois grupos: o Grupo MDZ recebeu midazolam 0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹, enquanto o Grupo DEX recebeu dexmedetomidina 1 µg.kg⁻¹.h⁻¹ durante uma hora e, em seguida, o ritmo de infusão foi reduzido à metade em ambos os grupos. Ambos os grupos receberam fentanil 10 µg.kg⁻¹, midazolam 0,2 mg.kg⁻¹ e vecurônio 0,2 mg.kg⁻¹ para indução da anestesia. As mesmas doses de fentanil com vecurônio da indução foram infundidas durante a primeira hora após a indução e, em seguida, reduzidas à metade. As infusões foram iniciadas imediatamente após a indução e mantidas até o final da cirurgia. O isoflurano foi administrado por curto tempo para controle da resposta hiperdinâmica à incisão e esternotomia.

Resultados: Em ambos os grupos, a pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca reduziram de modo significativo após uma hora de infusão anestésica, porém o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica e da frequência cardíaca à incisão da pele foram significativamente menores no Grupo DEX. Um número significativamente menor de pacientes demandaram suplementação com isoflurano no Grupo DEX. Após a CEC, os pacientes de ambos os grupos tiveram respostas hemodinâmicas similares.

Conclusões: A infusão sem *bolus* de dexmedetomidina parece ser um adjuvante efetivo do fentanil na promoção de sedação e controle das respostas hemodinâmicas durante cirurgia para cardiopatias congênitas em crianças.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opioides: fentanil; CIRURGIA, Cardíaca: circulação extracorpórea; DROGAS, Agonista adrenérgico: dexmedetomidina; MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA: midazolam.

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(4): 350-362] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

O midazolam (MDZ) é comumente usado em conjunto com o fentanil para cirurgias de cardiopatias congênitas com o objetivo de promover hipnose e aprofundar a anestesia. Essa combinação anestésica garante analgesia e amnésia adequada e

estabilidade hemodinâmica, mesmo em crianças com baixa reserva cardíaca^{1,2}.

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista α_2 adrenérgico altamente específico e seletivo, com rápida distribuição tecidual e meia-vida terminal curta, capaz de produzir sedação e analgesia pós-operatória controlável por infusão contínua³. Comparada com o MDZ, a DEX como adjuvante da anestesia geral exibe efeitos sedativos superiores e efeitos hemodinâmicos e respiratórios similares⁴. A DEX promove diminuição do requerimento de anestésicos gerais e opioides em vários tipos de cirurgia^{3,5} e, ao contrário do MDZ, não potencializa o efeito depressor respiratório dos opioides⁶. Adicionalmente, reduz as respostas hiperdinâmicas (aumento da pressão arterial e frequência cardíaca) mediada pelo sistema nervoso simpático⁵ e atenua as respostas cardiovasculares e neuroendócrina à cirurgia em pacientes pediátricos durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC)⁷. Entretanto, esse último achado foi observado em crianças com menos de 1 ano, com bom estado geral e portadoras de cardiopatias menos complexas.

O presente estudo, com desenho aleatorizado casualizado e aberto, foi realizado com o objetivo de se comparar a eficácia

Recebido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

1. Professor Assistente; Doutor; Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor da FMRP-USP

2. Professor Livre-docente; Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP; Chefe da Disciplina de Cirurgia Cardiorrástica da FMRP-USP

3. Professor Assistente – Doutor da FMRP-USP; Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor da FMRP-USP

4. Médico-assistente do Hospital das Clínicas; Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP

Submetido em 21 de janeiro de 2010

Aprovado para publicação em 15 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Jyrson Guilherme Klamt

Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Av. Bandeirantes, 3900

Monte Alegre

14900-800 – Ribeirão Preto, SP

E-mail: jgklamt@fmrp.usp.br

cia da DEX mais fentanil *versus* MDZ mais fentanil em infusão contínua sobre as respostas hemodinâmicas em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC. Hipotetizou-se que a DEX deve ser mais efetiva que o MDZ durante a anestesia com fentanil, com base na capacidade de a DEX potencializar a analgesia opioide e diminuir o tônus simpático reduzindo, dessa forma, as respostas hemodinâmicas ao estresse cirúrgico.

MÉTODO

Com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e obtenção do consentimento informado pelos pais, foram estudados 32 pacientes pediátricos consecutivos com idades entre 0,7 e 108 meses, portadores de cardiopatias congênitas e submetidos a procedimento cirúrgico cardíaco com CEC, em regime eletivo. Foram excluídos pacientes com cirurgia cardíaca prévia com fisiologia de ventrículo único, doenças metabólicas, renais ou hepáticas, prematuridade e impossibilidade de obtenção de acesso venoso central e arterial até 50 minutos após a indução.

Os pacientes foram alocados aleatoriamente, de acordo com uma lista gerada por computador (Excel-Microsoft) em dois grupos: Fentanil + MDZ em infusão contínua (Grupo MDZ; n = 16), ou fentanil + infusão de DEX em infusão contínua (Grupo DEX; n = 16). As equipes de cirurgia e anestesia estavam cientes dos regimes anestésicos de cada paciente. Todas as infusões de fármacos vasoativos pré-operatórias, caso estivessem em uso, eram mantidas até o começo da CEC. A anestesia foi induzida com midazolam (0,2 mg.kg⁻¹), fentanil (10 µg.kg⁻¹) e vecurônio (0,2 mg.kg⁻¹). A pressão arterial (PA) não invasiva foi medida a cada 2 minutos até a canulação de uma artéria para sua medida contínua, frequência cardíaca (FC) pelo eletrocardiograma e oximetria de pulso foram monitoradas continuamente. Os valores de base foram obtidos após a administração de midazolam (0,2 mg.kg⁻¹) na sala de operação. Todos os pacientes receberam prometazina (1 mg.kg⁻¹) e ranitidina (2 mg.kg⁻¹).

Após a intubação traqueal e a colocação dos sensores de temperatura na nasofaringe no terço inferior do esôfago e na planta do pé e registro do ECG e dos valores da PA, FC, SpO₂ e P_{ET}CO₂, a infusão da combinação anestésica foi então iniciada. O Grupo MDZ recebeu infusão de fentanil (10 µg.kg⁻¹ h⁻¹), MDZ (0,2 mg.kg⁻¹ h⁻¹) e vecurônio (0,2 mg.kg⁻¹ h⁻¹) durante 1 hora e, em seguida, essas doses foram reduzidas à metade. No Grupo DEX, a DEX substituiu o MDZ e foi utilizada na dose de 1 µg.kg⁻¹.h⁻¹ durante 1 hora, quando também foi reduzida à metade. Os fármacos anestésicos em infusão foram misturadas na mesma seringa e a infusão mantida até o final da cirurgia, antes do transporte para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Isoflurano (0,4%-1,0%) foi empregado por curto tempo para manutenção da PA e FC em valores não superiores a 20%-30% dos valores de base durante incisão de pele e esternotomia. A concentração fracional inspiratória de oxigênio (FiO₂) foi mantida entre 0,9-1,0 e a P_{ET}CO₂ entre 35-45 mmHg. Empregaram-se pressão positiva expiratória final (PEEP) de 2-5 cmH₂O e relação inspiração/

expiração (I/E) de 1/1,2-1,5. Durante a CEC, o fluxo foi de 2,5-3,0 L.min⁻¹.m⁻², o hematócrito foi mantido entre 25%-30%, o pH foi manejado pela estratégia alfa-stat, a pressão arterial média foi mantida entre 30-70 mmHg e a temperatura nasofaríngea foi reduzida para valores entre 26° a 32°C (a critério do cirurgião).

Solução de lactato de Ringer foi infundida a 10 mL.kg⁻¹ h⁻¹ e volumes (5 mL.kg⁻¹) foram infundidos rapidamente, para manter a PVC entre 6-10 mmHg. Após a CEC, albumina 5% e/ou sangue da bomba cardiopulmonar foram empregados para manter a PVC entre 12-16 mmHg. Glicose (100 mg.kg⁻¹) foi administrada em casos de hipoglicemia (≤ 70 mg.dL⁻¹). A glicemia foi medida a cada 20-30 minutos. A saturação venosa central (SvO₂) foi empregada como indicador de adequação do débito cardíaco e medida pelo menos a cada 10-20 minutos, ou quando considerado necessário e nos seguintes momentos: após o término da primeira hora de infusão das combinações anestésicas, antes de iniciar a CEC, ao final da CEC, após a administração de protamina e ao final da cirurgia. Uma vez iniciado o reaquecimento na CEC, um *bolus* de milrinona (50 µg.kg⁻¹) foi administrado seguido de infusão (0,5 µg.kg⁻¹.mm⁻¹) em associação com a adrenalina (0,02-0,2 µg.kg⁻¹.min⁻¹). Hipotensão foi tratada com efedrina (0,2 mg.kg⁻¹) ou noradrenalina (0,02 – 0,06 µg.kg⁻¹.min⁻¹). Bradicardia sem hipotensão foi tratada com atropina (30 µg.kg⁻¹). Esses fármacos vasoativos foram administradas quando PA e FC se reduziam a um valor abaixo do esperado com o normal ajustado para a idade⁸, ou reduziam 30% abaixo dos valores de base (após a administração inicial de midazolam). A fenilefrina (1-5 µg.kg⁻¹) foi injetada para o combate das crises de hipotensão e cianose em pacientes com tetralogia de Fallot. Taquicardia não associada à estimulação cirúrgica foi controlada com *bolus* de esmolol (0,5 – 1,0 mg.kg⁻¹). Nitroprussiato de sódio (NPS) (2-8 µg.kg⁻¹.min⁻¹) foi infundido para o controle da PA durante a CEC. Reduções transitórias da PA secundária à manipulação cirúrgica do coração não foram tratadas.

Cianose pré-operatória foi definida como SpO₂ ≤ 90%, cianose em repouso ou exercício (mamadas em lactantes) observadas ou documentadas pelo pediatra. Insuficiência cardíaca pré-operatória foi determinada clinicamente pelo cardiologista pediatra com base na ecografia ou no cateterismo cardíaco, ou tratamento com digital e diuréticos, sendo instituído pelo menos 1 semana antes da cirurgia. Hipertensão pulmonar (HP) foi determinada por ecografia pré-operatória ou cateterismo cardíaco. Crise de HP após a CEC foi determinada quando a relação entre pressão arterial sistólica pulmonar e pressão arterial sistólica sistêmica era superior a 0,5. A HP intra-operatória foi monitorada por um cateter na artéria pulmonar inserida pelo cirurgião por via transatrial e transtricúspide antes do término da CEC, nos pacientes com diagnóstico de HP pré-operatória.

As variáveis hemodinâmicas (PA, FC, temperatura – nasofaríngea, esofágica e plantar) foram registradas nos seguintes momentos: após a sedação com MDZ (0,2 mg.kg⁻¹) (Momento M, valores basais), 1 hora após o início da infusão da combinação de anestésico (1 H), antes da incisão da pele (AI), imediatamente após a incisão da pele e do subcutâneo (I),

após esternotomia (E), 10 minutos após a esternotomia (E10), 3 a 5 minutos após a administração da protamina (P) e no final da intervenção cirúrgica (F). A incisão da pele foi realizada após 5 minutos do final da primeira hora de infusão. A PA e a FC foram consideradas parâmetros de eficácia primárias desse estudo. Temperaturas, gasometria arterial, SvO₂ e nível de lactato foram considerados parâmetros secundários.

A estimativa do tamanho da amostra e a análise estatística foram realizadas usando o Graph Pad InStat 3.0 e Graph Pad Prism4, respectivamente (Graph Pad Software, San Diego, CA, EUA). Para estabelecer o tamanho da amostra foram levados em consideração dados de PA de estudos prévios^{1,2,7} e achados de um estudo-piloto prévio como variável clínica relevante. O cálculo de potência determinou que um tamanho de 14 em cada grupo seria suficiente para uma potência de 80% detectar uma diferença de 20% na PA sob nível de significância de 5%. Os testes de Friedman e Wilcoxon foram usados para analisar medidas repetidas das variáveis dependentes e o teste U de Mann-Whitney foi empregado para comparar variáveis independentes entre os dois grupos em cada momento de registro, enquanto os parâmetros demográficos e a ocorrência de eventos adversos foram analisados pelo teste de Fisher. A maioria dos dados é mostrada como média ± DP. O nível de significância foi ajustado para $p < 0,05$.

RESULTADOS

No total, 37 pacientes foram selecionadas para participar, cinco pais ou responsáveis declinaram da participação de seus filhos, enquanto 32 aprovaram com consentimento informado. Dois neonatos do grupo MDZ foram excluídos: um, devido ao tempo excessivo (> 50 minutos) para inserção de cateter venoso central ou arterial e outro porque a cirurgia planejada com CEC foi mudada para uma derivação sistêmico-pulmonar sem CEC. Dois neonatos do Grupo DEX também foram excluídos da análise:

um de 3 dias com interrupção do arco aórtico recebendo PGE₂, dopamina e milrinona requereu infusão de noradrenalina para manter PA e FC, e outro com 18 dias, recebendo PGE₂, milrinona e furosemida requereu também noradrenalina para manter a PA antes do início da manipulação cirúrgica. A infusão de DEX foi continuada até o final da cirurgia nesses dois neonatos. As características dos pacientes, diagnósticos cardíacos e duração da CEC e clampeamento da aorta estão exibidos na Tabela I. Houve tendência para menores peso e idade no Grupo DEX em comparação ao Grupo MDZ, porém a diferença não atingiu diferença estatística significativa. Cianose pré-operatória foi significativamente mais frequente no Grupo DEX e mais de 50% dos pacientes de ambos os grupos tinham diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva. HP pré-operatória estava presente em cerca de 40% dos pacientes de ambos os grupos.

Os valores da PA sistólica foram menores, porém não significantes, no Grupo DEX no momento M (valor basal). FC e PA sistólica reduziram significativamente após 1 hora de infusão, em ambos os grupos. No Grupo MDZ, todas as variáveis hemodinâmicas aumentaram significativamente após a incisão cirúrgica da pele (Momento I) em relação ao momento anterior à incisão da pele (Momento A1) (Figuras 1, 2 e 3). Embora houvesse tendência semelhante no Grupo DEX esta não atingiu significância estatística. Mais pacientes requereram suplementação com isoflurano no Grupo MDZ que no Grupo DEX (85,7% *versus* 31,2%, $p = 0,027$). A CEC foi acompanhada por variações hemodinâmicas similares em ambos os grupos. O mesmo ocorreu após a administração de protamina (Momento P), fim da cirurgia (Momento F) e ao chegar na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. PA, FC, SvO₂ e variáveis respiratórias consideradas adequadas estavam presentes em todos os pacientes de ambos os grupos na chegada à UTIP.

No Grupo DEX, um paciente chegou à sala de cirurgia recebendo infusão de PGE₂ e milrinona, enquanto outro estava recebendo dopamina. No Grupo MDZ, um paciente estava com PGE₂ e milrinona, enquanto outro estava com dobutamina. Fe-

Tabela I – Dados Demográficos, Diagnóstico de Cardiopatias Congênitas, Tempos de CEC e de Pinçamento da Aorta, e Incidência Pré-operatória de Cianose, Insuficiência Cardíaca e Hipertensão Pulmonar

| | Grupos | |
|-----------------------------|---|--|
| | MDZ (n = 14) | DEX (n = 14) |
| Idade (meses) – (variação) | 24,4 ± 31,6 (0,7-108) | 10,8 ± 21,6 (0,8– 84) |
| Peso (kg) | 10,2 ± 16,1 | 6,7 ± 7,5 |
| Sexo (M / F) | 6 / 8 | 8 / 6 |
| CEC (min) | 101,9 ± 41,5 | 117,6 ± 44,2 |
| Pinçamento da aorta (min) | 71,5 ± 39,7 | 76,1 ± 26,7 |
| Pré-operatório (%) | | |
| Cianose | 28,6 | 56,3 * |
| Insuficiência cardíaca | 57,1 | 56,3 |
| Hipertensão pulmonar | 42,8 | 37,5 |
| Cardiopatias congênitas (n) | CIA (1); CIA+PCA (1); DSAVT+CIA (1); CIA+CIV (1); DSAVT (1); DVSVD+CIA (2); CIV (2); EVP (1); EsubAo (1); TGA + CIV (1); TF (2) | CIA (2); CIA+CIV (1); DSAVT (2); DSAVT+PCA (1); DVSVD (1); DVSVD+TGA (1); EVP (1); TA+CIA (1); TA (1), TGA + PCA (1); TF (2) |

Valores expressos em Médias ± DP, variação das idades, %, ou número de pacientes

* Estatisticamente significante, $p < 0,05$

CIA = comunicação interatrial; DSAVT = defeito do septo atrioventricular forma total; DVSVD = dupla via da saída do ventrículo direito; IAAO = interrupção do arco aórtico; PCA = persistência do canal arterial; EPV = estenose pulmonar valvar; EsubAo = estenose aórtica subvalvar; TA = *truncus arteriosus*; TGA = transposição das grandes artérias; TF = Tetralogia de Fallot; CIV = comunicação interventricular.

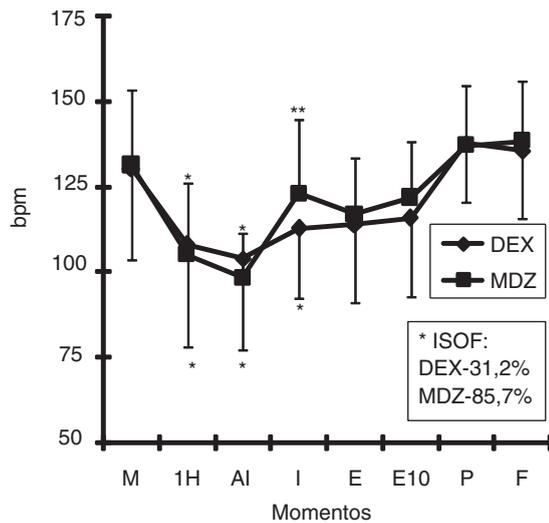


Figura 1. Efeitos da Dexmedetomidina (DEX) sobre Frequência Cardíaca (FC) durante Cirurgias Cardíacas com CEC em Crianças.

M – após midazolam (MDZ) (0,2 mg.kg⁻¹); 1H = após 1 hora de infusão da DEX (1 µg.kg⁻¹) ou MDZ (0,2 mg.kg⁻¹) associado ao fentanil (10 µg.kg⁻¹); AI = antes da incisão da pele; I = após a incisão da pele; E = após a esternotomia; E10 = após 10 minutos da esternotomia; P = após a administração da protamina; F = ao final da cirurgia. A caixa representa a percentagem dos pacientes que requereram isoflurano após a incisão da pele. Dados representam a Média ± DP.

* Diferença significativa em relação a M, ** em relação a AI e *** entre os grupos.

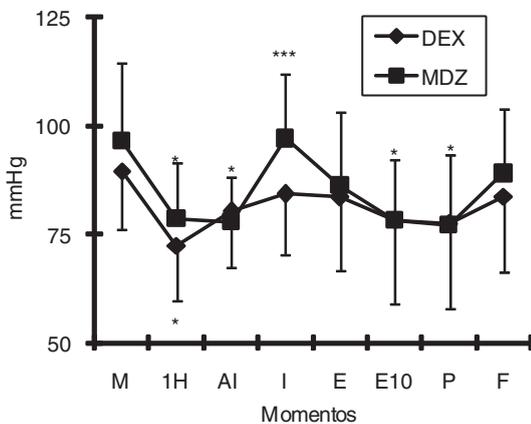


Figura 2. Efeitos da Dexmedetomidina (DEX) sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) durante Cirurgias Cardíacas com CEC em Crianças.

M = após midazolam (MDZ) (0,2 mg.kg⁻¹); 1H = após 1 hora de infusão da DEX (1 µg.kg⁻¹) ou MDZ (0,2 mg.kg⁻¹) associado ao fentanil (10 µg.kg⁻¹); AI = antes da incisão da pele; I = após a incisão da pele; E = após a esternotomia; E10 = após 10 minutos da esternotomia; P = após a administração da protamina; F = ao final da cirurgia. Dados representam a Média ± DP.

* Diferença significativa em relação a M, ** em relação a AI e *** entre os grupos.

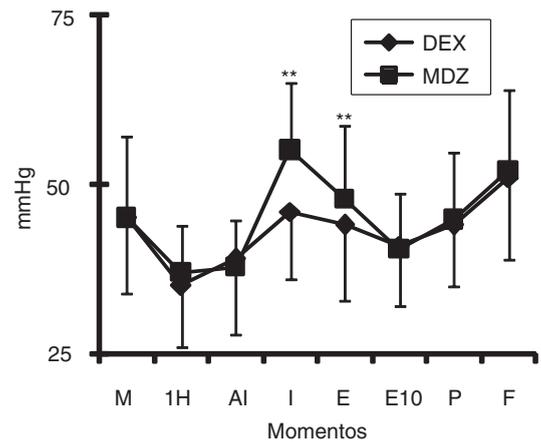


Figura 3. Efeitos da Dexmedetomidina (DEX) sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) Cardíaca durante Cirurgias Cardíacas com CEC em crianças.

M = após midazolam (MDZ) (0,2 mg.kg⁻¹); 1H = após 1 hora de infusão da DEX (1 µg.kg⁻¹) ou MDZ (0,2 mg.kg⁻¹) associado ao fentanil (10 µg.kg⁻¹); AI = antes da incisão da pele; I = após a incisão da pele; E = após a esternotomia; E10 = após 10 minutos da esternotomia; P = após a administração da protamina; F = ao final da cirurgia. Dados representam a Média ± DP.

* Diferença significativa em relação a M, ** em relação a AI e *** entre os grupos.

nilefrina foi usada em um paciente do Grupo MDZ e em dois pacientes do Grupo DEX. No Grupo Dex, um paciente recebeu atropina antes do início da CEC, enquanto outro requereu esmolol no final da cirurgia. O suporte vasoativo pós-CEC (infusão de adrenalina e noradrenalina) foi requerido de modo similar pelos pacientes de ambos os grupos (Tabela II).

Gasometrias arterial e venosa e valores de glicose, lactato, hemoglobina e plaquetas 1 hora após infusão da solução anestésica (Momento 1H) e após administração de protamina (Momento P) estão apresentados na Tabela III. A PaO₂ aumentou após a CEC, porém somente atingiu significância estatística no Grupo DEX. A glicemia e a SvO₂ foram similares em ambos os grupos (Tabela III).

As temperaturas nasofaríngea, esofágica e plantar foram similares em todos os momentos, em ambos os grupos. Um paciente de 2 anos do Grupo DEX, com temperatura nasofaríngea de 33°C e temperatura esofágica de 36,5°C após a CEC, teve sedação prolongada (ausência de reação ao tubo e respiração espontânea) durante 8 horas no UTIP, sem receber infusão de fármacos sedativo-analgésicos nesse período. Sua recuperação neurológica foi considerada normal após esse período. Os pacientes que não foram mantidos com infusão de fentanil mais midazolam puderam ser extubados entre 3 a 6 horas na UTIP. Um paciente do Grupo MDZ teve hipertermia (39,5°C) e depressão do segmento S-T ao final da cirurgia e respondeu adequadamente com dipirona (20 mg.kg⁻¹) e resfriamento de superfície.

Tabela II – Proporção de Pacientes e Ritmo de Infusão ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (mediana e variação) de Fármacos Vasoativos no Momento do Transporte ao UTIP (adrenalina e noradrenalina) e durante a CEC (nitroprussiato de sódio – NPS).

| | Grupos | | * |
|---------------|------------------------------|------------------------------|---|
| | DEX | MDZ | |
| Milrinona | 14 / 14 (0,8) | 14 / 14 (0,8) | – |
| Adrenalina | 4 / 14 (0,03) 0,03 – 0,05 | 5 / 14 (0,03) 0,03 – 0,05 | – |
| Noradrenalina | 5 / 14 (0,03) 0,03 – 0,05 | 6 / 14 (0,03) 0,03 – 0,05 | – |
| NPS | 14 / 14 (2) 1-3 | 14 / 14 (2) 1-3 | – |

Todos os pacientes receberam NPS ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e milrinona ($50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) durante a fase de reaquecimento na CEC

* Estatisticamente diferente.

Tabela III – Gasometrias, Hemoglobina e Concentração de Plaquetas no final da Primeira Hora de Infusão (1H) de midazolam (MDZ) (0.2 mg.kg^{-1}) ou Dexmedetomidina (DEX) ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}$) antes da Circulação Extracorpórea e 5 minutos após a administração da protamina

| | 1ª hora de infusão | | Protamina | |
|---|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| | MDZ | DEX | MDZ | DEX |
| pH | 7,37 ± 0,07 | 7,38 ± 0,1 | 7,33 ± 0,05 | 7,36 ± 0,09 |
| PaO ₂ (mmHg) | 188,1 ± 133,2 | 121,3 ± 85,9 | 247,5 ± 157,2 | 298,3 ± 150 * |
| PaCO ₂ (mmHg) | 35,2 ± 4,0 | 41,3 ± 12,2 | 41,9 ± 7,6 | 37,7 ± 9,5 |
| HCO ₃ ⁻ (mmol.L ⁻¹) | 23,1 ± 3,9 | 24,1 ± 5,6 | 21,9 ± 2,5 | 20,9 ± 2,8 |
| BE | 0,6 ± 4,4 | -0,9 ± 5,9 | -3,6 ± 2,3 | -3,6 ± 3,5 |
| SpO ₂ (%) | 96,4 ± 5,1 | 93,1 ± 8,3 | 91,7 ± 2,0 | 95,8 ± 9,8 |
| SvO ₂ (%) (central) | 73,2 ± 11,1 | 71,8 ± 10,3 | 76,9 ± 13,6 | 71,1 ± 6,9 |
| Glicose (mg.100 mL ⁻¹) | 81,9 ± 16,8 | 113,2 ± 66,1 | 193,3 ± 49,7 | 180,1 ± 43,9 |
| Lactato (mmol.L ⁻¹) | 1,1 ± 0,4 | 1,5 ± 0,5 | 2,9 ± 0,7 | 3,8 ± 1,9 |
| Na ⁺ (mmEq.L ⁻¹) | 134,2 ± 4,4 | 132 ± 3,1 | 139,7 ± 4,6 | 140,4 ± 3,9 |
| K ⁺ (mmEq.L ⁻¹) | 4,1 ± 0,4 | 4,1 ± 0,6 | 3,6 ± 0,3 | 3,7 ± 0,4 |
| Ca ⁺⁺ (mmEq.L ⁻¹) | 1,2 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1 | 1,3 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1 |
| Cl ⁻ (mmEq.L ⁻¹) | 104,5 ± 4,5 | 106,5 ± 6,3 | 113,4 ± 4,8 | 114,6 ± 3,6 |
| Hemoglobina (g.100 mL ⁻¹) | 10,3 ± 2,6 | 10,7 ± 1,8 | 9,8 ± 3,1 | 10,9 ± 1,7 |
| Plaquetas (10 ³ /mm ³) | 250,6 ± 62,2 | 278,3 ± 104,5 | 103,1 ± 41 | 86,7 ± 34,1 |

Dados representam a Média ± DP

* FiO₂ = 1.0; * Diferença significante em relação a 1H.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado para avaliar a efetividade e a segurança anestésica da combinação de fentanil e DEX em comparação com a técnica de rotina para crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC, a qual se baseia na infusão de fentanil e MDZ suplementada com isoflurano. Ambos os regimes anestésicos promoveram anestesia efetiva e puderam ser facilmente complementados com isoflurano para controle das respostas hiperdinâmicas. O aumento de PA e FC à incisão cutânea foi mais facilmente controlado no Grupo DEX e menos pacientes requereram isoflurano nesse grupo. O desenho aberto do estudo foi recomendado porque os dois fármacos (DEX e MDZ) têm perfis farmacológicos distintos e seus respectivos efeitos adversos requerem estratégias de manuseio diferentes. Os dois grupos demonstraram características demográficas similares, exceto pela tendência a menores peso e idade e maior incidência de cardiopatia cianótica no Grupo DEX. A pressão arterial sistólica também tendeu a ser menor no Grupo DEX. Os pacientes de ambos os grupos apresentaram hemodinâmica, gasometria arterial SvO₂ e nível de lactato comparáveis ao final da cirurgia.

O protocolo baseado em fentanil e midazolam com adição de isoflurano foi adaptado para nossa população de pacientes pediátricos, incluindo neonatos, em especial aqueles com baixa reserva cardíaca, com base na demonstração de sua efetividade e segurança em prover analgesia e hipnose com preservação da estabilidade hemodinâmica em crianças submetidas à cirurgia cardíaca^{2,9,10}. A dosagem da DEX tem sido mais investigada para procedimentos não dolorosos como ressonância magnética^{4,11,12}, cateterismo cardíaco^{13,14} ou broncoscopia¹⁵. Poucos estudos têm abordado regimes de doses para crianças com cardiopatia congênita. O estudo de Mukhtar e col.⁷ utilizou, em crianças maiores de 1 ano e com cardiopatias menos complexas, dose similar à recomendada para pacientes adultos normais (*bolus* de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$, seguido de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), a qual se mostrou efetiva em atenuar a resposta hemodinâmica e a resposta neuroendócrina à cirurgia, sem qualquer efeito hemodinâmico deletério. Por outro lado, Hammer e col.¹⁶ mostraram que essa dosagem deprime o ritmo do nodo sinusal e a função do nodo atrioventricular em crianças sob estudo eletrofisiológico. Comumente, a DEX é administrada em *bolus* ($0,5-1,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$), seguida de infusão em um ritmo de $0,2$ a $2,0 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. A dose de ataque

pode provocar, quando injetada rapidamente, hipotensão grave, bradicardia ou mesmo parada sinusal, especialmente em crianças pequenas com doenças cardíacas, em uso de medicação capaz de produzir efeitos cromotrópicos negativos (antagonistas beta-adrenérgicos e digoxina) ou volemia reduzida^{17,18}. Uma vez que a maioria dos pacientes deste estudo apresentavam essas características, a dose de ataque foi omitida para evitar mudanças hemodinâmicas rápidas. A infusão de DEX $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, que foi iniciada logo após a indução anestésica, não deve ter comprometido a sedação, já que possivelmente substituiu o efeito sedativo hipnótico do midazolam ($0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Essa substituição gradual do MDZ por DEX é, com frequência, empregada em unidades de terapia intensiva. Demonstrou-se que o ritmo de infusão de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ é altamente efetivo em prover sedação e analgesia para ventilação mecânica, mesmo sem qualquer *bolus* prévio²¹.

Os parâmetros de eficácia do presente estudo foram os efeitos hemodinâmicos (PA e FC) e o controle das respostas hemodinâmicas do estresse cirúrgico da infusão da combinação de fentanil e DEX, comparando-se com nossa técnica de rotina (fentanil e MDZ). Em ambos os grupos experimentais, FC e PA sistólica reduziram significativamente durante o período de 1 hora antes do início da estimulação cirúrgica. No entanto, resposta hiperdinâmica à incisão da pele foi significativa apenas no grupo MDZ, cujos pacientes também demandaram maior suplementação de isoflurano. A potenciação de analgesia opioide observada está de acordo com o bem conhecido efeito poupador de opioide da DEX³. Após a CEC, o perfil hemodinâmico e o suporte vasoativo foram semelhantes nos dois regimes anestésicos. No entanto, dois pacientes do Grupo DEX, que chegaram à sala de operação recebendo PGE_2 e milrinona, apresentaram hipotensão e bradicardia em valores abaixo do aceitável e foram tratados com noradrenalina. Continuaram recebendo DEX, porém foram descartados da análise estatística. Os resultados apresentados neste trabalho também são consistentes com os estudos que mostraram que a DEX promove sedação e analgesia efetiva com estabilidade hemodinâmica e inibe as respostas mediada pelo sistema simpático durante momentos críticos da cirurgia, como, por exemplo, incisão de pele e esternotomia, porém pode produzir hipotensão e bradicardia fatais e requerer suporte vasoativo imediato^{3,7,22}.

O fentanil tem rápido início de ação e causa mínimas alterações hemodinâmicas, mesmo quando doses altas são administradas a pacientes pediátricos com reserva cardíaca muito baixa. No entanto, quando em combinação com benzodiazepínicos, pode provocar depressão circulatória e requerer expansão volêmica e, em alguns casos, suporte inotrópico^{1,2,9,19}. Revines e col.¹ demonstraram que a combinação de fentanil e midazolam deprime FC, PA e índice cardíaco, não obstante a contratilidade cardíaca manter-se inalterada. Não foi possível averiguar neste estudo se a combinação de fentanil e DEX comprometeu o débito cardíaco na mesma intensidade que a combinação fentanil e midazolam, a despeito de SvO_2 similares estarem presentes nos momentos de registro. É sabido, no entanto, que a DEX em ritmo de infusão maior que $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pode reduzir o débito cardíaco²³. No entanto, a DEX tem sido empregada como anes-

tesia venosa total em dose tão alta quanto $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, sem induzir hipotensão ou bradicardia grave^{15,24}. Recentemente, Mason e col.¹² relataram que doses elevadas de DEX ($2-3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) em 10 minutos e infusão de $1,5-3,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ em crianças submetidas à ressonância magnética produzem bradicardia em cerca de 16% desses pacientes, mas a pressão arterial média e a saturação arterial de oxigênio permanecem na faixa de normalidade. Não observaram sequela e nenhum tratamento específico foi necessário, mas crianças com cardiopatias não foram incluídas no estudo e nenhum opioide foi administrado. Até o momento, este estudo é o primeiro a relatar o emprego combinado de doses anestésicas de fentanil com doses sedativas efetivas de DEX em crianças, incluindo neonatos, durante cirurgia cardíaca com CEC. O estudo de Mukhtar e col.⁷ envolve crianças maiores de 1 ano, com cardiopatias menos complexas (possivelmente, com reserva cardíaca pouco comprometida) e emprega doses baixas de fentanil. Os dois regimes anestésicos aqui comparados revelaram eficácia hemodinâmica similar após a CEC. De fato, todas as crianças chegaram à UTIP com hemodinâmica, função respiratória, SvO_2 e valores de lactato qualificados como adequados ou esperados. Atualmente, como recomendado por Easley e Tobias²², em crianças maiores de 1 ano e não recebendo suporte vasoativo, iniciamos a DEX logo após a indução anestésica e, em crianças menores, apenas após a obtenção de linhas venosa central e arterial.

O potencial para hipotensão arterial e vasodilatação sistêmica, devido à ação simpatolítica da DEX, deve ser seriamente considerado em crianças com cardiopatia cianótica, uma vez que pode aumentar o “shunt” direita-esquerda e piorar a hipoxemia. Apesar de ter mais pacientes com cardiopatia cianótica no Grupo DEX, não se observaram diferenças na oximetria de pulso em relação ao Grupo MDZ, possivelmente porque a alta FiO_2 e o fentanil se contrapuseram a esse efeito prejudicial. Por outro lado, a maior proporção de cardiopatia cianótica pode explicar o aumento significativo da PaO_2 após a CEC nesse grupo. Devese tomar cuidado maior em pacientes com débito cardíaco fixo, tal como a estenose aórtica grave, uma vez que a vasodilatação pode reduzir a perfusão cerebral e coronariana²⁵. Esperava-se que os pacientes do Grupo DEX necessitassem menos de nitroprussiato de sódio e apresentassem temperatura cutânea maior após o reaquecimento devido à ação vasodilatadora da DEX, porém esse efeito não foi observado neste estudo. Devido à pouca experiência com DEX em pacientes pediátricos críticos ou pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca, não há publicações até o presente a respeito dos efeitos da DEX no balanço entre as resistências vascular pulmonar e sistêmica na fisiologia do ventrículo único. Como corolário, excluímos do estudo crianças submetidas às cirurgias de Norwood, Glenn e Fontan.

Em voluntários sadios, a DEX gera aumento dose-dependente na resistência vascular pulmonar (RVP) e na pressão arterial pulmonar (PAP) e, em modelos animais, a rápida administração de doses elevadas de DEX aumentam transitoriamente a RVP e PAP^{3,22}. Esses efeitos não são relatados em adultos ou crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC e em cateterismo cardíaco diagnóstico e os poucos episódios de HP após CEC vistos tanto no grupo DEX como no grupo MDZ foram facilmente controlados. O episódio de baixa temperatura nasofaríngea após a

CEC vista em um paciente do grupo DEX poderia resultar da vasoconstricção cerebral relacionada com a administração da DEX. A DEX reduz o fluxo sanguíneo cerebral secundário à redução da pressão de perfusão cerebral, porém sem efeitos deletérios sobre a oxigenação cerebral, mesmo na vigência de hiperventilação, e pode mesmo ter efeito neuroprotetor em situações em que há risco de isquemia e hipóxia seguida de lesão neuronal, comum em cirurgia cardíaca^{3,22,26}.

Em conclusão, a associação da DEX em infusão contínua sem *bolus* ao fentanil promove anestesia efetiva em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC quando comparado com o grupo que recebeu anestesia clássica de rotina com fentanil e MDZ. Adicionalmente, as respostas hiperdinâmicas ao estímulo cirúrgico tiveram melhor controle com o uso da DEX. Cumpre advertir que pode ocorrer resposta hipotensiva preocupante que demande tratamento imediato, sendo obrigatória a disponibilidade de agentes vasoativos prontos para uso. Dessa forma, a seleção da dose de DEX deve ser cuidadosa ou até evitada em pacientes hemodinamicamente comprometidos.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA et al. – Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001;94:223-229.
- Gruber EM, Laussen PC, Costa A et al. – Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg*, 2001;92:882-890.
- Gerlach AT, Dasta JF – Dexmedetomidine: an update review. *Ann Pharmacother*, 2007;41:245-252.
- Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H et al. – Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth*, 2005;94:821-824.
- McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA et al. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2006;102:668-675.
- Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD et al. – The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153-158.
- Mukhtar AM, Obayah EM, Hassona AM – The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2006;103:52-56.
- Lerman J, Sikich N, Kleinman S et al. – The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology*, 1994;80:814-824.
- Pirat A, Akpek E, Arslan G – Intrathecal versus IV fentanyl in pediatric cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 2002;95:1207-1214.
- Laird TH, Stayer SA, Rivenes SM et al. – Pulmonary-to-systemic blood flow ratio effects of sevoflurane, isoflurane, halothane and fentanyl/midazolam with 100% oxygen in children with congenital heart disease. *Anesth Analg*, 2002;95:1200-1206.
- Koroglu A, Teksan H, Sagir O et al. – A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg*, 2006;103:63-67.
- Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE et al. – High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Pediatr Anesth* 2008;18:403-11.
- Tosun Z, Akin A, Guler G et al. – Dexmedetomidine-ketamine and propofol-ketamine combinations for anesthesia in spontaneously breathing pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006;20:515-519.
- Munro HM, Tirota CF, Felix DE et al. – Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Pediatr Anesth*, 2007;17:109-112.
- Shukry M, Kennedy K – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Pediatr Anesth* 2007;17:581-583.
- Hammer GB, Drover DR, Cao H et al. – The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg*, 2008;106:79-83.
- Deutsch E, Tobias JD – Hemodynamic and respiratory changes following dexmedetomidine administration during general anesthesia: sevoflurane vs. desflurane. *Pediatr Anesth* 2007;17:438-444.
- Berkenbosh JW, Tobias JD – Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. *Pediatr Crit Care Med*, 2003;4:203-205.
- Ickeringill M Shehabi Y, Adamson H et al. – Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:741-745.
- Hammer GB, Philip BM, Schroeder AR et al. – Prolonged infusion of dexmedetomidine for sedation following tracheal resection. *Pediatr Anesth* 2005;15:616-620.
- Tobias JD, Berkenbosh JW – Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004;97:451-465.
- Easley RB, Tobias JD – Pro: dexmedetomidine should be used for infants and children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008;22:147-151.
- Ozkose Z, Dermir FS, Pambal K et al. – Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine an alpha 2-agonist, for surgery in prone position. *Tahoku J Exp Med*, 2006;210:153-160.
- Ramsay MA, Luteran DC – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;101:787-790.
- Rosen DA, Rosen KR – Anomalies of the Aortic Arch and Valve, em: Lake CL, Brooker PD – *Pediatric Cardiac Anesthesia*. 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005;381-424.
- Janke EL, Samra S – Dexmedetomidine and neuroprotection. *Semin Anesth Perioper Med Pain*, 2006;25:71-76.

Resumen: Klamt JG, Vicente WVA, Garcia LV, Ferreira CA – Efectos Hemodinámicos de la Combinación de Dexmedetomidina-Fentanil *versus* Midazolam-Fentanil en Niños Sometidos a la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea.

Justificativa y objetivos: Evaluar la eficacia de la infusión combinada de dexmedetomidina y fentanil en la respuesta hemodinámica durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) en niños.

Método: Treinta y dos niños, con edad entre 1 mes y 10 años, citados para cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: el Grupo MDZ recibió midazolam 0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹, mientras que el Grupo DEX recibió dexmedetomidina 1 µg.kg⁻¹.h⁻¹ durante una hora y enseguida el ritmo de infusión se redujo a la mitad en los dos grupos. Los dos grupos recibieron fentanil 10 µg.kg⁻¹, midazolam 0,2 mg.h⁻¹ y vecuronio 0,2 mg.kg⁻¹ para la inducción de la anestesia. Las mismas dosis de fentanil con vecuronio de la inducción fueron infundidas durante la primera hora después de la inducción y enseguida reducidas a la mitad. Las infusiones fueron iniciadas inmediatamente después de la inducción y mantenidas hasta el final de la cirugía. El isoflurano se administró por un corto tiempo para el control de la respuesta hiperdinámica a la incisión y esternotomía.

Resultados: En los dos grupos, la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca se redujeron ostensiblemente después de una hora de infusión anestésica, pero el aumento de la presión arterial sistólica y diastólica y el de la frecuencia cardíaca al momento de la incisión de la piel, fueron significativamente menores en el Grupo DEX. Un número significativamente menor de pacientes exigió un suplemento con isoflurano en el Grupo DEX. Después de la CEC, los pacientes de los dos grupos tuvieron respuestas hemodinámicas similares.

Conclusiones: La infusión sin bolo de dexmedetomidina parece ser un adyuvante efectivo del fentanil en la promoción de la sedación y el control de las respuestas hemodinámicas durante la cirugía para las cardiopatías congénitas en niños.