

# Relação entre a Infusão Contínua de Dexmedetomidina e a Fração Expirada de Sevoflurano Monitorizada pelo Índice Bispectral \*

## Relationship between Dexmedetomidine Continuous Infusion and End-Tidal Sevoflurane Concentration, Monitored by Bispectral Analysis

Edno Magalhães, TSA<sup>1</sup>; Cátia Sousa Govêia, TSA<sup>2</sup>; Luís Cláudio de Araújo Ladeira<sup>2</sup>; Beatriz Vieira Espíndola<sup>3</sup>

### RESUMO

Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, Espíndola BV - Relação entre a Infusão Contínua de Dexmedetomidina e a Fração Expirada de Sevoflurano Monitorizada pelo Índice Bispectral

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A associação de agentes venosos à anestesia geral inalatória proporciona melhor qualidade de analgesia e hipnose. A dexmedetomidina é um agonista específico  $\alpha_2$ -adrenérgico com estas características e reconhecida por proporcionar estabilidade hemodinâmica. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da infusão contínua de dexmedetomidina na fração expirada de sevoflurano ( $FE_{sevo}$ ) em anestesia geral, monitorizada pela análise bispectral do EEG (BIS).

**MÉTODO:** Estudou-se, de modo prospectivo, 24 pacientes adultos, de ambos os sexos, estado físico ASA I e II, submetidos à cirurgias eletivas sob anestesia geral, monitorizados com ECG, PANI,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$ ,  $FE_{sevo}$  e BIS. Procedeu-se a indução venosa com alfentanil ( $30 \mu g.kg^{-1}$ ), tiopental ( $5 mg.kg^{-1}$ ) e vecurônio ( $0,1 mg.kg^{-1}$ ) e intubação traqueal. Iniciaram-se a administração de sevoflurano (manutenção do BIS entre 40 e 60), a ventilação controlada com volume corrente de  $10 ml.kg^{-1}$  e a manutenção da  $P_{ET}CO_2$  entre 35 e 45 mmHg. Na fase de manutenção da anestesia, após 60 minutos da indução anestésica ( $M_{60}$ ), foi iniciada a infusão contínua de dexmedetomidina em 2 fases: infusão inicial ( $1 \mu g.kg^{-1}$ ) em 20 minutos; e, infusão de manutenção ( $0,5 \mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ ). A concentração de sevoflurano foi ajustada para manter o valor de BIS entre 40 e 60. As variáveis de PA, FC,  $FE_{sevo}$ ,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$  e BIS foram avaliadas nos momentos pré-indução ( $M_{-15}$ ),  $M_{15}$ ,  $M_{45}$ ,  $M_{75}$ ,  $M_{105}$  e  $M_{120}$ .

**RESULTADOS:** A associação da dexmedetomidina à anestesia geral com sevoflurano proporcionou redução significativa ( $p < 0,05$ ) da  $FE_{sevo}$  de  $M_{45}$  ( $1,604 \pm 0,485$ ) a  $M_{105}$  ( $1,073 \pm 0,457$ ) e de  $M_{45}$  ( $1,604 \pm 0,485$ ) a  $M_{120}$  ( $1,159 \pm 0,475$ ). As variáveis hemodinâmicas analisadas apresentaram

diferenças estatisticamente significantes com  $p < 0,05$ , mas sem repercussões clínicas.

**CONCLUSÕES:** A associação de dexmedetomidina em infusão contínua ( $0,5 \mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ ) à anestesia geral inalatória com sevoflurano, proporcionou redução da fração expiratória de sevoflurano, com estabilidade hemodinâmica.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS: dexmedetomidina; ANESTÉSICOS, Volátil: sevoflurano

### SUMMARY

Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, Espíndola BV - Relationship between Dexmedetomidine Continuous Infusion and End-Tidal Sevoflurane Concentration, Monitored by Bispectral Analysis

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** General inhalational anesthesia associated with intravenous agents provides analgesia and hypnosis of better quality. Dexmedetomidine is a specific  $\alpha_2$ -adrenergic agonist with these characteristics and is known by providing hemodynamic stability. This study aimed at evaluating the effects of dexmedetomidine continuous infusion on end-tidal sevoflurane concentration ( $ET_{sevo}$ ) in general anesthesia, monitored by EEG spectral index (BIS).

**METHODS:** Participated in this prospective study 24 adult patients of both genders, physical status ASA I and II submitted to elective surgery under general anesthesia and monitored by ECG, BP,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$ ,  $ET_{sevo}$  and BIS. Intravenous anesthesia was induced with alfentanil ( $30 \mu g.kg^{-1}$ ), thiopental ( $5 mg.kg^{-1}$ ) and vecuronium ( $0.1 mg.kg^{-1}$ ), followed by tracheal intubation. Then, sevoflurane (to maintain BIS between 40 and 60), controlled ventilation with tidal volume of  $10 mL.kg^{-1}$  and  $P_{ET}CO_2$  between 35 and 45 mmHg were started. During maintenance, 60 minutes after anesthetic induction ( $T_{60}$ ), continuous dexmedetomidine infusion was started in 2 phases: initial infusion ( $1 \mu g.kg^{-1}$ ) in 20 minutes; and maintenance infusion ( $0.5 \mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ ). Sevoflurane concentration was adjusted to maintain BIS between 40 and 60. BP, HR,  $ET_{sevo}$ ,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$  and BIS were evaluated in the following moments before anesthetic induction ( $M_{-15}$ ),  $M_{15}$ ,  $M_{45}$ ,  $M_{75}$ ,  $M_{105}$  and  $M_{120}$ .

**RESULTS:** The association of dexmedetomidine to general anesthesia with sevoflurane provided statistically significant  $ET_{sevo}$  decrease ( $p < 0.05$ ) from  $M_{45}$  ( $1.604 \pm 0.485$ ) to  $M_{105}$  ( $1.073 \pm 0.457$ ), and from  $M_{45}$  ( $1.604 \pm 0.485$ ) to  $M_{120}$  ( $1.159 \pm 0.475$ ). Hemodynamic parameters have shown statistically significant differences ( $p < 0.05$ ), however without clinical repercussions.

**CONCLUSIONS:** The association of dexmedetomidine continuous infusion ( $0,5 \mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ ) to inhalational anesthesia with sevoflurane provided end-tidal sevoflurane concentration decrease while maintaining hemodynamic stability.

**Key Words:** ANALGESICS: dexmedetomidine; ANESTHETICS, Volatile: sevoflurane

\* Recebido do (Received from) Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília (UnB), DF

1. Professor Doutor da Área de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Responsável pelo CET da Clínica de Anestesiologia da Universidade de Brasília
2. Médica(o) Assistente da Clínica de Anestesiologia do Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília
3. ME<sub>2</sub> do CET da Clínica de Anestesiologia da Universidade de Brasília

Apresentado (Submitted) em 06 de junho de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 23 de setembro de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Edno Magalhães  
SQS 113 Bloco C Aptº 406  
70376-030 Brasília, DF

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

## INTRODUÇÃO

Anestesia geral inalatória quando combinada com agentes anestésicos venosos adjuvantes possibilita melhor qualidade de sedação, hipnose e analgesia<sup>1</sup>. As classes de fármacos com esses efeitos já estabelecidas na literatura compreendem o grupo dos benzodiazepínicos e dos agentes opióides<sup>1-3</sup>. Novas opções de agentes venosos estão sendo introduzidas na prática clínica. O grupo de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos possui propriedades promissoras em relação ao potencial de uso em Anestesiologia.

Os agonistas dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos possuem propriedades benéficas quando utilizados em anestesia. Proporcionam melhor estabilidade hemodinâmica e adrenérgica via ação simpato-lítica, sedação, ansiólise, redução da necessidade de anestésicos e analgésicos e atenuação da rigidez muscular induzida por opióides, sem efeitos depressores marcantes na ventilação. A ação simpato-lítica dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos não se relaciona com alterações da síntese, estocagem ou metabolismo de neurotransmissores e é reversível com agentes vasoativos, com antagonistas destes receptores<sup>4,5</sup> ou com a simples interrupção da sua administração.

A dexmedetomidina é um agonista seletivo dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Apresenta seletividade  $\alpha_2:\alpha_1$  maior que a clonidina (1300:1 x 220:1)<sup>6</sup>. A dexmedetomidina promove a redução dos níveis plasmáticos de noradrenalina, sedação, analgesia, estabilidade hemodinâmica (redução da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca), efeito antissialagogo, redução da pressão intra-ocular e não deprime a respiração<sup>7</sup>. As propriedades farmacocinéticas mostram uma meia-vida curta de 1,5 hora, rápido início de ação (inferior a 5 minutos) e tempo para máximo efeito em torno de 15 minutos<sup>7</sup>.

O uso da dexmedetomidina em anestesia tem sido relacionado à medicação pré-anestésica, adjuvante em anestesia geral e como medicação pós-operatória<sup>5,6,8</sup>. Como medicação pré-anestésica e como adjuvante em anestesia geral a dexmedetomidina reduz a necessidade de anestésicos e analgésicos necessários para a indução e manutenção da anestesia, assim como a atenuação da resposta adrenérgica ao estímulo de intubação traqueal<sup>5,6</sup>.

A associação da dexmedetomidina como adjuvante à anestesia geral inalatória proporcionaria uma interação farmacológica sinérgica com redução da concentração de anestésico inalatório utilizado e, conseqüentemente, menor potencial de toxicidade, estabilidade hemodinâmica (via efeito simpato-lítico e analgésico), proporcionando sedação, analgesia e pouca depressão respiratória no despertar.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da infusão contínua de dexmedetomidina sobre a fração expirada de sevoflurano ( $FE_{sevo}$ ) durante a manutenção da anestesia geral, monitorizada pela análise bispectral do eletroencefalograma (BIS).

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética da instituição, foram estudados vinte e quatro pacientes de ambos os sexos, faixa etária entre 18 e 50 anos, estado físico ASA I e II, submetidos à anestesia geral para cirurgia eletiva, após consentimento prévio e informado. Excluíram-se do trabalho pacientes com distúrbios reconhecidos da função renal, hepática e cardíaca, portadores de obesidade mórbida e em uso de medicação anti-hipertensiva.

Como medicação pré-anestésica utilizou-se diazepam (10 mg) por via oral na véspera e na manhã do dia da operação. A monitorização incluiu eletrocardiografia contínua (ECG), pressão arterial não-invasiva (PANI), saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ), fração expirada de dióxido de carbono ( $P_{ET}CO_2$ ), fração inspirada de sevoflurano ( $FI_{sevo}$ ), fração expirada de sevoflurano ( $FE_{sevo}$ ) e análise do encefalograma pelo índice bispectral.

Após oxigenação prévia por 5 minutos, realizou-se a indução com administração venosa de alfentanil ( $30 \mu g.kg^{-1}$ ), tiopental ( $5 mg.kg^{-1}$ ) e vecurônio ( $0,1 mg.kg^{-1}$ ). Após intubação traqueal foi iniciada a administração do agente anestésico inalatório sevoflurano com vaporizador calibrado. Os pacientes foram ventilados mecanicamente com fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) de 0,95, fluxo de gases frescos de  $2,5 l.min^{-1}$  e volume corrente de  $10 ml.kg^{-1}$ , com frequência respiratória ajustada para manter a  $P_{ET}CO_2$  entre 35 e 40 mmHg, usando sistema respiratório circular, valvular, com absorvedor de  $CO_2$ .

A profundidade anestésica foi monitorizada com eletroencefalograma (EEG), obtendo-se os valores de BIS (índice bispectral), SEF 95% (frequência de margem espectral 95%), SQI (índice de qualidade do sinal) e SR (percentual de tempo nos últimos 63 segundos em que o EEG registrou amplitudes inferiores a  $5 \mu V$ ) por meio de eletrodos acoplados em monitor específico ("Aspect"). A profundidade da anestesia foi controlada, variando-se a concentração administrada de sevoflurano para a manutenção dos valores de BIS entre 40 e 60. A análise de gases foi realizada por monitor específico.

A solução de cloridrato de dexmedetomidina foi preparada pela diluição de 2 ml do produto na sua apresentação original ( $200 \mu g$  por frasco) em 48 ml de solução fisiológica a 0,9%, originando uma concentração final de  $4 \mu g.ml^{-1}$ .

No decorrer da anestesia, a avaliação foi realizada em intervalos nos quais se estudou a influência da associação da infusão venosa de cloridrato de dexmedetomidina. No primeiro intervalo de estudo ( $M_0$  a  $M_{60}$ ) - compreendido entre o início da indução da anestesia ( $M_0$ ) até sessenta minutos ( $M_{60}$ ) - a manutenção da anestesia foi feita com sevoflurano em concentração suficiente para a manutenção do valor do BIS entre 40 e 60. No segundo intervalo de estudo ( $M_{60}$  a  $M_{80}$ ) - compreendido entre o tempo de sessenta minutos ( $M_{60}$ ) até oitenta minutos ( $M_{80}$ ) após a indução anestésica - realizou-se a manutenção da anestesia com sevoflurano e cloridrato de dexmedetomidina, na dose de  $1 \mu g.kg^{-1}$  durante vinte minutos, procurando-se manter a concentração de sevoflurano ajustada para a manutenção do valor do BIS entre 40 e 60. No terceiro intervalo de estudo ( $M_{80}$  a  $M_{150}$ ) - compreendido en-

RELAÇÃO ENTRE A INFUSÃO CONTÍNUA DE DEXMEDETOMIDINA E A FRAÇÃO EXPIRADA DE SEVOFLURANO MONITORIZADA PELO ÍNDICE BISPECTRAL

tre o tempo de oitenta minutos ( $M_{80}$ ) até cento e cinquenta minutos ( $M_{150}$ ) após a indução anestésica - a anestesia foi mantida com sevoflurano e cloridrato de dexmedetomidina, em infusão de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , procurando-se manter a concentração de sevoflurano ajustada para a manutenção do valor do BIS entre 40 e 60.

Os pacientes foram mantidos conforme descrito até o fim do procedimento anestésico-cirúrgico e permaneceram monitorizados como previamente mencionado. A  $FI_{\text{sevo}}$  foi ajustada com o intuito de se manter estabilidade de hipnose até o fim do procedimento.

Ao término do procedimento cirúrgico, o anestésico inalatório sevoflurano foi descontinuado, assim como a infusão contínua de dexmedetomidina. Administrou-se atropina ( $0,02 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) e neostigmina ( $0,04 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) para reversão do bloqueio neuromuscular.

As variáveis: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC),  $FE_{\text{sevo}}$ ,  $FI_{\text{sevo}}$ ,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$  e BIS foram avaliadas quinze minutos antes da indução anestésica ( $M_{-15}$ ), durante a indução anestésica ( $M_0$ ) e a cada quinze minutos após a indução anestésica ( $M_{15}$ ,  $M_{30}$ ,  $M_{45}$ ,  $M_{60}$ ,  $M_{75}$ ,  $M_{90}$ ,  $M_{105}$ ,  $M_{120}$ ,  $M_{135}$  e  $M_{150}$ ).

O tratamento estatístico foi realizado pelos testes de Wilcoxon,  $t$  de Student, Duncan, ANOVA e ANOVA não-paramétrico, sendo considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS**

A média de idade da população em estudo foi de  $32,77 \pm 9,59$  (anos), peso de  $61,72 \pm 11,25$  (kg), sendo 10 pacientes do sexo masculino e 14 do sexo feminino. Em relação aos procedimentos cirúrgicos houve predominância de cirurgia otológica (Tabela I). As medidas de BIS, SEF 95%, SR e SQI estão expostas na tabela II.

Tabela I - Distribuição da População em Relação aos Procedimentos Cirúrgicos

Procedimentos Cirúrgicos	Número de Pacientes
Mastectomia	1
Nefrectomia	1
Ureteroscopia	1
Microcirurgia transfenoidal	1
Tireoidectomia parcial	2
Septoplastia	1
Timpanoplastia	6
Timpanomastoidectomia	11

O valor do BIS, mantido entre 40 e 60 durante todo o experimento, não mostrou variações importantes (Tabela II) na comparação de valores prévios (intervalo  $M_0$  a  $M_{60}$ ) e posteriores (intervalo  $M_{60}$  a  $M_{150}$ ) à associação de infusão venosa contínua de dexmedetomidina.

Os valores de frequência cardíaca e pressão arterial não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos períodos de  $M_0$  a  $M_{60}$  e de  $M_{60}$  a  $M_{150}$  (Figuras 1 e 2).

Tabela II - Parâmetros de Análise do EEG

Momentos	BIS	SEF 95%	SR	SQI
$M_{-15}$	$96,96 \pm 1,00$	$20,72 \pm 6,32$	$0,00 \pm 0,00$	$42,86 \pm 17,40$
$M_0$	$61,58 \pm 22,27$	$16,59 \pm 6,09$	$0,21 \pm 1,02$	$70,09 \pm 24,46$
$M_{15}$	$44,67 \pm 7,99$	$15,90 \pm 2,29$	$0,75 \pm 3,67$	$92,91 \pm 10,42$
$M_{30}$	$47,42 \pm 6,46$	$17,05 \pm 1,88$	$0,00 \pm 0,00$	$92,55 \pm 6,01$
$M_{45}$	$45,75 \pm 7,64$	$16,96 \pm 2,24$	$0,04 \pm 0,20$	$93,23 \pm 7,23$
$M_{60}$	$47,71 \pm 8,73$	$16,97 \pm 1,83$	$0,63 \pm 2,16$	$89,95 \pm 18,16$
$M_{75}$	$40,13 \pm 8,64$	$15,14 \pm 2,26$	$1,33 \pm 6,12$	$92,59 \pm 7,66$
$M_{90}$	$44,38 \pm 7,05$	$14,94 \pm 2,38$	$0,00 \pm 0,00$	$91,95 \pm 10,49$
$M_{105}$	$45,21 \pm 11,70$	$15,14 \pm 2,26$	$0,00 \pm 0,00$	$89,41 \pm 13,80$
$M_{120}$	$41,71 \pm 8,24$	$14,90 \pm 2,18$	$0,04 \pm 0,20$	$90,18 \pm 13,26$
$M_{135}$	$45,00 \pm 8,37$	$16,00 \pm 2,76$	$0,00 \pm 0,00$	$94,64 \pm 5,69$
$M_{150}$	$50,24 \pm 12,78$	$16,57 \pm 2,79$	$0,22 \pm 0,67$	$91,32 \pm 9,42$

BIS: índice bispectral; SEF 95%: margem de frequência espectral 95%; SR: taxa de supressão; SQI: índice de qualidade de sinal

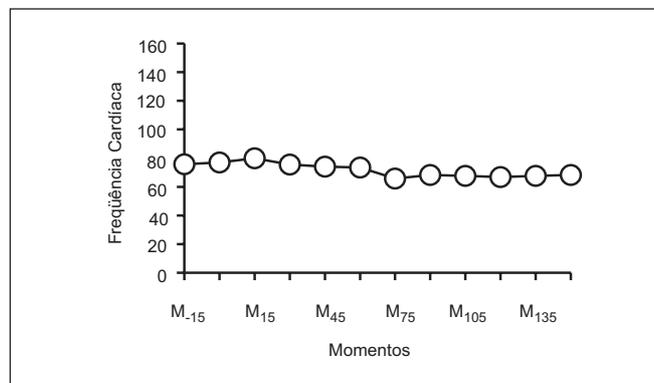


Figura 1 - Variação de Parâmetros Hemodinâmicos (frequência cardíaca) durante Anestesia Geral Inalatória com Sevoflurano, antes ( $M_0$  a  $M_{60}$ ) e após ( $M_{60}$  a  $M_{150}$ ) Associação de Infusão Venosa Contínua de Dexmedetomidina;  $p > 0,05$

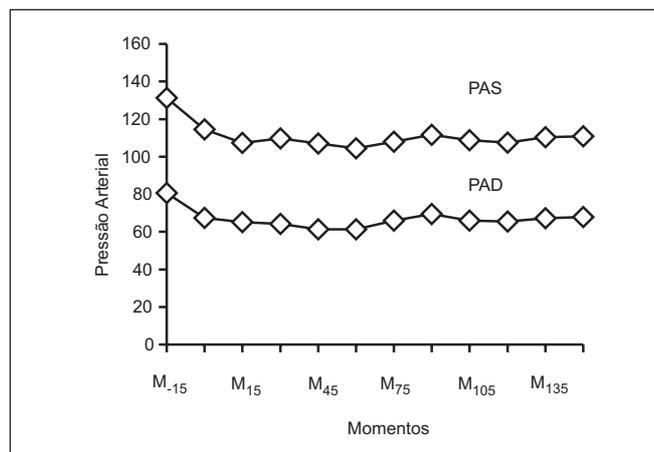


Figura 2 - Variação de Parâmetros Hemodinâmicos (pressão arterial) durante Anestesia Geral Inalatória com Sevoflurano, antes ( $M_0$  a  $M_{60}$ ) e após ( $M_{60}$  a  $M_{150}$ ) Associação de Infusão Venosa Contínua de Dexmedetomidina;  $p > 0,05$

Durante o estudo, houve redução da  $FE_{sevo}$  após a associação da infusão venosa de dexmedetomidina ( $M_0$  a  $M_{60}$  x  $M_{60}$  a  $M_{150}$ ) (Figura 3). Comparação entre os valores de  $FE_{sevo}$  (Figura 4) nos momentos  $M_{45}$  x  $M_{105}$  ( $p = 0,0001$ ),  $M_{45}$  x  $M_{120}$  ( $p = 0,005$ ) e  $M_{105}$  x  $M_{120}$  ( $p = 0,417$ ) mostraram redução estatisticamente significativa da  $FE_{sevo}$  nestes tempos do estudo.

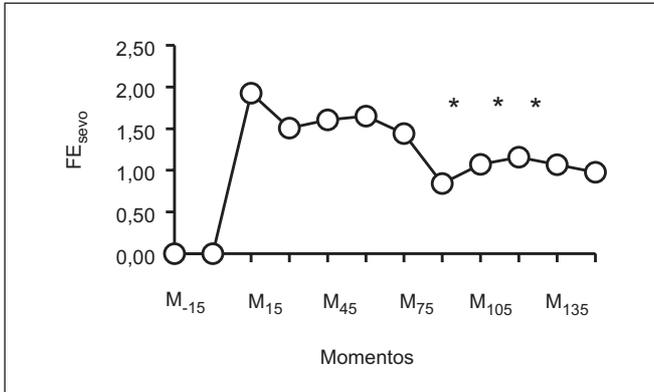


Figura 3 - Variação da Fração Expirada de Sevoflurano ( $FE_{sevo}$ ) durante Anestesia Geral Inalatória, antes ( $M_0$  a  $M_{60}$ ) e após ( $M_{60}$  a  $M_{150}$ ) a Associação de Infusão Venosa Contínua de Dexmedetomidina; \*  $p < 0,05$

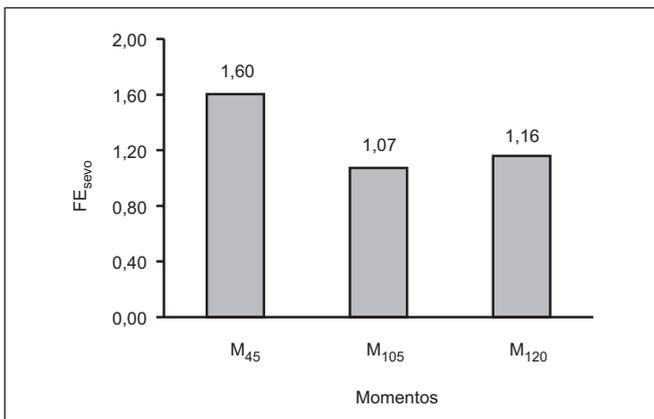


Figura 4 - Avaliação da Redução da Fração Expirada de Sevoflurano ( $FE_{sevo}$ ), antes ( $M_{45}$ ) e após ( $M_{105}$  e  $M_{120}$ ) a Associação de Infusão Venosa Contínua de Dexmedetomidina;  $p < 0,05$

## DISCUSSÃO

A dexmedetomidina é um agente alfa<sub>2</sub>-agonista seletivo com ação analgésica, sedativa e simpatolítica. A sua comparação com a clonidina mostra um perfil farmacocinético adequado à infusão venosa contínua e uma especificidade em relação ao receptor alfa<sub>2</sub>:alfa<sub>1</sub> de 1300:1, comparado com a da clonidina de 220:1<sup>6</sup>. O mecanismo de ação envolve a ativação de receptores acoplados a vários tipos de proteínas G, de acordo com o subtipo de receptor e localização. Os receptores estão distribuídos no *locus ceruleus*, no corno dorsal da medula espinhal, e, provavelmente, em locais periféricos e supra-espinhais<sup>7</sup>.

Não se observaram episódios de bradicardia e hipertensão arterial com o regime descrito de infusão venosa contínua de dexmedetomidina. Não se observou também hipotensão arterial durante este regime de infusão.

Autores já haviam relatado redução do consumo de agentes anestésicos após a associação da infusão venosa contínua de dexmedetomidina. Aanta e col. documentaram redução do consumo de tiopental<sup>9</sup>. Os mesmos autores observaram redução de 47% da CAM de isoflurano após associação de infusão venosa contínua de dexmedetomidina<sup>10</sup>. Fragen e col. observaram redução de 17% da CAM de sevoflurano em pacientes com idades entre 55 e 70 anos<sup>11</sup>, enquanto Nunes e col. observaram redução de 58,22% da CAM do sevoflurano<sup>12</sup>. Neste trabalho, observou-se, em média, redução de 33,12% da  $FE_{sevo}$ . Existe assim, alguma divergência quanto à capacidade da redução de consumo do agente anestésico inalatório sevoflurano pela dexmedetomidina.

No presente estudo a monitorização do nível de consciência (análise do eletroencefalograma), válido para a análise da profundidade de hipnose com uso isolado de sevoflurano ou com a associação deste com dexmedetomidina, permitiu excluir o viés da análise da profundidade anestésica por parâmetros hemodinâmicos. Estes são alterados pela infusão de dexmedetomidina, pois esta proporciona redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. Manteve-se monitorizado continuamente o nível de consciência, com consequente segurança em se reduzir a  $FE_{sevo}$  sem que houvesse o despertar do paciente. Observou-se que a associação dos dois agentes não determinou aprofundamento inadequado do plano anestésico. A monitorização por intermédio do BIS, SR, SQI e SEF 95% permitiu medir a influência da dexmedetomidina na hemodinâmica dos pacientes quando submetidos à associação desta com sevoflurano.

A associação de dexmedetomidina em infusão contínua à anestesia geral inalatória com sevoflurano proporcionou estabilidade hemodinâmica e redução da concentração alveolar mínima de sevoflurano demonstrada pela redução estatisticamente significativa da  $FE_{sevo}$ .

## Relationship between Dexmedetomidine Continuous Infusion and End-Tidal Sevoflurane Concentration, Monitored by Bispectral Analysis

Edno Magalhães, TSA, M.D.; Cátia Sousa Govêia, TSA, M.D.; Luís Cláudio de Araújo Ladeira, M.D.; Beatriz Vieira Espíndola, M.D.

## INTRODUCTION

General inhalational anesthesia associated with adjuvant intravenous agents provides better sedation, hypnosis and analgesia<sup>1</sup>. Drugs with such effects already established in

the literature include benzodiazepines and opioids<sup>1-3</sup>. New intravenous agents are being introduced in the clinical practice. Alpha<sub>2</sub>-adrenergics have a promising potential in Anesthesiology.

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptor agonists have beneficial properties when used in anesthesia. They provide better hemodynamic and adrenergic stability via sympatholytic action, sedation, anxiolysis, decreased anesthetic and analgesic consumption and attenuation of opioid-induced muscle stiffness, without marked ventilatory depressing effects. Sympatholytic action of α<sub>2</sub>-adrenergic agonists is not related to changes in neurotransmitter synthesis, storage or metabolism, and is reversible with vasoactive agents, antagonists of these receptors<sup>4,5</sup> or simply by withdrawing the drug.

Dexmedetomidine is a selective α<sub>2</sub>-adrenergic receptor agonist with α<sub>2</sub>:α<sub>1</sub> selectivity higher than clonidine (1300:1 x 220:1)<sup>6</sup>. Dexmedetomidine promotes norepinephrine plasma levels decrease, analgesia, hemodynamic stability (decreased systemic blood pressure and heart rate), anti-sialogogue effect, decreased intraocular pressure without depressing breathing<sup>7</sup>. Pharmacokinetic properties show 1.5 hours half-life, fast onset (less than 5 minutes) and peak effect in approximately 15 minutes<sup>7</sup>.

Dexmedetomidine in anesthesia has been related to preanesthetic medication, general anesthesia adjuvant and postoperative medication<sup>5,6,8</sup>. As preanesthetic medication and general anesthesia adjuvant, dexmedetomidine decreases the need for anesthetics and analgesics administered for anesthetic induction and maintenance, as well as attenuates adrenergic response to tracheal intubation<sup>5,6</sup>.

Dexmedetomidine as general inhalational anesthesia adjuvant provides synergistic pharmacological interaction with decreased inhalational anesthetic concentration and, as a consequence, lower toxicity potential and better hemodynamic stability (via sympatholytic and analgesic effects), providing sedation, analgesia and minor respiratory depression at emergence.

This study aimed at evaluating the influence of dexmedetomidine continuous infusion on end-tidal sevoflurane concentration (ET<sub>SEVO</sub>) during general anesthesia, monitored by EEG bispectral index (BIS).

## METHODS

After the Hospital's Ethics Committee approval and their informed consent, participated in this study 24 patients of both genders, physical status ASA I and II, aged between 18 and 50 years, submitted to elective surgeries under general anesthesia. Exclusion criteria were known kidney, liver and heart function disorders, morbid obesity and anti-hypertensive drugs.

Patients were premedicated with oral diazepam (10 mg) the day before surgery and in the surgery morning. Monitoring

consisted of continuous ECG, noninvasive blood pressure (NIBP), pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>), CO<sub>2</sub> expired fraction (P<sub>ET</sub>-CO<sub>2</sub>), sevoflurane inspired fraction (IF<sub>SEVO</sub>), sevoflurane expired fraction (EF<sub>SEVO</sub>), and EEG analysis by bispectral index.

After previous oxygenation for 5 minutes, anesthesia was induced with intravenous alfentanil (30 µg.kg<sup>-1</sup>), thiopental (5 mg.kg<sup>-1</sup>) and vecuronium (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>). Inhalational sevoflurane was started after tracheal intubation with calibrated vaporizer. Patients were mechanically ventilated with 0.95 oxygen inspired fraction (FiO<sub>2</sub>), 2.5 L.min<sup>-1</sup> fresh gas flow and 10 mL.kg<sup>-1</sup> tidal volume, with respiratory rate adjusted to maintain P<sub>ET</sub>-CO<sub>2</sub> between 35 and 40 mmHg, using circle system with CO<sub>2</sub> absorber.

Anesthetic depth was monitored by EEG and BIS (bispectral index), SEF 95% (spectral edge frequency 95%), SQI (signal quantity index) and SR (time percentage in the last 63 seconds when EEG has recorded amplitudes below 5 µV) were obtained with electrodes coupled to specific monitor ("Aspect"). Anesthetic depth was controlled by varying sevoflurane concentration to maintain BIS between 40 and 60. Gases were analyzed by a specific monitor.

Dexmedetomidine solution was prepared by diluting 2 mL of the original product presentation (200 µg by vial) in 48 mL of 0.9% saline solution, with a final concentration of 4 µg.mL<sup>-1</sup>.

During anesthesia, evaluation was performed in intervals in which the influence of intravenous dexmedetomidine infusion was observed. During the first interval (M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub>) - from anesthetic induction (M<sub>0</sub>) to sixty minutes (M<sub>60</sub>) - anesthesia was maintained with sevoflurane in concentrations able to maintain BIS between 40 and 60. During the second interval (M<sub>60</sub> to M<sub>80</sub>) - sixty (M<sub>60</sub>) to eighty (M<sub>80</sub>) minutes after anesthetic induction - anesthesia was maintained with sevoflurane and 1 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine for twenty minutes, with sevoflurane concentration adjusted to maintain BIS between 40 and 60. During the third interval (M<sub>80</sub> to M<sub>150</sub>) - eighty (M<sub>80</sub>) to one hundred and fifty (M<sub>150</sub>) minutes after anesthetic induction - anesthesia was maintained with 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> dexmedetomidine infusion, with sevoflurane concentration adjusted to maintain BIS between 40 and 60.

Patients were maintained as described until anesthetic-surgical procedure completion and remained monitored as previously described. IF<sub>SEVO</sub> was adjusted to maintain hypnotic stability until procedure completion.

At surgery completion, inhalational sevoflurane and continuous dexmedetomidine infusion were withdrawn. Atropine (0.02 mg.kg<sup>-1</sup>) and neostigmine (0.04 mg.kg<sup>-1</sup>) were administered for neuromuscular block recovery.

Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), EF<sub>SEVO</sub>, IF<sub>SEVO</sub>, SpO<sub>2</sub>, P<sub>ET</sub>-CO<sub>2</sub> and BIS were evaluated fifteen minutes before induction (M<sub>-15</sub>), at induction (M<sub>0</sub>) and every 15 minutes after anesthetic induction (M<sub>15</sub>, M<sub>30</sub>, M<sub>45</sub>, M<sub>60</sub>, M<sub>75</sub>, M<sub>90</sub>, M<sub>105</sub>, M<sub>120</sub>, M<sub>135</sub> and M<sub>150</sub>).

Wilcoxon's, Student's *t*, Duncan's, ANOVA and non-parametric ANOVA tests were used for statistical analysis, considering significant *p* < 0.05.

**RESULTS**

Mean age was  $32.77 \pm 9.59$  (years), mean weight was  $61.72 \pm 11.25$  (kg) and there were 10 males and 14 females. Otolological surgery was the most frequent surgical procedure (Table I). BIS, SEF 95%, SR and SQI results are shown in table II.

**Table I - Population Distribution by Surgical Procedures**

Surgical Procedures	Number of Patients
Mastectomy	1
Nefrectomy	1
Ureteroscopy	1
Transphenoidal Microsurgery	1
Partial thyroidectomy	2
Septoplasty	1
Timpanoplasty	6
Timpanomastoidectomy	11

**Table II - EEG Parameters Analysis**

Moments	BIS	SEF 95%	SR	SQI
M <sub>-15</sub>	96.96 ± 1.00	20.72 ± 6.32	0.00 ± 0.00	42.86 ± 17.40
M <sub>0</sub>	61.58 ± 22.27	16.59 ± 6.09	0.21 ± 1.02	70.09 ± 24.46
M <sub>15</sub>	44.67 ± 7.99	15.90 ± 2.29	0.75 ± 3.67	92.91 ± 10.42
M <sub>30</sub>	47.42 ± 6.46	17.05 ± 1.88	0.00 ± 0.00	92.55 ± 6.01
M <sub>45</sub>	45.75 ± 7.64	16.96 ± 2.24	0.04 ± 0.20	93.23 ± 7.23
M <sub>60</sub>	47.71 ± 8.73	16.97 ± 1.83	0.63 ± 2.16	89.95 ± 18.16
M <sub>75</sub>	40.13 ± 8.64	15.14 ± 2.26	1.33 ± 6.12	92.59 ± 7.66
M <sub>90</sub>	44.38 ± 7.05	14.94 ± 2.38	0.00 ± 0.00	91.95 ± 10.49
M <sub>105</sub>	45.21 ± 11.70	15.14 ± 2.26	0.00 ± 0.00	89.41 ± 13.80
M <sub>120</sub>	41.71 ± 8.24	14.90 ± 2.18	0.04 ± 0.20	90.18 ± 13.26
M <sub>135</sub>	45.00 ± 8.37	16.00 ± 2.76	0.00 ± 0.00	94.64 ± 5.69
M <sub>150</sub>	50.24 ± 12.78	16.57 ± 2.79	0.22 ± 0.67	91.32 ± 9.42

BIS: bispectral index; SEF 95%: spectral frequency margin 95%; SR: suppression rate; SQI: signal quality index

BIS, maintained between 40 and 60 throughout the experiment has not shown major variations (Table II) when comparing values before (M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub>) and after (M<sub>60</sub> to M<sub>150</sub>) the association of intravenous dexmedetomidine continuous infusion. Heart rate and blood pressure were not statistically different in moments M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub> and M<sub>60</sub> to M<sub>150</sub> (Figures 1 and 2). There has been EF<sub>sevo</sub> decrease after the association of intravenous dexmedetomidine infusion (M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub> x M<sub>60</sub> to M<sub>150</sub>) (Figure 3). Comparison of EF<sub>sevo</sub> (Figure 4) in times M<sub>45</sub> x M<sub>105</sub> (p = 0.0001), M<sub>45</sub> x M<sub>120</sub> (p = 0.005) and M<sub>105</sub> x M<sub>120</sub> (p = 0.417) has shown statistically significant EF<sub>sevo</sub> decrease.

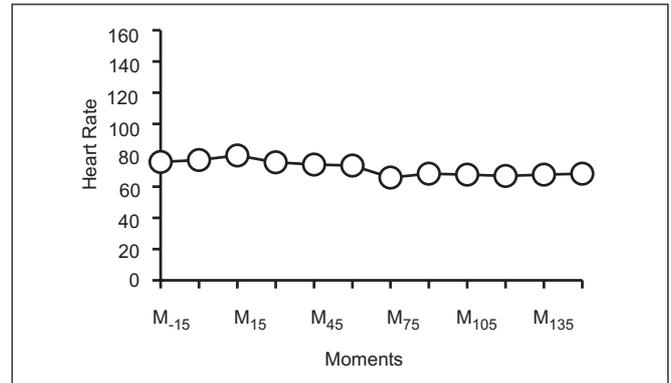


Figure 1 - Hemodynamic Parameters Variation (heart rate) during General Inhalational Anesthesia with Sevoflurane, before (M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub>) and after (M<sub>60</sub> to M<sub>150</sub>) the Association of Intravenous Dexmedetomidine Continuous Infusion; p > 0.05

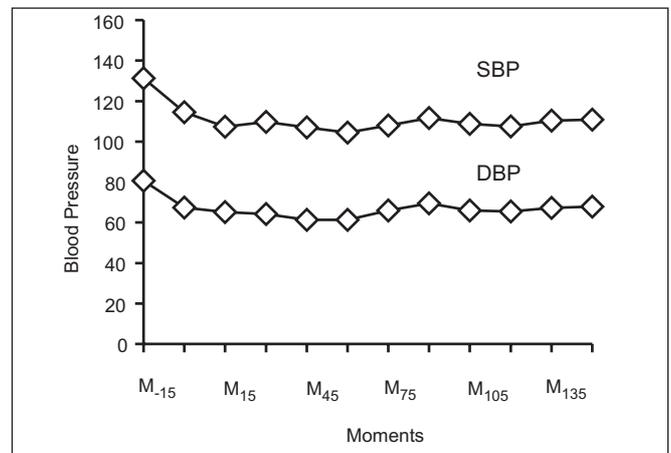


Figure 2 - Hemodynamic Parameters Variation (blood pressure) during General Inhalational Anesthesia with Sevoflurane, before (M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub>) and after (M<sub>60</sub> to M<sub>150</sub>) the Association of Intravenous Dexmedetomidine Continuous Infusion; p > 0.05

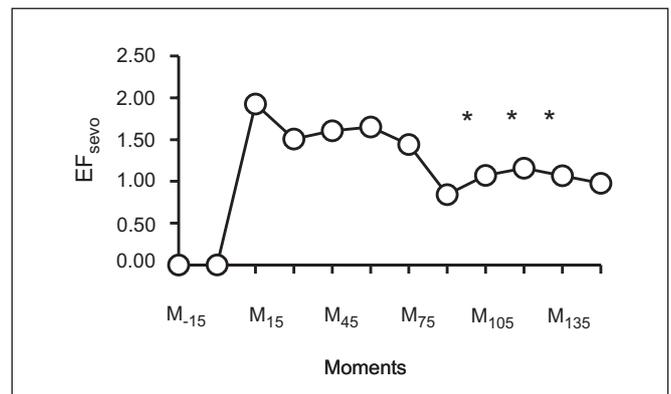


Figure 3 - Sevoflurane Expired Fraction variation (EF<sub>sevo</sub>) during General Inhalational Anesthesia with Sevoflurane, before (M<sub>0</sub> to M<sub>60</sub>) and after (M<sub>60</sub> to M<sub>150</sub>) the Association of Intravenous Dexmedetomidine Continuous Infusion; \* p < 0.05

RELATIONSHIP BETWEEN DEXMEDETOMIDINE CONTINUOUS INFUSION AND  
END-TIDAL SEVOFLURANE CONCENTRATION, MONITORED BY BISPECTRAL ANALYSIS

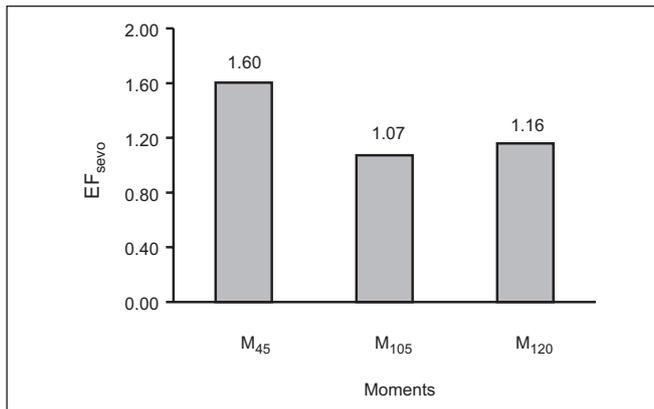


Figure 4 - Evaluation of Sevoflurane Expired Fraction (EF<sub>sevo</sub>), before (M<sub>45</sub>) and after (M<sub>105</sub> and M<sub>120</sub>) the Association of Intravenous Dexmedetomidine Continuous Infusion; p < 0.05

## DISCUSSION

Dexmedetomidine is a selective  $\alpha_2$ -agonist with analgesic, sedative and sympatholytic effects. As compared to clonidine, it has adequate pharmacokinetic profile for continuous intravenous infusion and 1300:1 specificity for  $\alpha_2:\alpha_1$  (clonidine = 220:1)<sup>6</sup>. Its action mechanism involves the activation of different receptors coupled to several G protein types, according to receptor sub-group and location. Receptors are distributed in *locus ceruleus*, spinal cord dorsal horn and, possibly, in peripheral and supra-spinal sites<sup>7</sup>.

There have been no bradycardia, arterial hypertension or hypotension with the described regimen of intravenous dexmedetomidine continuous infusion.

Several authors had already reported anesthetic agents consumption decrease after the association of intravenous dexmedetomidine continuous infusion. Aanta et al. have documented decreased thiopental consumption<sup>9</sup>. The same authors have observed 47% isoflurane MAC decrease after the association of intravenous dexmedetomidine continuous infusion<sup>10</sup>. Fragen et al. have observed 17% sevoflurane MAC decrease in patients aged 55 to 70 years<sup>11</sup>, while Nunes et al. have observed 58.22% sevoflurane MAC decrease<sup>12</sup>. In our study there has been mean 33.12% EF<sub>sevo</sub> decrease. So, there is some divergence as to dexmedetomidine's ability to decrease inhalational sevoflurane consumption.

Consciousness level monitoring in our study (EEG analysis), valid for hypnosis depth analysis both with sevoflurane alone or with the association of dexmedetomidine, has allowed to rule out the bias of anesthetic depth evaluation by hemodynamic parameters, which are changed by dexmedetomidine infusion because it promotes blood pressure and heart rate decreases. Consciousness level was continuously monitored with consequent safety in decreasing EF<sub>sevo</sub> without patients' emergence. It has been observed that the association of both agents has not determined adequate anesthetic depth. BIS, SR, SQI and SEF 95% monitoring has allowed the evaluation of the influence of

dexmedetomidine in hemodynamic parameters of patients submitted to dexmedetomidine/sevoflurane association. The association of dexmedetomidine continuous infusion to general inhalational anesthesia with sevoflurane has provided hemodynamic stability and has decreased sevoflurane minimum alveolar concentration shown by statistically significant EF<sub>sevo</sub> decrease.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Ebert TJ, Schmid PG - Inhalation Anesthesia, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001;377-417.
2. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A - Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg*, 1994;78:23-28.
3. McEwan AI, Anaes FC, Smith C et al - Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology*, 1993;78:864-869.
4. Aanta R, Scheinin M - Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:433-448.
5. Hayashi Y, Maze M - Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:108-118.
6. Aanta R, Kallio A, Virtanen R - Dexmedetomidine, a novel alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future*, 1993;18:49-56.
7. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - Alfa<sub>2</sub>-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:396-404.
8. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S et al - Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology*, 1993;78:1065-1075.
9. Aanta R, Kanto J, Scheinin M et al - Dexmedetomidine, an alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1990;73:230-235.
10. Aanta R, Jaakola ML, Kallio A et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997;86:1055-1060.
11. 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;11:466-470.
12. 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.

## RESUMEN

Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, Espíndola BV - Relación entre la Infusión Continua de Dexmedetomidina y la Fracción Expirada de Sevoflurano Monitorizada por el Índice Bispectral

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La asociación de agentes venosos a la anestesia general inhalatoria proporciona mejor cualidad de analgesia e hipnosis. La dexmedetomidina es un agonista específico alfa<sub>2</sub>-adrenérgico con estas características y reconocida por proporcionar estabilidad hemodinámica. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la infusión continua

de dexmedetomidina en la fracción expirada de sevoflurano ( $FE_{sevo}$ ) en anestesia general, monitorizada por el análisis bispectral del EEG (BIS).

**MÉTODO:** Se estudió, de modo prospectivo, 24 pacientes adultos, de ambos sexos, estado físico ASA I y II, sometidos a cirugías electivas sobre anestesia general, monitorizados con ECG, PANI,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$ ,  $FE_{sevo}$  y BIS. Se procedió a la inducción venosa con alfentanil ( $30 \mu g.kg^{-1}$ ), tiopental ( $5 mg.kg^{-1}$ ) y vecuronio ( $0,1 mg.kg^{-1}$ ) e intubación traqueal. Se iniciaron la administración de sevoflurano (mantención del BIS entre 40 y 60), la ventilación controlada con volumen corriente de  $10 ml.kg^{-1}$  y la mantención de la  $P_{ET}CO_2$  entre 35 y 45 mmHg. En la fase de mantención de la anestesia, después de 60 minutos de la inducción anestésica ( $M_{60}$ ), fue iniciada la infusión continua de dexmedetomidina en 2 fases: infusión inicial ( $1 \mu g.kg^{-1}$ ) en 20 minutos; e, infusión de mantención ( $0,5 \mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ ). La concentración de

sevoflurano fue ajustada para mantener el valor de BIS entre 40 y 60. Las variables de PA, FC,  $FE_{sevo}$ ,  $SpO_2$ ,  $P_{ET}CO_2$  y BIS fueron evaluadas en los tiempos pré-inducción ( $M_{-15}$ ),  $M_{15}$ ,  $M_{45}$ ,  $M_{75}$ ,  $M_{105}$  y  $M_{120}$ .

**RESULTADOS:** La asociación de la dexmedetomidina a la anestesia general con sevoflurano proporciono reducción significativa ( $p < 0,05$ ) de la  $FE_{sevo}$  de  $M_{45}$  ( $1,604 \pm 0,485$ ) a  $M_{105}$  ( $1,073 \pm 0,457$ ) y de  $M_{45}$  ( $1,604 \pm 0,485$ ) a  $M_{120}$  ( $1,159 \pm 0,475$ ). Las variables hemodinámicas analizadas presentaron diferencias estadísticamente significantes con  $p < 0,05$ , mas sin repercusiones clínicas.

**CONCLUSIONES:** La asociación de dexmedetomidina en infusión continua ( $0,5 \mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ ) a la anestesia general inhalatoria con sevoflurano proporcionó reducción de la fracción expiratoria de sevoflurano, con estabilidad hemodinámica.