

# Efeitos da Clonidina nas Respostas Cardiovasculares ao Pinçamento Aórtico Infra-Renal. Estudo Experimental no Cão \*

## *Effects of Clonidine on Cardiovascular Responses to Infrarenal Aortic Cross-Clamping. Experimental Study in Dogs*

Renato Viccário Achôa <sup>1</sup>; Luiz Antonio Vane, TSA <sup>2</sup>; José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA <sup>2</sup>

### RESUMO

Achôa RV, Vane LA, Braz JRC - Efeitos da Clonidina nas Respostas Cardiovasculares ao Pinçamento Aórtico Infra-Renal. Estudo Experimental no Cão

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O pinçamento aórtico infra-renal pode determinar alterações cardiovasculares. A clonidina, um  $\alpha_2$ -agonista, determina bradicardia e diminuição da pressão arterial. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da clonidina sobre a função cardiovascular, em cães submetidos a pinçamento aórtico infra-renal.

**MÉTODO:** O estudo aleatório foi realizado em 16 cães, distribuídos em dois grupos: G Controle - sem a utilização de clonidina e G Clon - clonidina, na dose inicial de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , por via venosa, imediatamente antes do pinçamento aórtico infra-renal, seguido de  $2 \mu\text{g.min}^{-1.m}^2$  até o final do estudo. Em todos os animais foi realizada ligadura infra-renal da aorta, por 45 minutos. Os atributos hemodinâmicos foram estudados nos momentos C (controle), após 10 (Ao10) e 25 (Ao25) minutos do pinçamento aórtico, e após 10 (DAo10) e 25 (DAo25) minutos do despinçamento aórtico.

**RESULTADOS:** Durante o pinçamento aórtico, houve diferença significativa entre os grupos, em relação à frequência cardíaca, pressão arterial média e índice cardíaco (G Controle > G Clon). Após o despinçamento aórtico houve diferença significativa entre os grupos, em relação à frequência cardíaca (G Controle > G Clon) e pressões do átrio direito e da artéria pulmonar ocluída (G Clon > G Controle). Durante o pinçamento aórtico, houve nos dois grupos, aumento significativo das pressões de átrio direito e artéria pulmonar ocluída, dos índices sistólico e do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, e diminuição do índice de resistência vascular pulmonar. No grupo controle houve aumento significativo das pressões arterial média e da artéria pulmonar, e dos índices cardíaco e do trabalho sistólico do ventrículo direito. No grupo clonidina, houve diminuição significativa da frequência cardíaca e pressão arterial média, enquanto os valores das pressões do átrio direito e índice sistólico continuaram elevados. No grupo controle, os valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito continuaram elevados enquanto os valores do índice cardíaco retornaram a valores

próximos aos do controle. No grupo clonidina, os valores das pressões do átrio direito e da artéria pulmonar ocluída, e o índice sistólico, continuaram significativamente elevados.

**CONCLUSÕES:** No cão, nas condições experimentais empregadas, a administração venosa contínua de clonidina atenua as respostas cardiovasculares decorrentes do pinçamento aórtico infra-renal.

**Unitermos:** ANIMAL: cão; CIRURGIA, Vascular: pinçamento aórtico infra-renal; DROGAS:  $\alpha_2$ -agonista: clonidina; HEMODINÂMICA: cardiovascular

### SUMMARY

Achôa RV, Vane LA, Braz JRC - Effects of Clonidine on Cardiovascular Responses to Infrarenal Aortic Cross-Clamping. Experimental Study in Dogs

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Infrarenal aortic cross-clamping is associated to cardiovascular effects. Clonidine, an  $\alpha_2$ -agonist, determines bradycardia and hypotension. This study aimed at analyzing the effects of clonidine on the cardiovascular function of dogs submitted to infrarenal aortic cross-clamping.

**METHODS:** This randomized study involved 16 mixed breed dogs randomly distributed in two groups: G Control - no clonidine; and G Clon - clonidine ( $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) immediately before aortic cross-clamping, followed by  $2 \mu\text{g.min}^{-1.m}^2$  until the end of the study. All dogs were submitted to infrarenal aortic cross-clamping during 45 minutes. Hemodynamic parameters were measured at control (C), 10 (Ao10) and 25 (Ao25) minutes after aortic cross-clamping, and 10 (DAo10) and 25 (DAo25) minutes after aortic unclamping.

**RESULTS:** There were significant differences between groups in heart rate, mean blood pressure and cardiac index (G control > G Clon) during aortic cross-clamping. After aortic unclamping there were significant differences between groups in heart rate (G Control > G Clon), and right atrium and pulmonary capillary wedge pressures (G Clon > G Control). During aortic cross-clamping both groups have shown significant increase in right atrium pressure, pulmonary capillary wedge pressure, stroke volume index and left ventricular systolic work index, and significant decrease in pulmonary vascular resistance index. There has been significant increase in mean blood pressure, pulmonary artery pressure, cardiac index and right ventricular systolic work index in the G Control. The clonidine group has shown significant heart rate decrease. After aortic unclamping, both groups have shown significant heart rate and mean blood pressure decrease, while right atrium pressure and stroke volume index remained high. Right ventricular systolic work index remained high in the control group, while cardiac index values returned to close to baseline values. In the clonidine group, right atrium pressure, pulmonary wedge pressure and systolic index remained significantly high.

**CONCLUSIONS:** In dogs under our experimental conditions, continuous intravenous clonidine has attenuated cardiovascular responses to infrarenal aortic cross-clamping.

**Key Words:** ANIMAL: dog; DRUGS,  $\alpha_2$ -agonist: clonidine; HEMODYNAMICS: cardiovascular; SURGERY, Vascular: infrarenal aortic cross-clamping

\* Recebido do (Received from) do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP)

1. Pós-Graduando (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da FMB - UNESP. Bolsista CAPES

2. Professor Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado (Submitted) em 06 de janeiro de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 18 de março de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Prof. Dr. José Reinaldo Cerqueira Braz

Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP

18618-970 Botucatu, SP

E-mail: jrbraz@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

## INTRODUÇÃO

A localização abdominal do aneurisma aórtico ocorre em 65% dos casos diagnosticados, com ampla predominância na porção aórtica infra-renal<sup>1</sup>. A incidência de aneurisma da aorta abdominal é estimada em 21:100.000 pessoas/ano<sup>2</sup>. Com o envelhecimento da população, essa incidência deve aumentar.

A taxa de mortalidade é elevada, de 20% a 50% dos pacientes, em casos de ruptura do aneurisma, e de 1% a 6% nos casos de cirurgia eletiva de aneurisma abdominal<sup>3,4</sup>. O reparo cirúrgico pode ser realizado da forma convencional, com ressecção do aneurisma via laparotomia, com acesso trans ou extraperitoneal, e implante de próteses biológicas ou artificiais, ou por via endovascular por abordagem transfemorais<sup>5</sup>. Na cirurgia convencional, como parte da técnica cirúrgica, são realizados pinçamento e despinçamento da aorta abdominal, os quais promovem alterações hemodinâmicas importantes nos períodos pré e pós-operatórios<sup>3</sup>. Além disso, a cirurgia é realizada em pacientes idosos, com função e reserva limitadas de órgãos como coração, pulmões e rins, além do procedimento determinar agressões fisiológicas e dinâmicas importantes, com grande alteração hídrica, sangramento importante e eventual comprometimento renal.

As alterações hemodinâmicas durante a cirurgia de reconstrução da aorta estão associadas às condições pré-operatórias da circulação coronariana, da função miocárdica e do volume intravascular dos pacientes, à técnica anestésica e aos agentes empregados na anestesia, ao tipo de doença aórtica (aneurisma ou doença oclusiva) e do nível do pinçamento aórtico<sup>3,6,7</sup>.

Essas alterações podem ser evitadas ou minimizadas pela administração de fármacos vasodilatadores, como nitroprussiato de sódio<sup>8</sup> e nitroglicerina<sup>9</sup> durante o período de pinçamento aórtico.

Pelas ações de bradicardia e hipotensão arterial no sistema cardiovascular determinadas pelos  $\alpha_2$ -agonistas<sup>10</sup>, como a clonidina e, mais recentemente, a dexmedetomidina, esses fármacos podem se constituir em alternativas importantes no controle hemodinâmico dos pacientes submetidos à cirurgia aórtica.

Na literatura encontram-se poucas pesquisas referentes ao emprego da clonidina em cirurgia aórtica, com a maioria utilizando o fármaco por via oral. Assim, Quintin e col., em 1990<sup>11</sup> e 1996<sup>12</sup>, estudaram pacientes que receberam a clonidina por via oral, como medicação pré-anestésica, nas doses respectivas de  $4,7 \pm 1,2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e  $6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , e que foram submetidos à cirurgia aórtica abdominal. Em ambas as pesquisas, os autores verificaram que, durante os períodos de pinçamento e despinçamento aórticos, os níveis de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), da atividade de renina e da vasopressina plasmáticas foram menores do que no grupo controle, que não recebeu clonidina. Essas alterações foram acompanhadas de menores valores da pressão arterial e da frequência cardíaca. Segundo os autores, a maior estabilidade hemodinâmica nos grupos que receberam clonidina foi decorrente da menor descarga simpática durante a cirurgia.

De maneira semelhante, Quintin e col., em 1991<sup>13</sup>, ao utilizarem a clonidina por via venosa ( $7 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) durante período de 120 minutos no pós-operatório imediato de pacientes submetidos à cirurgia de aneurisma aórtico abdominal, verificaram que os pacientes também apresentaram menor liberação de catecolaminas, vasopressina e renina em relação ao grupo controle. Quanto ao aparelho cardiocirculatório, o grupo da clonidina apresentou menor incidência de hipertensão arterial e taquicardia, de intervenções com fármacos vasoativos, como nifedipina e propranolol, e de tremores, embora tenha apresentado maior necessidade de expansão volêmica.

Considerando-se as conseqüências hemodinâmicas deletérias que podem ocorrer durante o ato operatório do aneurisma aórtico abdominal e as ações da clonidina sobre o aparelho cardiocirculatório, propõe-se estudo experimental com objetivo de analisar o eventual efeito "protetor" da clonidina sobre as alterações hemodinâmicas decorrentes do pinçamento e despinçamento aórtico infra-renal.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal local, foram utilizados 16 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, com peso entre 18 e 25 kg. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, com oito cães em cada grupo, de acordo com a utilização ou não de clonidina:

G Controle: não se utilizou a clonidina.

G Clon: utilizou-se a clonidina, na dose inicial de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  imediatamente antes do pinçamento aórtico, seguida de  $2 \mu\text{g.min}^{-1}.\text{m}^2$  até o final do estudo.

Os grupos tiveram duas fases experimentais. Na primeira, foi feita indução anestésica, intubação traqueal, ventilação artificial, monitorização da ventilação, oxigenação, hemodinâmica cardiovascular e temperatura, seguida de laparotomia mediana para preparação da ligadura infra-renal da aorta. Na segunda fase, foi feita a ligadura infra-renal por período de 45 minutos, seguida da retirada da ligadura aórtica.

### Seqüência Experimental

Após jejum alimentar de 12 horas, mas com livre acesso à água, os animais, após indução anestésica com pentobarbital sódico ( $30 \text{mg.kg}^{-1}$ ) por via venosa, foram colocados em goteira de Claude Bernard, realizando-se a seguir:

1. Intubação traqueal e instalação da ventilação controlada a volume, empregando-se o respirador Ohmeda (EUA) acoplado ao aparelho de anestesia Excel 210 SE (Ohmeda, EUA) e sistema semifechado com absorvedor de  $\text{CO}_2$ , utilizando-se oxigênio ( $1 \text{L.min}^{-1}$ ) e ar comprimido ( $1 \text{L.min}^{-1}$ ). O volume corrente foi padronizado em  $15 \text{ml.kg}^{-1}$  e a frequência respiratória em 15-20 mov/min

- para manter a pressão expiratória final de CO<sub>2</sub> entre 35 e 42 mmHg;
2. Instalação do biomonitor AS3 da Datex Ohmeda (Finlândia) para leitura e registro dos parâmetros ventilatórios, de oxigenação, hemodinâmicos e de temperatura. Para a medida das pressões invasivas, o aparelho foi calibrado no nível da linha axilar média do cão;
  3. Instalação do eletrocardiógrafo de três canais (derivação D<sub>II</sub>), do sensor do termômetro no terço inferior do esôfago, do captador de amostra de gases expirados e inspirados junto à válvula em "Y" do circuito ventilatório para análise ventilométrica, dos gases inalados e exalados, e do sensor da saturação periférica da oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) colocado na língua do animal;
  4. Tricotomia das regiões cervical direita, axilar esquerda, abdominal anterior e inguinal esquerda.
  5. Dissecção e cateterismo da veia femoral esquerda com cateter de polietileno PE180 para infusão contínua da solução de Ringer com lactato (20 ml.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), por meio de bomba de infusão e para administração intermitente do cloreto de alcurônio, inicialmente na dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> e após, na dose de 0,06 mg.kg<sup>-1</sup>;
  6. Dissecção e cateterismo da veia jugular externa direita com introdutor 8,5F e passagem de cateter de Swan-Ganz 7F na artéria pulmonar, para medida do débito cardíaco por termodiluição e das pressões;
  7. Dissecção e cateterismo da artéria femoral esquerda, com cateter de polietileno PE240 para medida da pressão aórtica e controle do pinçamento e despinçamento aórticos;
  8. Dissecção e cateterismo da artéria axilar esquerda com cateter de polietileno PE180 para medida da pressão arterial média;
  9. Cateterização e esvaziamento vesical;
  10. Realização de laparotomia mediana e dissecção infra-renal da aorta. Colocação de fita cardíaca ao redor da aorta, imediatamente após a emergência das artérias renais, para posterior ligadura aórtica. A fita cardíaca foi transpassada em um pequeno tubo plástico de 15 cm. A incisão cirúrgica foi, em seguida, fechada ao redor do tubo plástico;
  11. Medida da distância entre a extremidade do focinho e o ânus, pela superfície ventral do cão, para determinação do comprimento do animal e cálculo da superfície corpórea;
  12. Cobertura dos animais com manta especial para insuflação de ar aquecido na temperatura de 42° - 46 °C, utilizando-se o aparelho WarmTouch da Mallinckrodt (EUA) para manter a temperatura central dos animais ao redor de 37,5° - 38 °C;
  13. Período de estabilização hemodinâmica, com duração de 15 minutos;
  14. Medida dos atributos (momento controle);
  15. Injeção venosa da primeira dose complementar de pentobarbital sódico (10 mg.kg<sup>-1</sup>) e do cloreto de alcurônio (0,06 mg.kg<sup>-1</sup>) quinze minutos após o momento controle;

16. Injeção venosa de clonidina seguida da infusão contínua do fármaco no grupo G Clon;
17. Injeção de heparina, por via venosa, na dose de 70 UI.kg<sup>-1</sup>, e após 3 minutos, realização de ligadura infra-renal da aorta, avançando-se o tubo plástico ao longo da fita cardíaca até que não mais houvesse registro de pressão arterial na artéria femoral;
18. Medida dos atributos após 10 (Ao10) e 25 (Ao25) minutos da ligadura aórtica;
19. Injeção venosa da segunda dose complementar de pentobarbital sódico (10 mg.kg<sup>-1</sup>) e de cloreto de alcurônio (0,06 mg.kg<sup>-1</sup>), 40 minutos após a ligadura aórtica;
20. Retirada da ligadura aórtica e medida dos atributos após 10 (DAo10) e 25 (DAo25) minutos da retirada da ligadura;
21. Término do experimento e sacrifício do animal com excesso de anestésico (pentobarbital sódico).

#### Atributos Estudados

Os atributos estudados foram: antropométricos - superfície corpórea dos animais; hemodinâmicos - frequência cardíaca (FC - bat/min), pressão arterial média (PAM - mmHg), pressão média do átrio direito (PAD - mmHg), pressão média da artéria pulmonar (PAP - mmHg), pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO - mmHg), índice cardíaco (IC - L/min/m<sup>2</sup>), índice sistólico (IS - ml/bat/m<sup>2</sup>), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS - dina.s/cm<sup>5</sup>.m<sup>2</sup>), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP - dina.s/cm<sup>5</sup>.m<sup>2</sup>), índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE - g/min/m<sup>2</sup>) e direito (ITSVD - g/min/m<sup>2</sup>).

Para os atributos que não foram obtidos diretamente, utilizou-se o *software* do biomonitor AS3 para a sua obtenção.

Os atributos estudados foram submetidos à Análise de Perfil<sup>14</sup>. Para a variável antropométrica, utilizou-se ANOVA. As estatísticas foram consideradas significantes quando  $p < 0,05$ . Os resultados são apresentados pela média  $\pm$  desvio-padrão dos valores obtidos.

#### RESULTADOS

Os grupos mostraram-se homogêneos em relação à superfície corpórea (G Controle:  $0,74 \pm 0,06$  e G Clon:  $0,72 \pm 0,07$ ;  $p > 0,05$ ).

A frequência cardíaca no grupo da clonidina foi sempre significativamente menor do que a do controle durante e após o pinçamento aórtico. No grupo controle houve diminuição significativa dos valores apenas após a despinçamento aórtico, enquanto no grupo da clonidina houve diminuição significativa após o pinçamento e despinçamento aórticos (Figura 1). A pressão arterial média foi significativamente maior no grupo controle, nos momentos do pinçamento aórtico, em relação ao grupo da clonidina. Os valores, no grupo controle, aumentaram significativamente no final do pinçamento aórtico (Ao25), mas diminuíram significativamente após o despinçamento aórtico. No grupo da clonidina, seus valores diminuíram significativamente durante e após o pinçamento aórtico

EFEITOS DA CLONIDINA NAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AO  
PINÇAMENTO AÓRTICO INFRA-RENAL. ESTUDO EXPERIMENTAL NO CÃO

(Figura 2). Os valores do índice cardíaco foram significativamente mais elevados no grupo controle do que no grupo clonidina (Figura 3).

No grupo controle, o aumento da pressão arterial média durante o pinçamento aórtico foi acompanhado por aumento significativo das pressões do átrio direito, artéria pulmonar e artéria pulmonar ocluída, dos índices cardíaco, sistólico e do trabalho sistólico dos ventrículos esquerdo e direito. Já no grupo da clonidina, durante o pinçamento aórtico, os valores das pressões do átrio direito e da artéria pulmonar ocluída, e dos índices sistólico e do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo aumentaram significativamente, enquanto os valores da pressão da artéria pulmonar e do índice cardíaco não se alteraram significativamente (Tabela I).

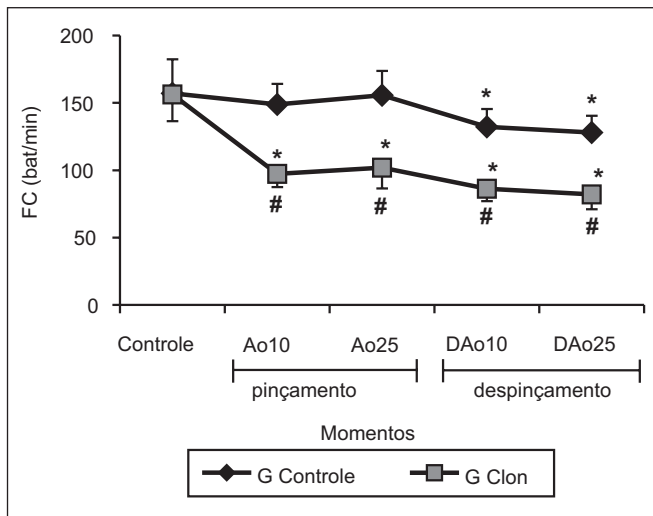


Figura 1 - Frequência Cardíaca (FC). Média e Desvio Padrão dos Valores Observados nos Grupos e Momentos  
#  $p < 0,05$ :  
G Controle > G Clon em Ao10, Ao25, DAo10 e DAo25  
\*  $p < 0,05$ :  
G Controle: (C = Ao10 = Ao25) > DAo10 > DAo25  
G Clon: C > (Ao10 = Ao25) > DAo10 > DAo25

Após a despinçamento aórtico, a maioria dos atributos hemodinâmicos que havia se elevado durante o pinçamento aórtico, diminuiu significativamente. Assim, no grupo controle, os valores das pressões da artéria pulmonar e artéria pulmonar ocluída, e dos índices cardíaco e do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo retornaram a valores próximos aos do controle. Outros atributos, nesse grupo, mantiveram-se significativamente elevados, como as pressões do átrio direito e do índice sistólico. Já o índice de resistência vascular sistêmica continuou sem alteração significativa, de maneira semelhante ao que já havia ocorrido durante o pinçamento aórtico. O índice de resistência vascular pulmonar, que havia diminuído durante o pinçamento aórtico, retornou a valores próximos aos do controle. No grupo clonidina, houve diminuição significativa do índice cardíaco e do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo. Por outro lado, alguns atributos permaneceram significativamente elevados, como as pressões do

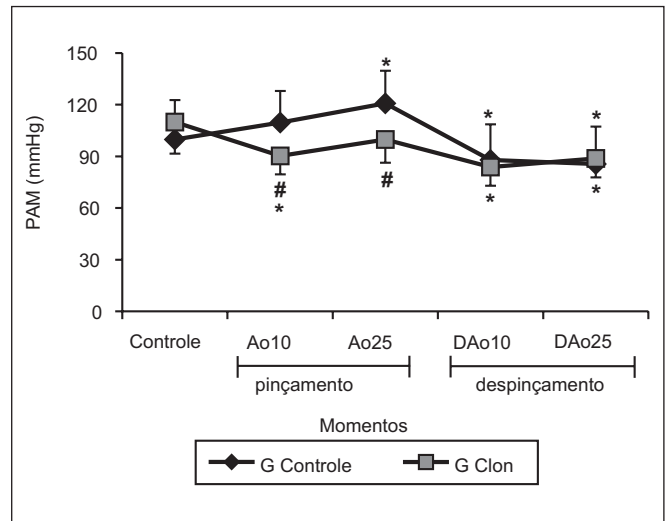


Figura 2 - Pressão Arterial Média (PAM). Média e Desvio Padrão dos Valores Observados nos Grupos e Momentos  
#  $p < 0,05$ :  
Em Ao10 e Ao25: G Controle > G Clon  
\*  $p < 0,05$ :  
G Controle: Ao25 > (C = Ao10) > (DAo10 = DAo25)  
G Clon: (C = Ao25) > (Ao10 = DAo10 = DAo25)

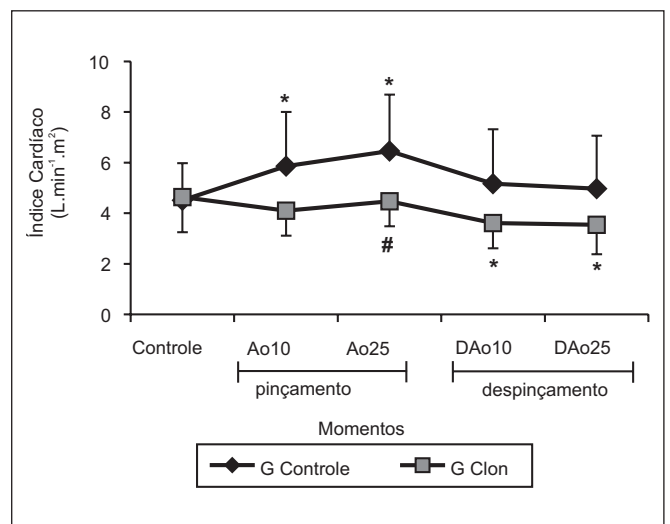


Figura 3 - Índice Cardíaco (IC). Média e Desvio Padrão dos Valores Observados nos Grupos e Momentos  
#  $p < 0,05$ :  
G Controle > G Clon em Ao25  
\*  $p < 0,05$ :  
G Controle: (C = DAo10 = DAo25) < Ao10 < Ao25  
G Clon: (C = Ao10 = Ao25) > (DAo10 = DAo25)

átrio direito e da artéria pulmonar ocluída, e o índice sistólico, enquanto o índice de resistência vascular pulmonar, que havia diminuído durante o pinçamento aórtico, aumentou para níveis semelhantes aos do controle. Os demais atributos, nesse grupo, não se alteraram significativamente em relação ao momento controle. Na comparação entre os grupos, os valores das pressões do átrio direito e da artéria pulmonar

Tabela I - Valores da Pressão Média do Átrio Direito (PAD), Pressão Média da Artéria Pulmonar (PAP), Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída (PAPO), Índice Sistólico (IS), Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), Índice do Trabalho Sistólico dos Ventriculos Direito (ITSVD) e Esquerdo (ITSVE) Obtidos nos Grupos e Momentos Estudados (Média ± DP)

Atributos	Grupos	Momentos				
		Controle	Ao10	Ao25	DAo10	DAo25
PAD(mmHg)	G Controle	-1,3 ± 2,4	-0,4 ± 2,9*	-0,3 ± 3,0*	-0,5 ± 2,8*	-0,3 ± 2,9*
	G Clon	0,7 ± 1,2	1,9 ± 1,1*	1,9 ± 1,0*	2,0 ± 1,2#*	1,9 ± 1,0*
PAP (mmHg)	G Controle	9,5 ± 2,3	11,6 ± 3,0*	12,6 ± 3,9*	10,4 ± 3,4	10,6 ± 3,0
	G Clon	12,1 ± 2,9	12,0 ± 2,9	12,8 ± 3,2	12,1 ± 2,6	12,8 ± 2,8
PAPO (mmHg)	G Controle	0,3 ± 2,5	1,6 ± 3,2*	2,2 ± 3,5*	1,0 ± 3,7	0,8 ± 3,4
	G Clon	2,0 ± 1,7	3,6 ± 1,4*	3,8 ± 1,3*	3,5 ± 1,1#*	3,4 ± 1,2*
IS (ml/bat/m <sup>2</sup> )	G Controle	28,6 ± 10,7	38,6 ± 12,5*	40,6 ± 12,1*	37,9 ± 13,5*	37,7 ± 13,7*
	G Clon	29,7 ± 9,9	42,4 ± 12,1*	44,9 ± 13,4*	42,1 ± 13,7*	43,4 ± 14,3*
IRVS (dina.s/cm <sup>5</sup> .m <sup>2</sup> )	G Controle	1945 ± 579	1676 ± 587	1709 ± 850	1603 ± 762	1603 ± 725
	G Clon	2059 ± 767	1847 ± 596	1853 ± 580	1983 ± 732	2201 ± 887
IRVP (dina.s/cm <sup>5</sup> .m <sup>2</sup> )	G Controle	185 ± 80	153 ± 64*	140 ± 48*	176 ± 113	201 ± 147
	G Clon	210 ± 97	177 ± 90*	171 ± 80*	215 ± 114	240 ± 121
ITSVD (g.min/m <sup>2</sup> )	G Controle	4,2 ± 1,8	6,5 ± 2,8*	7,4 ± 3,2*	5,9 ± 3,2*	5,9 ± 3,0*
	G Clon	5,0 ± 2,0	5,7 ± 2,1	6,4 ± 2,3	5,5 ± 1,8	6,1 ± 2,0
ITSVE (g.min/m <sup>2</sup> )	G Controle	38,6 ± 14,1	56,9 ± 20,1*	64,9 ± 21,4*	46,4 ± 20,6	45,6 ± 21,1
	G Clon	42,7 ± 12,9	49,3 ± 13,3	57,4 ± 14,7*	45,8 ± 16,2	49,6 ± 15,6

# diferença significativa entre momentos dos grupos (p < 0,05)

\* significância em relação ao momento controle do mesmo grupo (p < 0,05)

ocluída foram significativamente menores no grupo controle em relação aos da clonidina (Tabela I e Figura 3).

## DISCUSSÃO

A hipertensão arterial é sempre a resposta cardiovascular mais freqüente durante o pinçamento aórtico, acompanhada por aumento das pressões de enchimento<sup>3,7,15</sup>. Na presente pesquisa, o aumento da pressão arterial no grupo controle foi de pequena proporção (20%), mas em níveis já esperados quando se realiza pinçamento aórtico infra-renal<sup>3,7,15</sup>, acompanhada por aumento das pressões do átrio direito, da artéria pulmonar e da artéria pulmonar ocluída, e também dos índices cardíaco, sistólico e do trabalho sistólico dos ventrículos direito e esquerdo.

Vários autores têm observado aumento das pressões de enchimento durante o pinçamento aórtico<sup>7,15,16</sup>, enquanto outros autores não têm encontrado alterações dessas pressões<sup>8</sup>.

A resposta hemodinâmica que ocorreu durante o pinçamento aórtico na presente pesquisa pode ser explicado pela redistribuição do volume sangüíneo. Assim, os autores<sup>11</sup> observaram que ocorre recolhimento venoso passivo distal ao pinçamento e aumento da liberação de catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina, além de angiotensina, que determinam vasoconstrição, tanto proximal quanto distal ao pinçamento, diminuindo o sistema de capacitância. Em consequência, ocorre deslocamento do volume sangüíneo proximal ao pinçamento, com grande interferência no retorno venoso, dependendo do nível de pinçamento ser supra ou in-

fraceliaco. Assim, no supraceliaco, o retorno venoso aumenta sempre, porque o deslocamento do volume sangüíneo é feito em direção aos músculos proximais ao pinçamento, aos pulmões e ao cérebro. No infraceliaco, ocorre deslocamento do volume sangüíneo em direção aos órgãos esplâncnicos ou para outros tecidos proximais ao pinçamento. Se o tônus venoso estiver diminuído, haverá diminuição do retorno venoso, mas se estiver aumentado, haverá aumento do retorno venoso. Em consequência, a distribuição de sangue entre a vasculatura esplâncnica e a não esplâncnica determinará as alterações da pré-carga.

Por outro lado, muitos autores atribuem, como causa principal do aumento da pressão arterial média durante o pinçamento aórtico, o aumento súbito da impedância do fluxo aórtico, com aumento da pós-carga, acompanhado muitas vezes por diminuição do índice cardíaco<sup>3,7,8</sup>. Na presente pesquisa, o índice de resistência vascular sistêmica não se alterou significativamente em nenhum dos grupos estudados durante o pinçamento aórtico, enquanto o índice de resistência vascular pulmonar diminuiu significativamente nos dois grupos.

Além do nível do pinçamento aórtico, fator mais importante para que ocorram as alterações hemodinâmicas<sup>7</sup>, modificações no volume sangüíneo ou do tônus vascular esplâncnico, determinadas pela hidratação, pelo estado anestésico ou por ações de fármacos vasoativos, podem alterar tanto a redistribuição do volume sangüíneo, como o retorno venoso. Por outro lado, a doença cardíaca pode alterar a resposta adaptativa normal do coração à oclusão aórtica, ou seja, a dilatação compensatória do ventrículo esquerdo, o aumento

da contratilidade miocárdica por meio do mecanismo de Frank Starling e o aumento compensatório do fluxo sanguíneo coronariano. Se o paciente apresentar doença coronariana associada à limitada complacência ventricular esquerda, poderão ocorrer aumento exagerado da pressão arterial, aumento dos volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo, diminuição da fração de ejeção e aumento das pressões da artéria pulmonar, mesmo durante um pinçamento mais distal, como o infra-renal da aorta<sup>3</sup>.

As ações da clonidina sobre o aparelho cardiovascular parecem ter sido decisivas para que as alterações hemodinâmicas durante o pinçamento aórtico fossem atenuadas.

A clonidina, um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, ao ativar os  $\alpha_2$ -receptores pós-sinápticos do núcleo do trato solitário e do *locus coeruleus* do tronco encefálico, diminui o efluxo simpático e as catecolaminas circulantes<sup>11-13</sup>, com potencialização da atividade nervosa parassimpática, induzindo, dessa forma, redução da frequência cardíaca e da pressão arterial<sup>17</sup>. Nas terminações nervosas periféricas, a clonidina inibe a exocitose da noradrenalina, determinando vasodilatação e redução do cronotropismo cardíaco. Essas ações explicam, parcialmente, o efeito hipotensor e bradicardizante dos agonistas desses receptores. Existem também evidências de que os efeitos hipotensivos dos  $\alpha_2$ -agonistas são aumentados pela inibição periférica da transmissão ganglionar que esse fármacos determinam<sup>18</sup>.

Apesar de o conjunto de evidências, que relacionam a ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos com o efeito hipotensor e de bradicardia dos agonistas desses receptores, não se exclui a participação dos receptores imidazolínicos  $I_1$  situados no núcleo reticular, cuja ativação provocada pela clonidina, um derivado imidazolínico, pode determinar bradicardia e hipotensão arterial<sup>19</sup>.

Assim, os efeitos da hipotensão arterial e da bradicardia determinados pela clonidina foram importantes para que ocorresse diminuição (10% a 20%) da pressão arterial média e de 60% da frequência cardíaca durante o período de pinçamento aórtico. Essas ações impediram que o índice cardíaco aumentasse durante o pinçamento aórtico, pois houve aumento significativo do índice sistólico. O aumento das pressões de enchimento durante o pinçamento parece ter sido atenuado também pela clonidina, pois não houve aumento significativo da pressão da artéria pulmonar e do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito, embora ocorresse aumento das pressões do átrio direito e da artéria pulmonar ocluída.

O aumento das catecolaminas explica, em parte, o aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial que podem ocorrer após o pinçamento da aorta<sup>20</sup>. No entanto, as causas de descarga simpática durante o pinçamento e também no despinçamento aórtico são complexas e multifatoriais e geralmente ocorrem por mecanismos reflexos seguintes à hipertensão arterial e distensão aórtica ou à hipotensão arterial<sup>3</sup>.

O sistema renina-angiotensina apresenta aumento de atividade durante o pinçamento aórtico, fato observado em cães<sup>21</sup> e no homem<sup>22</sup>. O aumento da atividade da renina durante o

pinçamento supra-renal ocorre em decorrência da diminuição da pressão de perfusão nas arteríolas eferentes renais. No entanto, a causa do aumento de renina durante o pinçamento infra-renal não está perfeitamente determinada.

Intervenções farmacológicas para controle do aumento da pressão arterial são usualmente indicadas durante cirurgia da aorta. Como as causas do aumento da pressão arterial durante o pinçamento aórtico são multifatoriais, vários fármacos vasoativos, representativos de princípios farmacológicos diferenciados, têm sido utilizados para atenuação das respostas hemodinâmicas. Assim, têm sido empregados vasodilatadores, como o nitroprussiato de sódio<sup>8</sup>, inibidores da fosfodiesterase III<sup>8</sup>, bloqueadores do canal de cálcio<sup>22</sup>, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e  $\beta$ -bloqueadores, como o esmolol<sup>23</sup>.

Aclonidina, mesmo quando utilizada por via oral, como medicação pré-anestésica, parece atenuar a liberação de catecolaminas, renina e vasopressina, assim como o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, durante o pinçamento aórtico infra-renal<sup>11,12</sup>.

Assim, a clonidina e  $\alpha_2$ -agonistas mais específicos, como a dexmedetomidina, têm sido estudados em cirurgias que provocam grande liberação de catecolaminas, como as cirurgias cardíacas e aórticas, ou em pacientes que apresentam antecedentes de isquemia miocárdica<sup>12,24,25</sup>. Os autores têm sido unânimes em relatar diminuição e mesmo supressão dos níveis de catecolaminas após o emprego desses fármacos durante a cirurgia e no período pós-operatório imediato, com redução das intervenções farmacológicas, menor incidência de taquicardia, hipertensão arterial e de tremores, embora possa ocorrer maior necessidade de expansão volêmica. Há que se destacar ainda que, na circulação coronariana, a estimulação dos  $\alpha_2$ -receptores determina vasodilatação produzida, provavelmente, pela liberação de óxido nítrico no endotélio das artérias coronarianas ou de adenosina<sup>26</sup>. Em resumo, no modelo experimental utilizado, o pinçamento infra-renal da aorta, no grupo controle, caracterizou-se pelo aumento das pressões de enchimento, ou seja, da pré-carga, provavelmente por determinar redistribuição do volume sanguíneo, que contribuiu para o aumento da pressão arterial e dos índices cardíaco e sistólico. Por outro lado, o índice de resistência vascular sistêmica não se alterou significativamente, enquanto o índice de resistência vascular pulmonar diminuiu significativamente. Assim, o comportamento hemodinâmico foi diferente de outros modelos experimentais, nos quais o aumento da pressão arterial, durante o pinçamento aórtico, deve-se fundamentalmente ao aumento da resistência vascular sistêmica, ou seja, da pós-carga. No modelo empregado, as ações cardiovasculares de clonidina impediram que houvesse aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, mas pouco interferiu com o aumento do retorno venoso. Entretanto, não se conseguiu avaliar a sua ação sobre o índice de resistência vascular sistêmica, pois ele não se alterou no modelo proposto. O fato de a frequência cardíaca ter diminuído com a clonidina pode ter importância em paciente com doença coronariana.

No despinçamento aórtico, as principais alterações hemodinâmicas que ocorrem são a hipotensão arterial e a diminuição da resistência vascular sistêmica, determinadas tanto mecanicamente, pela retirada do pinçamento aórtico, como por atividade de mediadores, em sua maioria vasodilatadores, como radicais livres de oxigênio, prostaglandinas, endotoxinas, citocinas e fator depressor do miocárdio, entre outros, que são produzidos durante o pinçamento aórtico e liberados para a circulação após o estabelecimento da reperfusão distal, além da ocorrência de hipóxia e mesmo anóxia no território isquêmico, que podem provocar relaxamento da musculatura lisa vascular<sup>3</sup>.

Portanto, um mecanismo de retenção volêmica nos vasos distais ao pinçamento aórtico, associado ao aumento de fluxo sanguíneo para esta região, são as causas da diminuição do retorno venoso, débito cardíaco e pressão arterial após a liberação da oclusão aórtica. Por isso, há necessidade de reposição volêmica adequada para prevenir essas alterações. Na presente pesquisa, na qual se realizou grande expansão volêmica dos cães, certamente as pequenas alterações hemodinâmicas que ocorreram após o despinçamento aórtico devem ser creditadas a esse fator.

Nos dois grupos estudados, o comportamento hemodinâmico foi semelhante após o despinçamento infra-renal da aorta, embora com algumas diferenças significantes entre os grupos. Assim, a frequência cardíaca foi sempre menor no grupo da clonidina, enquanto as pressões do átrio direito e da artéria pulmonar ocluída foram significativamente mais elevadas, indicando que as pressões de enchimento foram mantidas nesse grupo. Certamente este fator foi muito importante para manutenção da pressão arterial média no grupo da clonidina, durante o despinçamento aórtico, apesar da reconhecida ação hipotensora desse fármaco.

Em conclusão, no cão e nas condições experimentais empregadas, a administração venosa contínua de clonidina alcançou o objetivo de atenuar as alterações cardiovasculares decorrentes do pinçamento aórtico infra-renal.

## ***Effects of Clonidine on Cardiovascular Responses to Infra-renal Aortic Cross-Clamping. Experimental Study in Dogs***

Renato Viccário Achôa, M.D.; Luiz Antonio Vane, TSA, M.D.; José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA, M.D.

### **INTRODUCTION**

Abdominal aortic aneurysms represent 65% of diagnosed cases, with a wide predominance of the infra-renal aortic portion<sup>1</sup>. It is estimated that 21:100,000 people/year present with abdominal aorta aneurysm<sup>2</sup> and this incidence shall increase with population aging.

Mortality rate is high (20% to 50%) in cases of aneurysm rupture and represents 1% to 6% of cases of elective abdominal aneurysm surgery<sup>3,4</sup>. Surgical repair may be conventional, with aneurysm resection via laparotomy, with trans or extraperitoneal access and biological or artificial prosthesis implants, or endovascular by transfemoral approach<sup>5</sup>. During conventional surgery and as part of the surgical technique, abdominal aorta is cross-clamped and unclamped, promoting major intra and postoperative hemodynamic changes<sup>3</sup>. In addition, surgery is performed in elderly patients with limited function and reserve of organs such as heart, lungs and kidneys, and the procedure inflicts major physiological and dynamic aggressions, with major hydration changes, bleeding and possible renal involvement.

Hemodynamic changes during aortic surgeries are associated to preoperative coronary circulation, myocardial function and intravascular volume conditions, to the anesthetic technique and anesthetic agents, to the type of aortic disease (aneurysm or occlusive disease) and to aortic cross-clamping level<sup>3,6,7</sup>.

These changes may be prevented or minimized with vasodilating drugs such as sodium nitropruside<sup>8</sup> and nitroglycerin<sup>9</sup>, during aortic cross-clamping.

Alpha<sub>2</sub>-agonists<sup>10</sup>, such as clonidine and more recently dexmedetomidine, have bradycardia and hypotension arterial actions on the cardiovascular system and might be major alternatives for hemodynamic control of patients submitted to aortic surgeries.

There are few studies in the literature on the use of clonidine in aortic surgeries, with most of them using it orally. So, Quintin et al., in 1990<sup>11</sup> and 1996<sup>12</sup>, have studied patients receiving oral clonidine as preanesthetic medication in the doses of  $4.7 \pm 1.2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  and  $6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , respectively, who were submitted to abdominal aortic surgeries. In both studies, authors have observed that during aortic cross-clamping and unclamping, the levels of catecholamines (epinephrine and norepinephrine), renin activity and plasma vasopressin were lower as compared to the control group, not receiving clonidine. These changes were followed by lower blood pressure and heart rate. According to the authors, better clonidine hemodynamic stability was a consequence of lower sympathetic discharge during surgery.

Similarly, Quintin et al., in 1991<sup>13</sup>, after administering intravenous clonidine ( $7 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) during 120 minutes in the immediate postoperative period of patients submitted to abdominal aortic surgeries, have observed that patients have also presented lower catecholamine, vasopressin and renin release as compared to the control group. There has been less hypertension and tachycardia, less interventions with vasoactive drugs, such as nifedipine and propranolol, and less shivering in the clonidine group, although with the need for higher volume expansion.

Considering noxious hemodynamic consequences which may occur during abdominal aortic surgery and the actions of clonidine on the cardiocirculatory system, this experimental study aimed at evaluating the possible "protective" effect of

clonidine on hemodynamic changes caused by infrarenal aorta cross-clamping and unclamping.

## METHODS

After the local Animal Research Ethics Committee approval, 16 adult dogs, of both genders and undefined breed, weighing 18 to 25 kg were used. Animals were randomly distributed in two groups of eight dogs, according to the use or not of clonidine:

Control group - no clonidine

Clon group - initial clonidine dose of  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  immediately before aortic cross-clamping, followed by  $2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$  until study completion.

Groups went through two experimental stages. The first consisted of anesthetic induction, tracheal intubation, artificial ventilation, monitoring of ventilation, oxygenation, hemodynamic and cardiovascular parameters and temperature, followed by medial laparotomy for infrarenal aortic cross-clamping. The second stage consisted of infrarenal aortic cross-clamping during 45 minutes, followed by aortic unclamping.

### Experimental Sequence

After 12 hours fast but with free access to water, anesthesia was induced with intravenous sodium pentobarbital ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), animals were placed on a Claude Bernard trough and the following procedures were performed:

1. Tracheal intubation and volume controlled ventilation installation using the Ohmeda ventilator (USA) coupled to the anesthesia machine Excel 210 SE (Ohmeda, USA) and a semi-closed system with  $\text{CO}_2$  absorber using oxygen ( $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ) and compressed air ( $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Tidal volume was standardized in  $15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  and respiratory rate in 15-20 mov/min to maintain  $\text{CO}_2$  end expiratory pressure between 35 and 42 mmHg;
2. Installation of Datex Ohmeda AS3 biomonitor (Finland) for reading and recording ventilatory, oxygenation, hemodynamic and temperature parameters. For invasive pressure measurement, the equipment was gagged at dogs' medial axillary level;
3. Installation of three-channel electrocardiographer ( $D_{II}$  lead), of thermometer sensor in the lower esophageal third, of the expired and inspired gases sampler analyzer close to the "Y" valve of the ventilatory circuit for ventilation and inspired and expired gases analysis, and of the hemoglobin peripheral saturation ( $\text{SpO}_2$ ) sensor placed on dogs' tongue;
4. Tricotomy of right cervical, left axillary, anterior abdominal and left inguinal regions;
5. Dissection and catheterization of left femoral vein with PE180 polyethylene catheter for lactated Ringer's continuous infusion ( $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) through infusion pump

- and for intermittent administration of alcuronium, initially in the dose of  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  and then at  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;
6. Dissection and catheterization of the right jugular vein with 8.5F introducer and insertion of 7F Swan-Ganz catheter in the pulmonary artery to measure cardiac output by thermodilution, and pressures;
7. Dissection and catheterization of the left femoral artery with PE240 polyethylene catheter to measure aortic pressure and control aortic cross-clamping and unclamping;
8. Dissection and catheterization of the left axillary artery with PE180 polyethylene catheter to measure mean blood pressure;
9. Vesical catheterization and emptying;
10. Median laparotomy and infrarenal aorta dissection. Placement of cardiac tape around the aorta immediately after renal arteries emergence for further aortic cross-clamping. Cardiac tape was inserted in a small 15 cm plastic tube. Surgical incision was then closed around the plastic tube;
11. Measurement of the distance from the muzzle edge to the anus through the ventral surface of the dog, to determine animal length and calculate body surface;
12. Covering of the animals with a special blanket for heated air inflation at a temperature of  $42^\circ - 46^\circ \text{C}$ , using Mallinckrodt Warm Touch equipment (USA) to maintain central temperature around  $37.5^\circ - 38^\circ \text{C}$ ;
13. Hemodynamic stabilization for 15 minutes;
14. Measurement of attributes (control moment);
15. Intravenous injection of the first additional sodium pentobarbital ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and alcuronium ( $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dose, 15 minutes after control moment;
16. Intravenous clonidine followed by its continuous infusion in the Clon group;
17. Intravenous  $70 \text{ UI} \cdot \text{kg}^{-1}$  heparin and, after 3 minutes, infrarenal aortic cross-clamping advancing the plastic tube along the cardiac tape until there was no longer blood pressure recorded in the femoral artery;
18. Attributes measurement 10 (Ao10) and 25 (Ao25) minutes after aortic cross-clamping;
19. Intravenous injection of the second additional sodium pentobarbital ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and alcuronium ( $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dose, 40 minutes after aortic cross-clamping;
20. Aortic unclamping and attributes measurement 10 (DAo10) and 25 (DAo25) minutes after aortic unclamping;
21. End of experiment and animals sacrifice with excess anesthesia (sodium pentobarbital).

### Studied Attributes

Studied attributes were: anthropometric - body surface; hemodynamic - heart rate (HR - beat/min), mean blood pressure (MBP - mmHg), mean right atrium pressure (DBP - mmHg), mean pulmonary artery pressure (PAP - mmHg), pulmonary wedge pressure (PWP - mmHg), cardiac index (CI -  $\text{L} \cdot \text{min} / \text{m}^2$ ), systolic index (SI -  $\text{ml} / \text{beat} / \text{m}^2$ ), systemic vascular



resistance (SVR - dyne.s/cm<sup>5</sup>.m<sup>2</sup>), pulmonary vascular resistance (PVR - dyne.s/cm<sup>5</sup>.m<sup>2</sup>), left ventricle systolic work (LVSW - g/min/m<sup>2</sup>) and right ventricle systolic work (RVSW - g/min/m<sup>2</sup>).

Attributes not directly obtained were obtained by the AS3 biomonitor.

Attributes were submitted to Profile Analysis<sup>14</sup>. ANOVA was used for anthropometric data. Statistics were considered significant when p < 0.05. Results are presented in mean ± standard deviation.

**RESULTS**

Groups were homogeneous in body surface (Control G: 0.74 ± 0.06 and Clon G: 0.72 ± 0.07; p > 0.05).

Heart rate was always significantly lower in the clonidine group as compared to the control group during and after aortic cross-clamping. There has been a significant decrease in control group values only after aortic unclamping, while in the clonidine group there has been significant decrease after aortic cross-clamping and unclamping (Figure 1). Mean blood pressure was significantly lower in the control group during aortic cross-clamping as compared to the clonidine group. Control group values have significantly increased at aortic cross-clamping completion, but were significantly decreased after aortic unclamping. Values have significantly decreased in the clonidine group during and after aortic cross-clamping (Figure 2). Cardiac index values were significantly higher in the control group as compared to the clonidine group (Figure 3).

Mean blood pressure increase in the control group during aortic cross-clamping was followed by a significant increase in right atrium, pulmonary artery and pulmonary wedge pressures, cardiac, systolic and left and right ventricles systolic work indices. In the clonidine group, right atrium and pulmonary wedge pressure, systolic and left ventricle systolic work

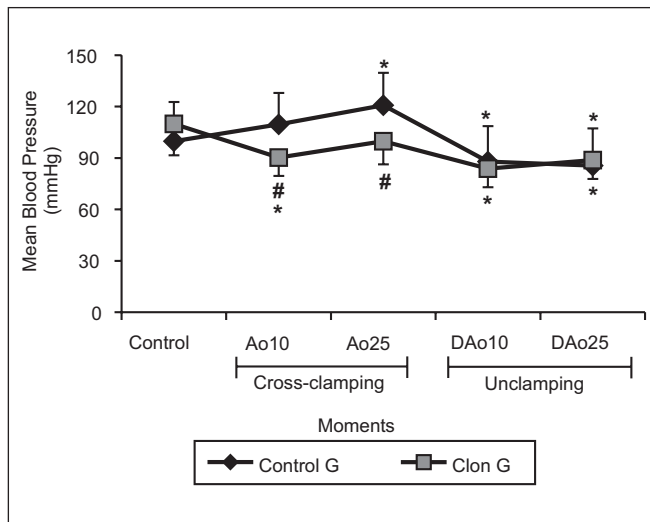


Figure 2 - Mean Blood Pressure (MBP). Mean and Standard Deviation of Values Observed in Groups and Moments  
# p < 0.05:  
In Ao10 and Ao25: G Control > G Clon  
\* p < 0.05:  
G Control: Ao25 > (C = Ao10) > (DAo10 = DAo25)  
G Clon: (C = Ao25) > (Ao10 = DAo10 = DAo25)

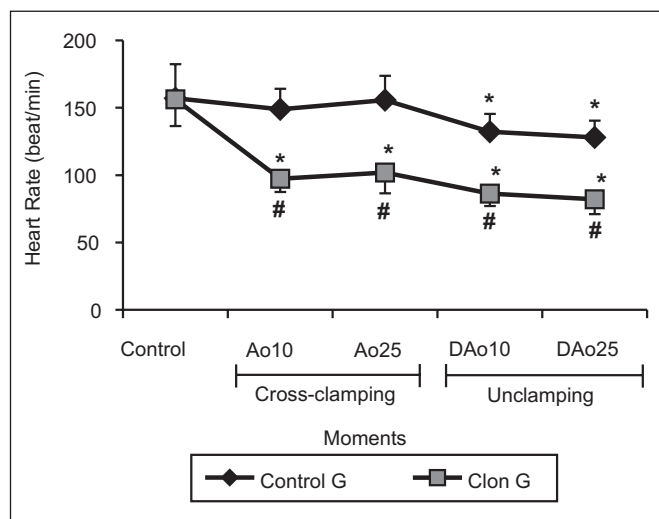


Figure 1 - Heart Rate (HR). Mean and Standard Deviation of Values Observed in Groups and Moments  
# p < 0.05:  
G Control > G Clon in Ao10, Ao25, DAo10 and DAo25  
\* p < 0.05:  
G Control: (C = Ao10 = Ao25) > DAo10 > DAo25  
G Clon: C > (Ao10 = Ao25) > DAo10 > DAo25

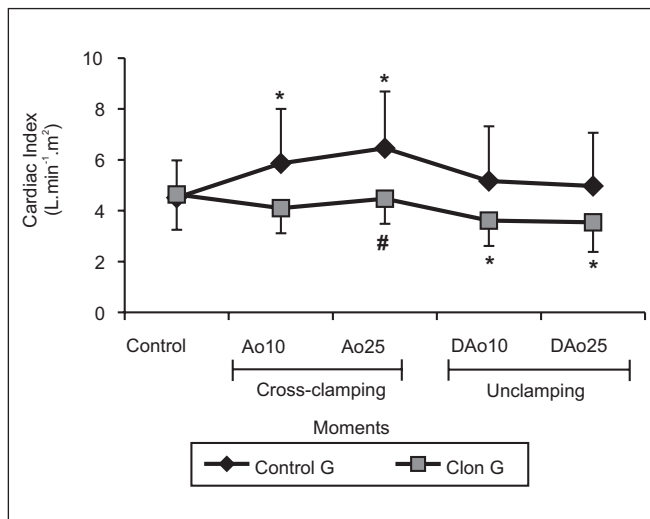


Figure 3 - Cardiac Index (CI). Mean and Standard Deviation of Values Observed in Groups and Moments  
# p < 0.05:  
G Control > G Clon in Ao25  
\* p < 0.05:  
G Control: (C = DAo10 = DAo25) < Ao10 < Ao25  
G Clon: (C = Ao10 = Ao25) > (DAo10 = DAo25)

indices were significantly increased during aortic cross-clamping, while pulmonary artery pressure and cardiac index were not significantly changed (Table I). After aortic unclamping, most hemodynamic attributes which had increased during aortic cross-clamping were significantly decreased. So, in the control group, pulmonary artery and pulmonary wedge pressure values, as well as cardiac and left ventricle systolic work indices, have returned to close to baseline values. Other attributes in this group have remained significantly high, such as right atrium pressure and systolic index. There have been no significant changes in systemic vascular resistance, similar to what had happened during aortic cross-clamping. Pulmonary vascular resistance, which had decreased during aortic cross-clamping, has returned to close to baseline values. There has been a significant decrease in cardiac index and left ventricle systolic work in the clonidine group. On the other hand, some attributes have remained significantly high, such as right atrium and pulmonary wedge pressures, and systolic index, while pulmonary vascular resistance, which had decreased during aortic cross-clamping, has increased to levels similar to baseline. Remaining attributes in this group were not significantly changed as compared to baseline values. Right atrium and pulmonary wedge pressures were significantly lower in the control group as compared to the clonidine group (Table I and Figure 3).

## DISCUSSION

Arterial hypertension is always the most common response during aortic cross-clamping and is followed by filling pressure increase<sup>3,7,15</sup>. In our study, blood pressure increase in the control group was mild (20%), but in expected levels when aortic cross-clamping is performed<sup>3,7,15</sup>, followed by increase in right atrium, pulmonary artery and pulmonary wedge pressures, cardiac and systolic indices, and right and left ventricle systolic work.

Several authors have observed filling pressure increase during aortic cross-clamping<sup>7,15,16</sup>, while others have not observed such changes<sup>8</sup>.

In our study, hemodynamic response during aortic cross-clamping may be explained by blood volume redistribution. So, the authors<sup>11</sup> have observed that there is a passive venous retreat distal to the cross-clamping and increase in catecholamine release, such as epinephrine and norepinephrine, in addition to angiotensin, which determine vasoconstriction both proximal and distal to the cross-clamping, decreasing the capacitance system. As a consequence, there is blood volume displacement proximal to the cross-clamping, significantly impairing venous return depending on the cross-clamping being supra or infra-celiac. In the supra-celiac cross-clamping, there is always venous return increase because blood volume displacement is toward muscles proximal to the cross-clamping, to lungs and brain. In the infra-celiac cross-clamping there is blood volume displacement toward splanchnic organs or other tissues proximal to the cross-clamping. If venous tone is decreased, there is decreased venous return, but if it is increased, there will be in-

Table I - Mean Right Atrium Pressure (DBP), Mean Pulmonary Artery Pressure (PAP), Pulmonary Wedge Pressure (PWP), Systolic Index (SI), Systemic Vascular Resistance Index (SVRI), Pulmonary Vascular Resistance Index (PVRI), Right Ventricle Systolic Work Index (RVSWI) and Left Ventricle Systolic Work Index (LVSWI) Obtained in Studied Groups and Moments (Mean ± SD)

Attributes	Groups	Moments				
		Control	Ao10	Ao25	DAo10	DAo25
DBP (mmHg)	G Control	-1.3 ± 2.4	-0.4 ± 2.9*	-0.3 ± 3.0*	-0.5 ± 2.8*	-0.3 ± 2.9*
	G Clon	0.7 ± 1.2	1.9 ± 1.1*	1.9 ± 1.0*	2.0 ± 1.2#*	1.9 ± 1.0*
PAP (mmHg)	G Control	9.5 ± 2.3	11.6 ± 3.0*	12.6 ± 3.9*	10.4 ± 3.4	10.6 ± 3.0
	G Clon	12.1 ± 2.9	12.0 ± 2.9	12.8 ± 3.2	12.1 ± 2.6	12.8 ± 2.8
PWP (mmHg)	G Control	0.3 ± 2.5	1.6 ± 3.2*	2.2 ± 3.5*	1.0 ± 3.7	0.8 ± 3.4
	G Clon	2.0 ± 1.7	3.6 ± 1.4*	3.8 ± 1.3*	3.5 ± 1.1#*	3.4 ± 1.2*
SI (ml/beat/m <sup>2</sup> )	G Control	28.6 ± 10.7	38.6 ± 12.5*	40.6 ± 12.1*	37.9 ± 13.5*	37.7 ± 13.7*
	G Clon	29.7 ± 9.9	42.4 ± 12.1*	44.9 ± 13.4*	42.1 ± 13.7*	43.4 ± 14.3*
SVRI (dyne.s/cm <sup>5</sup> .m <sup>2</sup> )	G Control	1945 ± 579	1676 ± 587	1709 ± 850	1603 ± 762	1603 ± 725
	G Clon	2059 ± 767	1847 ± 596	1853 ± 580	1983 ± 732	2201 ± 887
PVRI (dyne.s/cm <sup>5</sup> .m <sup>2</sup> )	G Control	185 ± 80	153 ± 64*	140 ± 48*	176 ± 113	201 ± 147
	G Clon	210 ± 97	177 ± 90*	171 ± 80*	215 ± 114	240 ± 121
RVSWI (g.min/m <sup>2</sup> )	G Control	4.2 ± 1.8	6.5 ± 2.8*	7.4 ± 3.2*	5.9 ± 3.2*	5.9 ± 3.0*
	G Clon	5.0 ± 2.0	5.7 ± 2.1	6.4 ± 2.3	5.5 ± 1.8	6.1 ± 2.0
LVSWI (g.min/m <sup>2</sup> )	G Control	38.6 ± 14.1	56.9 ± 20.1*	64.9 ± 21.4*	46.4 ± 20.6	45.6 ± 21.1
	G Clon	42.7 ± 12.9	49.3 ± 13.3	57.4 ± 14.7*	45.8 ± 16.2	49.6 ± 15.6

# significant difference among moments within groups (p < 0.05)

\* significant as compared to control moment of the same group (p < 0.05)

creased venous return. As a consequence, blood distribution between splanchnic and non-splanchnic vessels will determine preload changes.

On the other hand, several authors attribute as major cause for mean blood pressure increase during aortic cross-clamping the sudden increase in aortic flow impedance with afterload increase, very often followed by cardiac index decrease<sup>3,7,8</sup>. In our study, systemic vascular resistance was not significantly changed in both groups during aortic cross-clamping, while pulmonary vascular resistance was significantly decreased in both groups.

In addition to aortic cross-clamping level, which is the most important factor for hemodynamic changes<sup>7</sup>, blood volume or splanchnic vascular tone changes determined by hydration, anesthetic status or by vasoactive drugs may change both blood volume redistribution and venous return. On the other hand, cardiac diseases may change normal adaptive response of the heart to aortic occlusion, that is, left ventricle compensatory dilation, increased myocardial contractility by Franck Starting mechanism and compensatory coronary blood flow increase. If the patient has coronary disease associated to limited left ventricular compliance, there might be exaggerated blood pressure increase, increase in ventricular systolic and diastolic end volumes, ejection fraction decrease and pulmonary artery pressure increase even during more distal cross-clamping, such as infrarenal aortic cross-clamping<sup>3</sup>.

Clonidine actions on the cardiovascular system seem to have been decisive to attenuate hemodynamic changes during aortic cross-clamping.

Clonidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic, in activating post-synaptic solitary tract nucleus and brain stem locus coeruleus  $\alpha_2$ -receptors, decreases sympathetic efflux and circulating catecholamines<sup>11-13</sup>, with nervous parasympathetic activity potentiation, thus inducing heart rate and blood pressure decrease<sup>17</sup>. In peripheral nervous terminations, clonidine inhibits norepinephrine exocytosis, determining vasodilation and cardiac chronotropism decrease. These actions partially explain hypotension and bradycardia induced by such receptors. There are also evidences that hypotensive effects of  $\alpha_2$ -agonists are increased by peripheral inhibition of ganglionic transmission determined by such drugs<sup>18</sup>.

In spite of evidences relating  $\alpha_2$ -adrenergic receptors activation to arterial hypotension and bradycardia caused by these receptors' agonists, one cannot exclude the participation of imidazoline I<sub>2</sub> receptors located in the reticular nucleus which, when activated by clonidine, which is an imidazoline derivative, may determine bradycardia and arterial hypotension<sup>19</sup>.

So, clonidine-related arterial hypotension and bradycardia were important in determining mean blood pressure decrease (10% to 20%) and heart rate decrease (60%) during aortic cross-clamping. These actions prevented cardiac index to increase during aortic cross-clamping because there has been significant systolic index increase. Filling pressure increase during cross-clamping seems to have been also attenuated by clonidine because there has been no significant

increase in pulmonary artery pressure and in right ventricle systolic work, although there has been an increase in right atrium and pulmonary wedge pressures.

Increased catecholamines partially explain the increase in systemic vascular resistance and blood pressure which may occur after aortic cross-clamping<sup>20</sup>. However, the reasons for sympathetic discharge during cross-clamping and un-clamping are complex and multifactorial and in general are caused by reflex mechanisms following hypertension and aortic distension or arterial hypotension<sup>3</sup>.

Renin-angiotensin system's activity is increased during aortic cross-clamping and this has been observed both in dogs<sup>21</sup> and men<sup>22</sup>. Renin activity increase during supra-renal cross-clamping is a consequence of the decrease in renal efferent arterioles perfusion pressure. However, the reason for increased renin during infra-renal cross-clamping is not perfectly determined.

Pharmacological interventions to control blood pressure increase are commonly indicated during aortic surgery. Since the reasons for blood pressure increase during aortic cross-clamping are multifactorial, several vasoactive drugs, representative of differentiated pharmacological principles, have been used to attenuate hemodynamic responses. So, vasodilators, such as sodium nitropruside<sup>8</sup>, phosphodiesterase III inhibitors<sup>8</sup>, calcium channel blockers<sup>22</sup>, angiotensin converting enzyme inhibitors and  $\beta$ -blockers, such as esmolol<sup>23</sup>, have been used.

Clonidine, even when orally administered as preanesthetic medication, seems to attenuate catecholamine, renin and vasopressin release, as well as blood pressure and heart rate increase during infra-renal aortic cross-clamping<sup>11,12</sup>.

So, clonidine and more specific  $\alpha_2$ -agonists, such as dexmedetomidine, have been studied in surgeries causing major catecholamine release, such as cardiac and aortic surgeries, or in patients with history of myocardial ischemia<sup>12,24,25</sup>. Authors have been unanimous in reporting catecholamine levels decrease or even suppression with the use of such drugs during surgery and in the immediate post-operative period, with decreased pharmacological interventions, lower incidence of tachycardia, arterial hypertension and shivering, although there might be a higher need for volume expansion. It has to be further highlighted that, in the coronary circulation,  $\alpha_2$ -receptors stimulation determines vasodilation, probably caused by nitric oxide or adenosine release in the endothelium of coronary arteries<sup>26</sup>.

In summary, in our experimental model, aortic infra-renal cross-clamping in the control group was characterized by filling pressure increase, that is, preload, probably for determining blood volume redistribution, which has contributed to blood pressure and cardiac and systolic index increase. On the other hand, systemic vascular resistance has not significantly changed, while pulmonary vascular resistance has significantly decreased. So, the hemodynamic behavior was different from other experimental models where blood pressure increase during aortic cross-clamping was primarily due to systemic vascular resistance increase, that is, afterload. In our model, clonidine cardiovascular actions have prevented

blood pressure and heart rate increase, but have almost not interfered on systemic vascular resistance because it was not changed in our proposed model. Clonidine-induced heart rate decrease may be important for coronary disease patients.

Major hemodynamic changes during aortic unclamping are hypotension and systemic vascular resistance decrease, determined both mechanically by aortic unclamping, and by most vasodilating mediators activity, such as oxygen free radicals, prostaglandins, endotoxins, cytokines and myocardium depressing factor, among others, which are produced during aortic cross-clamping and released to circulation after distal perfusion recovery, in addition to the presence of hypoxia or even anoxia in the ischemic territory, which may cause vascular smooth muscles relaxation<sup>3</sup>.

So, a volume retention mechanism in vessels distal to aortic cross-clamping, associated to blood flow increase to this region, are reasons for venous return, cardiac output and blood pressure decrease after aortic unclamping. That is why adequate volume replacement is needed to prevent such changes. In our study, where major volume expansion was achieved in dogs, certainly minor hemodynamic changes seen after aortic unclamping should be credited to this factor. Hemodynamic behavior was similar in both groups after aortic-infra-renal unclamping, although with some significant differences between groups. Heart rate was always lower in the clonidine group, while right atrium and pulmonary wedge pressures were significantly higher, indicating that filling pressures were maintained in this group. Certainly this was a very important factor to maintain mean blood pressure in the clonidine group during aortic unclamping, in spite of the known hypotensive action of such drug.

In conclusion, in dogs and in our experimental conditions, continuous intravenous clonidine was able to attenuate cardiovascular changes caused by infra-renal aortic cross-clamping.

#### REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Jackson B - Surgery of Acquired Vascular Disorders: Aneurysms. Springfield: Charles C Thomas, 1969;43.
02. Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Pennen HJ et al - Abdominal aortic aneurysms: the changing natural history. *J Vasc Surg*, 1984;1:6-8.
03. Gelman S - The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology*, 1995;82:1026-1060.
04. Blankenstijn JD, Lindenburg FP, Vander Graaf Y et al - Influence of study design on reported mortality and morbidity rates after abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*, 1998;85:1624-1630.
05. Baxendale BR, Baker DM, Hutchinson A et al - Haemodynamic and metabolic response to endovascular repair of infra-renal aortic aneurysms. *Br J Anaesth*, 1996;77:581-585.
06. Cunningham AJ - Anaesthesia for Repair of Abdominal Aortic Aneurysms, em: *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992;49-69.
07. Roisen MF, Beaupre PN, Alpert RA et al - Monitoring with two-dimensional transesophageal echocardiography: Comparison of myocardial function in patients undergoing supra-celiac, suprarenal-infraceliac, or infrarenal aortic occlusion. *J Vasc Surg*, 1984;1:300-305.
08. Seeman-Lodding H, Biber B, Martner J et al - Cardiovascular responses to experimental infra-renal aortic cross-clamping. Modulating effects of isoflurane, sodium nitroprusside and milrinone. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:408-415.
09. Clark NJ, Stanley TH - Anesthesia for Vascular Surgery, em: Miller RD - *Anesthesia*. 4<sup>th</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone, 1994;1851-1895.
10. Braz JRC - Anestesia para Cirurgia da Aorta Abdominal, em: Braz JRC, Auler Jr JOC, Gomes do Amaral JL et al - *O Sistema Cardiovascular e a Anestesia*. 1<sup>a</sup> Ed, São Paulo, Fundação Editora UNESP e Artes Médicas, 1997;221-236.
11. Quintin L, Bonnet F, Macquin I et al - Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholamine and circulatory stability. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990;34:132-137.
12. Quintin L, Bouilloc X, Butin E et al - Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double-blind, controlled, randomized study. *Anesth Analg*, 1996;83:687-695.
13. Quintin L, Roudot F, Roux C et al - Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth*, 1991;66:108-115.
14. Morrison DF - *Multivariate Statistical Methods*. New York, Mc Graw Hill, 1967;338.
15. Bisinotto FMB - Comparação dos efeitos do halotano, isoflurano e sevoflurano sobre as funções cardiovascular, renal e de oxigenação em cães sob pinçamento aórtico infra-renal. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 2000;216
16. Harpole DH, Clements FM, Quill T et al - Right and left ventricular performance during and after abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg*, 1989;209:356-362.
17. MacMillan LB, Hein L, Smith MS et al - Central hypotensive effects of the alpha (2a)-adrenergic receptor subtype. *Science*, 1996;273:801-803
18. McCallum JB, Boban N, Hogan Q et al - The mechanism of  $\alpha_2$ -adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg*, 1998;87:503-510.
19. Reds DJ, Regunathan S, Meely MP - Imidazoline receptors and clonidine displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection and adrenomedullary secretion. *Am J Hypertens*, 1992;5:51S-55S.
20. Gelman S, Curtis SE, Bradley WE et al - Angiotensin and adrenoreceptors role in hemodynamic response to aortic cross-clamping. *Am J Physiol*, 1993;264:H14-H20.
21. Berkowitz HD, Shetty S - Renin release and renal cortical ischaemia following aortic cross clamping. *Arch Surg*, 1974;109:612-616.
22. Kataja J, Kaukinen S, Viinamaki O et al - Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of abdominal aorta. *J Cardiovasc Anesth*, 1989;3:425-432.
23. Ryan T, Mannion D, O'Brien W et al - Spinal cord perfusion pressure in dogs after control of proximal aortic hypertension during thoracic aortic cross-clamping with esmolol or sodium nitroprusside. *Anesthesiology*, 1993;78:317-325.
24. Myles PS, Hunt JO, Holdgaard HO et al - Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects on myocardial ischaemia and recovery. *Anaesth Intensive Care*, 1999;27:137-147.
25. Talk P, Chen R, Thomas R et al - The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:834-839.

26. Flack JW, Bloor BC, Flack WE et al - Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. *Anesthesiology*, 1987;67:11-19.

## RESUMEN

Achôa RV, Vane LA, Braz JRC - Efectos de la Clonidina en las Respuestas Cardiovasculares al Pinzamiento Aórtico Infra-Renal. Estudio Experimental en el Can

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** El pinzamiento aórtico infra-renal puede determinar alteraciones cardiovasculares. La clonidina, un  $\alpha_2$ -agonista, determina bradicardia y disminución de la presión arterial. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de la clonidina sobre la función cardiovascular, en canes sometidos a pinzamiento aórtico infra-renal.

**MÉTODO:** El estudio aleatorio fue realizado en 16 canes, distribuidos en dos grupos: G Control - sin la utilización de clonidina y G Clon - clonidina, en la dosis inicial de  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , por vía venosa, inmediatamente antes del pinzamiento aórtico infra-renal, seguido de  $2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$  hasta el final del estudio. En todos los animales fue realizada ligadura infra-renal de la aorta, por 45 minutos. Los atributos hemodinámicos fueron estudiados en los momentos C (control), después 10 (Ao10) y 25 (Ao25) minutos del pinzamiento aórtico, y después 10 (DAo10) y 25 (DAo25) minutos del despinzamiento aórtico.

**RESULTADOS:** Durante el pinzamiento aórtico, hubo diferencia significativa entre los grupos, en relación a la frecuencia cardíaca, presión arterial media e índice cardíaco (G Control > G Clon). Después del despinzamiento aórtico hubo diferencia significativa entre los grupos, en relación a la frecuencia cardíaca (G Control > G Clon) y presiones del atrio derecho y de la arteria pulmonar ocluida (G Clon > G Control). Durante el pinzamiento aórtico, hubo en los dos grupos, aumento significativo de las presiones del atrio derecho y arteria pulmonar ocluida, de los índices sistólico y del trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, y disminución del índice de resistencia vascular pulmonar. En el grupo control hubo aumento significativo de las presiones arterial media y de la arteria pulmonar, y de los índices cardíaco y del trabajo sistólico del ventrículo derecho. En el grupo clonidina, hubo disminución significativa de la frecuencia cardíaca. Después del despinzamiento aórtico, hubo en los dos grupos: disminución significativa de la frecuencia cardíaca y presión arterial media, en cuanto los valores de las presiones del atrio derecho e índice sistólico continuaron elevados. En el grupo control, los valores del índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho continuaron elevados en cuanto los valores del índice cardíaco retornaron a valores próximos a los del control. En el grupo clonidina, los valores de las presiones del atrio derecho y de la arteria pulmonar ocluida, y el índice sistólico, continuaron significativamente elevados.

**CONCLUSIONES:** En el can, en las condiciones experimentales empleadas, la administración venosa continua de clonidina atenúa las respuestas cardiovasculares decorrentes del pinzamiento aórtico infra-renal.