

## EMPREGO DA LEVOMEPRIMAZINA NO BLOQUEIO DA ARRITMIA INDUZIDA PELA ADRENALINA EM CÃES ANESTESIADOS PELO SEVOFLURANO

### THE USE OF LEVOMEPRIMAZINE TO BLOKADE THE ARRHYTHMIA INDUCED BY THE EPINEPHRINE IN DOGS ANESTHETIZED WITH SEVOFLURANE

Márlis Langenegger de Rezende<sup>1</sup> Paulo Sérgio Patto dos Santos<sup>2</sup>  
Newton Nunes<sup>3</sup> Aline Adriana Bolzan<sup>4</sup>

#### RESUMO

*Este experimento objetivou estudar o possível efeito antiarritmogênico da levomepromazina em cães anestesiados pelo sevoflurano e submetidos a doses crescentes de adrenalina. Para tal, foram empregados 21 animais adultos, machos e fêmeas, sem raça definida e considerados saudáveis. Os cães foram separados em dois grupos, sendo um de 11 (G1) e outro de 10 (G2) animais. O G1 recebeu, por via intravenosa, solução salina a 0,9%, na dose de 0,2ml/kg (placebo), seguida 15 minutos após, pela aplicação de tiopental, pela mesma via, na dose suficiente para abolir o reflexo laringotraqueal. Procedeu-se à intubação orotraqueal e iniciou-se a administração de sevoflurano a 2,5V%, em circuito anestésico semi-fechado. Decorridos 20 minutos da indução anestésica, iniciou-se a administração contínua, por via intravenosa, com emprego de bomba de infusão, de solução de adrenalina a 2%, em doses crescentes de 1, 2, 3, 4 e 5µg/kg/min (M1 a M5, respectivamente), com incremento da dose a intervalos de 10 minutos. Para o G2, empregou-se a mesma metodologia substituindo-se o placebo por levomepromazina, na dose de 1mg/kg. Foi tomado o traçado eletrocardiográfico, na derivação D2, a partir da indução da anestesia. Para efeito estatístico, foi considerado o número total de batimentos cardíacos de origem não sinusal, coincidentes com cada dose de adrenalina. Os dados numéricos foram submetidos à Análise de Perfil, quando foi possível constatar que as médias do G1 foram crescentes de M1 a M3, diminuindo a partir deste último, até M5. No G2, foi encontrada arritmia ventricular sustentada apenas em M5. Os achados permitiram concluir que a levomepromazina minimiza a arritmia ventricular sustentada, induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano.*

**Palavras-chave:** levomepromazina, arritmia, adrenalina, sevoflurano, cães.

#### SUMMARY

*The aim of this work was to study the use of levomepromazine, as an antiarrhythmogenic drug, in dogs anesthetized with sevoflurane. Twenty-one male and female healthy adult mixed breed dogs were used. The dogs were allocated in two groups, one with 11 (G1) and other with 10 (G2) animals. To G1 was administered, intravenously, 0.2ml/kg of 0.9% saline solution (placebo), followed by anesthetic induction with tiopental 15 minutes later. The intubation was proceeded, followed by immediate administration of sevoflurane at 2.5V% through semi-closed anesthetic circuit. After 20 minutes of the anesthetic induction, administration of 2% epinephrine solution had begun, in increasing doses of 1, 2, 3, 4 and 5µg/kg/min (M1 to M5, respectively), with increment of the doses at 10 minutes intervals. For G2 the same methodology was used, replacing the placebo by levomepromazine, at 1mg/kg. Electrocardiographic study was realized, in lead II, from the induction of the anesthesia. For statistical effect it was counted the total number of heart beats of non sinusal origin, coincident with each epinephrine dose. The numeric data were submitted to Analysis of Profile that demonstrated ventricular sustained arrhythmia, with the number of ectopic beatings growing from M1 to M3 and decreasing from M3 to M5, in G1. In G2, the ventricular sustained arrhythmia was observed only in M5. These results allowed the conclusion that levomepromazine minimizes ventricular epinephrine-induced arrhythmia in dogs anesthetized with sevoflurano.*

<sup>1</sup>Pós-graduanda do Curso de Mestrado em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) UNESP, Campus de Jaboticabal, SP.

<sup>2</sup>Pós-graduando do Curso de Mestrado em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia, FCAV/UNESP.

<sup>3</sup>Professor Assistente, Dr., Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária. FCAV/UNESP, Campus de Jaboticabal, 14870-000, Jaboticabal, SP. E-mail: newton@fcav.unesp.br. Autor para correspondência.

<sup>4</sup>Pós-graduanda do Curso de Doutorado em Medicina Veterinária – Área de Concentração em Cirurgia – FCAV / UNESP.

**Key words:** *levomepromazine, arrhythmia, epinephrine, sevoflurane, dogs.*

## INTRODUÇÃO

A busca pela segurança sempre norteou o desenvolvimento da anestesiologia. Drogas, técnicas e associações que conciliassem segurança e praticidade sempre foram almejadas. Na tentativa de minimizar o risco anestésico, o conhecimento das características e propriedades dos fármacos é fundamental.

A anestesia inalatória tornou-se técnica popular, devido, principalmente, à segurança e à facilidade de controle da profundidade anestésica. Porém, os anestésicos inalatórios podem promover um aumento da automaticidade do miocárdio e, conseqüentemente, a propagação de impulsos provenientes de focos ectópicos, especialmente no ventrículo. Eles sensibilizam o miocárdio ou seu sistema de condução à ação arritmogênica das catecolaminas endógenas e/ou exógenas, predispondo o animal às arritmias cardíacas (KATZ & BIGGER, 1970). Esse efeito é mais marcante na presença do halotano.

Dentre os anestésicos voláteis, o sevoflurano é uma droga relativamente recente, que vem sendo introduzida na prática clínico-cirúrgica. Embora ainda pouco estudado em Medicina Veterinária, apresenta características favoráveis, como o baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás, o que lhe confere rápida e suave indução e retorno anestésicos.

O sevoflurano parece não alterar o sistema de condução do coração, sendo considerado um dos anestésicos halogenados dotados de menor potencial arritmogênico. Pesquisas recentes vêm mostrando que seus efeitos sobre o sistema cardiovascular parecem semelhantes aos do isoflurano, com poucas exceções. Segundo ROLF & VAN AKEN (1996), HETTRICK *et al.* (1996) e EBERT (1996), o sevoflurano parece não estar associado ao aumento da frequência cardíaca. Por outro lado, MUTOH *et al.* (1997), LOWE *et al.* (1996) e BERNARD *et al.* (1990), observaram efeito cronotrópico positivo, com o uso do agente.

O sevoflurano tende a preservar o débito cardíaco, nas concentrações utilizadas na prática clínico-cirúrgica. Em concentrações mais elevadas, foi observada redução dessa variável (BERNARD *et al.*, 1990), promovendo ainda diminuição progressiva da pressão sangüínea, de maneira semelhante ao que ocorre com os demais anestésicos voláteis (EBERT, 1995; LOWE *et al.*, 1996).

O fármaco promove uma diminuição da contractilidade do miocárdio, a exemplo do que

ocorre com o isoflurano e o desflurano, e não potencializa as arritmias cardíacas induzidas pela adrenalina (EBERT, 1996). NAKAIGAWA *et al.* (1995) concluíram que o sevoflurano, assim como o isoflurano, não promove alterações no sistema de condução cardíaca, sendo importante na estabilidade do ritmo cardíaco durante a anestesia.

Os fenotiazínicos também são drogas de uso freqüente na rotina anestésica, tanto por seu efeito tranqüilizante, quanto pela potencialização de agentes anestésicos barbitúricos, não-barbitúricos e dissociativos. Produzem depressão do sistema nervoso central devido à sua ação sobre os centros nervosos inferiores, tálamo, hipotálamo e formação reticular. Apresentam ainda propriedades antieméticas, anti-histamínicas, antiespasmódicas (SHORT, 1987) e, principalmente, adrenolíticas (PARADIS *et al.*, 1959).

A levomepromazina é uma fenotiazina da "série mista", possuindo, dessa forma, atividades anti-histamínica e adrenolítica acentuadas (PARADIS *et al.*, 1959). Estudando o fármaco, NUNES *et al.* (1995) observaram atividade hipotensora, devido a bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico, dose-dependente, com diminuição da regulação vasomotora. Esses efeitos impediriam a elevação da pressão arterial pela catecolamina (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991), que parece estar associada ao aparecimento de complexos prematuros ventriculares (LEMKE *et al.*, 1994). As propriedades antiarritmogênicas da levomepromazina foram estudadas por NUNES (1995), que observou prevenção de complexos prematuros ventriculares em cães anestesiados pela quetamina e que receberam doses crescentes de adrenalina, demonstrando que o fármaco merece receber maiores estudos, quanto a essa característica, em associações com outras drogas.

No que se refere à catecolamina, tal escolha se baseia em citações da literatura relativas à utilização da adrenalina nos estudos de arritmogenicidade, sendo sua dose arritmogênica estabelecida por TRANQUILLI *et al.* (1986) como aquela necessária à produção de quatro ou mais contrações prematuras ventriculares, intermitentes ou contínuas, num intervalo de 15 segundos.

Este experimento teve por objetivo estudar as propriedades antiarritmogênicas da levomepromazina em cães anestesiados pelo sevoflurano, e submetidos a doses crescentes de adrenalina.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 21 cães (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758), machos e fêmeas, sem raça definida, adultos, considerados sadios,

evitando-se fêmeas prenhes ou em estro, fornecidos pelo canil do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias – FCAV/UNESP, Campus de Jaboticabal, SP. Para o estudo das variáveis de interesse, o total de animais selecionados e protocolados foi dividido, aleatoriamente, em dois grupos, sendo um de 11 animais (G1) e outro de 10 animais (G2), mantidos em jejum alimentar e hídrico por 12 e 3 horas, respectivamente, para ato contínuo, receberem as drogas.

Os animais do G1 receberam, por via intravenosa, solução salina a 0,9%, na dose de 0,2mℓ/kg (placebo), seguida 15 minutos após, pela indução anestésica através da administração, pela mesma via, de tiopental sódico<sup>a</sup>, na dose média de 12,5mg/kg ou aquela necessária para abolir o reflexo laringotraqueal. Procedeu-se então a intubação orotraqueal, sendo a sonda acoplada a equipamento para administração de anestésico volátil em circuito valvular tipo “semi-fechado”<sup>b</sup>. Imediatamente iniciou-se a administração de sevoflurano<sup>c</sup> a 2,5V%, diluído em oxigênio (30mℓ/kg). Decorridos 20 minutos do início da anestesia volátil, teve início a aplicação contínua, através de bomba de infusão<sup>d</sup>, por via intravenosa, de adrenalina<sup>e</sup> a 0,02mg/mℓ, diluída em solução salina a 0,9% na dose inicial de 1μg/kg/minuto. A cada 10 minutos do início da administração da catecolamina, esta dose foi acrescida em 1μg/kg/minuto, até a dose máxima de 5μg/kg/minuto, sendo esta última dose administrada durante 10 minutos. Nos animais do G2, empregou-se a mesma metodologia, substituindo-se o placebo pela levomepromazina<sup>f</sup>, administrada pela mesma via, na dose de 1mg/kg.

Os animais permaneceram sob monitoramento cardíaco contínuo, na derivação D2, desde a indução anestésica, através de eletrocardiograma digital<sup>g</sup>. Os momentos (M1 a M5) referem o número total de batimentos cardíacos de origem não sinusal correspondentes às doses crescentes de adrenalina (1, 2, 3, 4, 5μg/kg/minuto, respectivamente). A avaliação estatística foi efetuada por meio da Análise de Perfil (MORRISON, 1967 e CURI, 1980).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o experimento, observaram-se, nos animais do G1, a ocorrência de batimentos de origem nodal, bloqueios de ramos direito e esquerdo, fusões, ritmos de escape ventricular e despolarizações advindas de focos ectópicos ventri-

culares de localização não determinada. No G2, entretanto, não se observaram batimentos de origem não sinusal, a exceção de M5, no qual um único animal apresentou 3 contrações prematuras ventriculares num período de 10 minutos, valor esse que, segundo TRANQUILLI *et al.* (1986), não é característico de arritmia sustentada.

As curvas obtidas dos grupos apresentaram perfis diferentes. Os valores médios obtidos da contagem de figuras eletrocardiográficas anormais em G1 foram sempre superiores aos de G2. As médias se apresentaram crescentes até M3, diminuindo a partir deste último até M5. Os valores médios de G2, entretanto, permaneceram constantes sobre o eixo das abscissas (Figura 1).

Os valores obtidos no grupo controle (G1) tendem para uma arritmia de caráter dose-dependente, apresentando valores crescentes até o M3, que corresponde à infusão contínua de 3μg/kg/minuto. A partir deste momento, apesar do acréscimo constante das doses da catecolamina, observa-se uma queda nas médias que se prolonga até M5, sugerindo uma saturação de receptores, provavelmente do tipo  $\alpha$  (NUNES, 1995).

Embora esse grupo, no qual o sevoflurano foi utilizado isoladamente, tenha apresentado figuras eletrocardiográficas anormais durante todos os momentos, tais achados se revelaram muito discretos nos dois momentos iniciais, correspondentes às infusões de 1 e 2μg/kg/minuto da catecolamina, sugerindo que o sevoflurano não potencializa as arritmias cardíacas induzidas pela adrenalina, conforme descreveu EBERT (1996). Fato este que vem corroborar a afirmativa de NAKAIGAWA *et al.* (1995), quanto à estabilidade do ritmo cardíaco fornecida pelo sevoflurano, devido, possivelmente, à não interferência do fármaco no sistema de condução cardíaca.

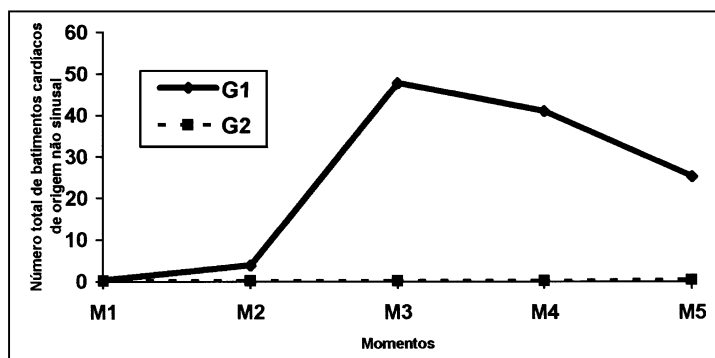


Figura 1 - Representação gráfica das médias do número total de batimentos cardíacos de origem não sinusal em cães anestesiados pelo sevoflurano e pré-tratados com levomepromazina (G2) ou placebo (G1).

No grupo 2, onde os animais foram pré-tratados com levomepromazina, a adrenalina não produziu efeitos observáveis com relação às doses crescentes infundidas, o que demonstra uma ação antiarrítmica da fenotiazina, que poderia advir do bloqueio alfa-adrenérgico característico das fenotiazinas. Esse achado pode confirmar a assertiva de NUNES (1995), relativamente aos receptores envolvidos no fenômeno. Os achados confirmam a hipótese de HOFFMAN & LEFKOWITZ (1991), segundo a qual a elevação da pressão arterial, bloqueada pela fenotiazina, contribuiria para o não aparecimento de eventos elétricos de origem ectópica. Os resultados encontrados por LEMKE *et al.* (1994) também coincidem com os dos autores supracitados, bem como com os do presente experimento.

Comparando-se as médias obtidas entre os grupos, nos vários momentos, observa-se claramente o efeito antiarritmogênico da levomepromazina, a qual impediu, no G2, o aparecimento de figuras eletrocardiográficas não-sinusais, em número significativo, mesmo em presença de concentrações elevadas de adrenalina, o que comprova a acentuada propriedade adrenolítica da fenotiazina, descrita por PARADIS *et al.* (1959). Provavelmente, a levomepromazina teria indicações de uso clínico, no pré-tratamento de cães, em situações que envolvessem descarga endógena elevada de catecolaminas.

## CONCLUSÃO

Em frente aos resultados obtidos, pode-se concluir que a levomepromazina minimiza a arritmia ventricular induzida pela adrenalina, nas doses empregadas, em cães anestesiados pelo sevoflurano.

## FONTES DE AQUISIÇÃO

<sup>a</sup> Thionembatal – Abbot Laboratórios do Brasil Ltda.

<sup>b</sup> Takaoka mod. KT 13.

<sup>c</sup> Sevorane – Abbot Laboratórios do Brasil Ltda.

<sup>d</sup> Lifemed mod. FARS 600 – processo FAPESP n° 95/2763-1.

<sup>e</sup> Cloridrato de adrenalina 1/1000 – Laboratório Santista Ltda.

<sup>f</sup> Neozine – Rhodia S.A. Divisão farmacêutica

<sup>g</sup> TEB mod.ECG-PC software versão 1.10 – processo FAPESP 95/2763-1.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNARD, J.M., WOUTERS, P.F., DOURSOUT, M.F. *et al.* Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v.72, n.4, p.659-662, 1990.
- CURI, P.R. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. **Rev Bras Estat**, v.41, n.161, p.137-150, 1980.
- EBERT, T.J., HARKIN, C.P., MUZI, M. Cardiovascular responses to sevoflurane; a review. **Anesth Analg**, v.81, n.6, p.11-22, 1995.
- EBERT, T.J. Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. **Acta Anaesthesiol Belg**, v.47, n.1, p.15-21, 1996.
- HETRICK, D.A., PAGEL, P.S., WARLTIER, D.C. Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. **Anesthesiology**, v.85, n. 2, p.404-413, 1996.
- HOFFMAN, B.B., LEFKOWITZ, R.J. Catecolaminas e drogas simpatomiméticas. In: GILMAN, A.G., RALL, T.W., NIES, A.S., *et al.* **Goodman & Gilman**; as bases farmacológicas da terapêutica. 8. ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 1991. p.123-143.
- KATZ, R.L., BIGGER, J.T. Cardiac arrhythmia during anesthesia and operation. **Anesthesiology**, v.33, p.193-213, 1970.
- LEMKE, K.A., TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C. *et al.* Influence of cholinergic blockade on the development of epinephrine-induced ventricular arrhythmias in halothane and isoflurane-anesthetized dogs. **Vet Surg**, v.23, p.61-66, 1994.
- LOWE, D., HETRICK, D.A., PAGEL, P.S. *et al.* Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. **Anesthesiology**, v.85, n.1, p.112-120, 1996.
- MORRISON, D.F. **Multivariate statistical methods**. New York: Mac Graw Hill Book, 1967. 388p.
- MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H.Y. *et al.* Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halotane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **Am J Vet Res**, v.58, n.8, p.885-890, 1997.
- NAKAIGAWA, Y., AKAZAWA, S., SHIMIZU, R. *et al.* Comparison of the effects of halotane, isoflurane, and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs. **Anesth Analg**, v.81, n.2, p.249-253, 1995.
- NUNES, N. **Efeitos cardiocirculatórios da associação de levomepromazina e quetamina, em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pelo propranolol**. Botucatu, 1995. 142p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, 1995.
- NUNES, N., POMPERMAYER, L.G., PIROLO, J. *et al.* Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão produzida pela levomepromazina em cães. **Braz J Vet Res An Sci**, v.32, n.2, p.120-124, 1995.
- PARADIS, B., PLANTE, G., AUBUT, J.A. La levomepromazine (Nozinam ou 7044 RP). **Laval Med**, v.38, p.433-447, 1959.
- ROLF, N., VAN AKEN, H. The cardiovascular effects of sevoflurane. **Anaesthesist**, v.45, Suppl 1, p.14-21, 1996.
- SHORT, C.E. **Principles & practice in veterinary anesthesia**. Baltimore : Willian & Wilkins, 1987. 669p.
- TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., BENSON, G.J. *et al.* Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine (ADE) following xylazine administration to halothane-anesthetized dogs. **J Vet Pharmacol Therap**, v.9, n.2, p.198-203, 1986.