

Efeitos do Sevoflurano e do Desflurano sobre o Sistema Respiratório *

Pedro Poso Ruiz-Neto TSA¹, Elaine Rahal Rodas Messias²

Ruiz-Neto PP, Messias ERR - Efeitos do Sevoflurano e do Desflurano sobre o Sistema Respiratório

Ruiz-Neto PP, Messias ERR - Sevoflurane and Desflurane Effects on Respiratory System

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Volátil: desflurano, sevoflurano; SISTEMA RESPIRATÓRIO

KEY WORDS: ANESTHETICS, Volatile: desflurane, sevoflurane; RESPIRATORY SYSTEM

A anestesia geral inalatória, com ou sem utilização de bloqueadores neuromusculares, exerce efeitos específicos sobre os vários mecanismos que controlam a função respiratória. Durante a anestesia há depressão do metabolismo e, dependendo do plano anestésico, pode ocorrer alteração no processo de oxigenação tecidual.

Ocorrem também modificações na resistência das vias aéreas e na complacência pulmonar. A resistência das vias aéreas aumenta provavelmente pela diminuição da capacidade residual funcional, intubação traqueal e obstrução de vias aéreas no paciente anestesiado, não intubado, em ventilação espontânea.

Os anestésicos inalatórios produzem efeitos dose-dependente no padrão respiratório, na resposta ventilatória ao dióxido de carbono e à hipóxia, na resistência das vias aéreas e na resposta da vasoconstrição pulmonar hipóxica.

Ao se empregar os agentes inalatórios em concentrações clínicas observa-se que a respiração espontânea é preservada, embora a ventilação pulmonar diminua durante a anestesia, em decorrência do menor volume corrente. O aumento da frequência respiratória é freqüentemente observado, não sendo, todavia, suficiente para compensar o volume minuto, que não retorna aos valores pré-anestésicos.

A maioria dos agentes inalatórios recentemente introduzidos na prática clínica tem, em comum, algumas características da farmacocinética, que permitem ajuste rápido e preciso para os efeitos desejados e recuperação rápida dos parâmetros fisiológicos. O sevoflurano e o desflurano apresentam estas características. Os novos agentes inalatórios têm propriedades farmacocinéticas diferentes do halotano e do isoflurano, principalmente pela baixa solubilidade sangüínea que possuem. O sevoflurano possui coeficiente de partilha sangue/gás de 0,68 e o desflurano de 0,42, sendo o agente inalatório de menor coeficiente.

O sevoflurano produz efeito depressor no sistema cardiovascular e respiratório, dose-dependente, e de intensidade similar ao isoflurano¹. A depressão do sistema respiratório é mais pronunciada em relação ao enflurano e ao halotano, à 1 CAM. Os efeitos depressores levam à diminuição do volume-minuto, inibe a resposta vasoconstritora hipóxica e a contração da musculatura lisa traqueal¹. Comparado com outros anestésicos inalatórios, possui menor efeito irritativo nas vias aéreas e induz com menor intensidade o reflexo de tosse, podendo ser indicado na indução inalatória em adultos e principalmente crianças¹.

O desflurano é estruturalmente similar ao isoflurano, apresentando propriedades que parecem torná-lo útil e seguro para a prática anestésica. A solubilidade no sangue (coeficiente de partilha sangue/gás de 0,42), no cérebro (coeficiente de partição cérebro/gás de 0,5) e em outros tecidos é extremamente baixa (menor que todos os anestésicos inalatórios), o que resulta em importantes vantagens para a utilização clínica. A indução e recuperação anestésicas são rápidas, e há possibilidade de utilização com baixos fluxos, diminuindo custos². Possui estabilidade física igual ou maior que os agentes inalatórios utilizados atualmente³. Nas concentrações utilizadas na prática clínica, os efeitos cardiorrespiratórios são similares ao isoflurano, porém durante indução anestésica há sinais de irritação das vias aéreas, como tosse e laringoespasmos. Estas características limitam a utilização do desflurano para indução anestésica, principalmente em crianças³.

* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP (FMUSP)

1. Professor Doutor na Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Anestesia do Instituto do Coração do HC da FMUSP

2. Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia do Instituto do Coração do HC da FMUSP. Mestranda da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

Correspondência para Dr. Pedro Poso Ruiz-Neto
Rua Vicente Félix, 60-62
01410-020 São Paulo, SP

Apresentado em 08 de junho de 1998
Aceito para publicação em 13 de novembro de 1998

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Revisaremos neste artigo os efeitos sobre o sistema respiratório produzidos pelo sevoflurano e desflurano, dois recentes agentes inalatórios gerais introduzidos na prática clínica, comparando-os entre si e com os efeitos produzidos pelo halotano, enflurano e isoflurano.

Efeitos sobre a Resposta Ventilatória ao CO₂

Os anestésicos inalatórios deprimem a curva de resposta ventilatória ao CO₂ de forma dose-dependente. Não há diferença significativa entre os diferentes anestésicos inalatórios, e a resposta à pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) é abolida se administrar doses cerca de 1,5 e duas vezes a concentração alveolar mínima (CAM) ^{1,4}.

O sevoflurano é um potente anestésico inalatório apresentando CAM aproximada de 2,05 % para adultos ¹. Promove rápida indução e recuperação anestésica. Como outros anestésicos inalatórios, produz depressão ventilatória dose-dependente, mais pronunciada que o halotano, e similar ao isoflurano ¹. Causa menor irritação de vias aéreas e com menor frequência induz reflexo de tosse ¹. Os novos agentes, sevoflurano e desflurano, deprimem a ventilação de forma pronunciada, levando à apnéia entre 1,5 e 2,0 vezes a CAM. Ambos os agentes diminuem a resposta ventilatória ao aumento da PaCO₂. A depressão ventilatória associada ao sevoflurano ocorre provavelmente através da combinação de alterações da contratilidade diafragmática e depressão central dos neurônios respiratórios medulares ⁴. Há aumento da frequência respiratória e diminuição do volume corrente, elevação da PaCO₂ e diminuição do pH plasmático, ocorrendo apnéia entre 1,5 e 2 CAM ⁴. O aumento da frequência respiratória não é suficiente para compensar a diminuição do volume corrente e o resultado final é diminuição do volume-minuto.

Estudo comparativo entre sevoflurano e halotano, à 1,1 CAM e à 1,4 CAM, demonstrou que durante a anestesia com sevoflurano, o volume corrente diminuiu com o aprofundamento do plano anestésico ⁵. A frequência respiratória aumentou, mas não o suficiente para compensar a diminuição do volume-minuto. Ao contrário, durante anestesia com halotano, a frequência respiratória aumentou e foi suficiente para compensar a diminuição do volume corrente, mantendo volume-minuto similar ao do período pré-anestésico. Empregando-se concentrações de 1,1 CAM, a frequência respiratória foi significativamente menor no grupo sevoflurano e com 1,4 CAM, a frequência respiratória e o volume-minuto foram menores no grupo sevoflurano. O volume corrente foi similar nos dois grupos, em ambas as concentrações utilizadas. Não houve diferença significativa na PaCO₂ à 1,1 CAM, mas a 1,4 CAM, a PaCO₂ foi maior no grupo sevoflurano ⁵. Os re-

sultados sugerem que o sevoflurano é um depressor respiratório mais potente que o halotano em concentrações iguais a 1,4 CAM, porém não há evidências de diferença entre a depressão ventilatória ocasionada pelos dois agentes em concentrações correspondentes 1,1 CAM. Portanto, na prática clínica, não está demonstrado que nas concentrações habitualmente empregadas o sevoflurano deprima a ventilação com maior intensidade que o halotano.

Kochi e col ⁶ estudaram os efeitos de 1 CAM de halotano e sevoflurano no padrão ventilatório e na mecânica respiratória. Os tempos inspiratórios, expiratórios e o volume corrente foram maiores após administração de sevoflurano, em relação ao halotano, o que indica a possibilidade de diferentes ações no mecanismo central de regulação da ventilação. A análise da curva de pressão de oclusão traqueal, obtida através da medida de pressão traqueal 0,1 segundo após o início da inspiração, fornece informações sobre o estímulo inspiratório. As medidas de pressão de oclusão foram menores com o sevoflurano, e a curva de pressão de oclusão entre os dois agentes foi diferente (figura 1). O halotano e o sevoflurano parecem produzir diferentes efeitos no centro respiratório, pois à 1,0 CAM, a duração do ciclo respiratório, medida através das curvas de pressão de oclusão, é maior com a exposição ao sevoflurano ^{6,7}. Parece que o sevoflurano e o halotano atuam de forma diversa no diafragma e na musculatura diafragmática e intercostal. A partir destes resultados, Kochi e col ⁷ postularam que os agentes sevoflurano e o halotano têm diferentes efeitos nos centros respiratórios.

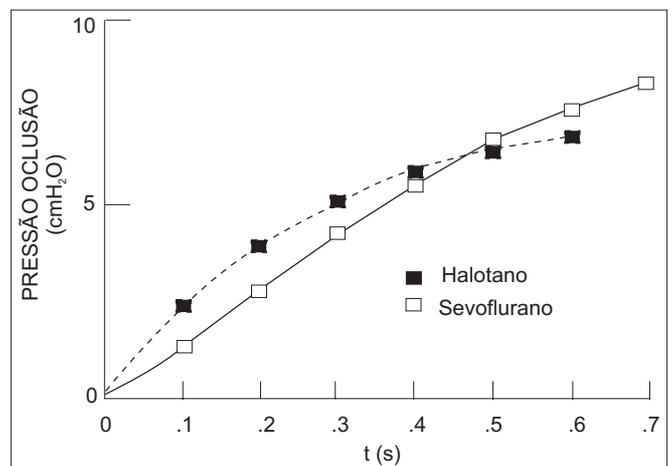


Figura 1 - Curvas de pressão de oclusão em pacientes anestesiados com halotano e sevoflurano

Freqüentemente os agentes inalatórios são empregados em associação com o óxido nitroso. Nesta situação clínica há dificuldade em se comparar os efeitos provocados pelo óxido nitroso, mas é bem estabelecido que a redução

da concentração do anestésico volátil obtida quando se associa o N_2O resulta em aumento da ventilação pulmonar e diminuição da $PaCO_2$. Doi e col⁸ estudaram os efeitos da combinação de sevoflurano e N_2O em pacientes submetidos à cirurgia de cabeça e pescoço. Os pacientes receberam 1,3 CAM de sevoflurano, 1,5 CAM de sevoflurano, 0,9 CAM de sevoflurano com 0,4 CAM de N_2O , ou 1,1 CAM de sevoflurano com 0,4 CAM de N_2O . A hiper-capnia ocorreu em função do plano anestésico e a $PaCO_2$ diminuiu com a substituição de 0,4 CAM de sevoflurano pela concentração equivalente de N_2O . Em todos os grupos de pacientes, sem estimulação cirúrgica, o volume corrente e o volume minuto diminuíram com o aprofundamento do plano anestésico, apesar do aumento da frequência respiratória durante a anestesia em relação ao valor pré-operatório. Com a redução de 0,4 CAM de sevoflurano pelo emprego de N_2O , observou-se que o volume corrente retornou próximo dos valores pré-anestésicos.

O desflurano é o menos potente dentre os agentes atualmente em uso, com CAM entre 6 e 7%. Também deprime a ventilação de maneira dose-dependente como os demais agentes inalatórios. A exposição de concentração inspirada de 5,4% em 10 voluntários, demonstrou que há depressão da ventilação através da redução do volume corrente e, como com o sevoflurano, a compensação pelo aumento da frequência respiratória não é suficiente para restaurar o volume minuto aos níveis pré-anestésicos³.

Os efeitos ventilatórios do desflurano, com ou sem N_2O , em voluntários saudáveis, foram avaliados através de dois grupos, que receberam doses equivalentes a 0,83, 1,24 e 1,66 CAM, de maneira progressiva, com oxigênio a 100% ou oxigênio com 60% de N_2O . Houve diminuição do volume corrente e aumento da frequência respiratória em todas as concentrações de desflurano utilizadas, com ou sem N_2O . O aumento da frequência respiratória foi maior com 1,24 e 1,66 CAM no grupo com N_2O . O volume minuto foi maior no grupo com N_2O a 1,66 CAM. A resposta à $PaCO_2$ diminuiu com a progressão da concentração anestésica, em ambos os grupos. A utilização de desflurano aumentou o curto-circuito pulmonar, independente da dose administrada⁹.

Efeito sobre a Resposta Ventilatória à Hipóxia

O sevoflurano e o desflurano, em concentrações sub-anestésicas, diminuem a resposta ventilatória à hipóxia, de forma similar aos demais anestésicos inalatórios como halotano, isoflurano e enflurano^{10,11}. Quantitativamente, a depressão causada pelo desflurano e sevoflurano é menor em relação aos demais agentes. A figura 2 ilustra a depressão da resposta ventilatória à hipóxia causada pelos anestésicos inalatórios.

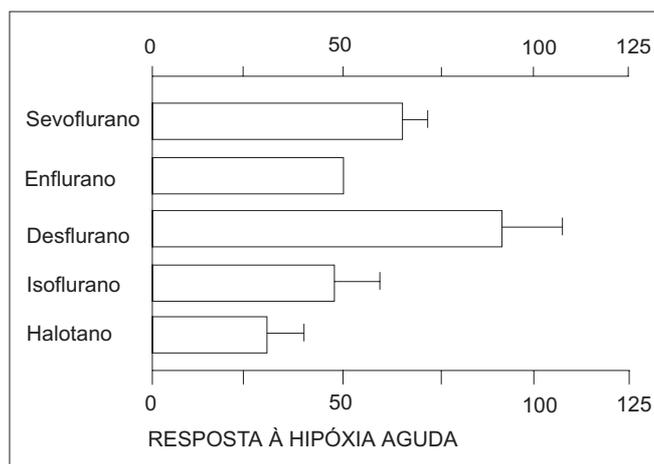


Figura 2 - Efeitos de 0,1 CAM de sevoflurano, enflurano, desflurano, isoflurano e halotano sobre a resposta ventilatória à hipóxia, em % da resposta em relação ao controle

Embora esteja bem estabelecido que a estimulação cirúrgica durante anestesia com respiração espontânea aumenta o volume minuto e diminui a concentração do CO_2 expirado, poucos são os dados a respeito da influência da dor aguda no controle ventilatório em pacientes acordados e sedados. Sarton e col¹² investigaram a resposta ventilatória em voluntários hipóxicos, acordados ou sedados com sevoflurano, na vigência ou não de estímulo doloroso. O objetivo foi verificar a influência da dor aguda na resposta ventilatória em condições de hipóxia, e determinar se o estímulo doloroso antagoniza a depressão da resposta ventilatória hipóxica causada pelo sevoflurano à 0,1 CAM. Os parâmetros estudados foram volume-minuto, volume corrente, saturação arterial de oxigênio, CO_2 e O_2 exalados. A ventilação no período sem hipóxia foi similar no grupo controle e no grupo sevoflurano, enquanto o estímulo doloroso aumentou o volume-minuto nos dois grupos, de forma similar. Durante o período de hipóxia, o estímulo doloroso não causou variações do volume-minuto no grupo controle e no grupo sevoflurano. A concentração de 0,1 CAM de sevoflurano, por si, não causou nenhuma modificação no volume-minuto, mas durante os períodos de hipóxia diminuiu a resposta ventilatória na presença ou ausência de estímulo doloroso. A depressão da resposta ventilatória à hipóxia causada pela concentração subanestésica de sevoflurano não é modificada por estímulo doloroso agudo, indicando que a ação do sevoflurano, assim como o isoflurano e o halotano, ocorre provavelmente em quimiorreceptores periféricos (corpos carotídeos), parecendo ser pouco importante a ação no sistema nervoso central¹². O desflurano reduz a resposta ao dióxido de carbono em concentrações anestésicas correspondentes à aproximadamente 0,8 CAM⁹. Nestes valores de concentração alveolar, ocorre depressão respiratória central, periférica

(corpos carotídeos) e/ou das vias eferentes entre os centros respiratórios e músculos respiratórios.

Dahan e col¹¹ investigaram os efeitos de concentrações subanestésicas de desflurano (0,1 CAM) sobre o controle ventilatório, particularmente nos corpos carotídeos, para verificar a resposta ventilatória à hipóxia em voluntários normocapnêicos e hiperapnêicos. O objetivo foi avaliar os efeitos do desflurano na potencialização da resposta hipóxica pelo dióxido de carbono, efeito que, acredita-se, é originado nos quimiorreceptores periféricos. Concluíram que o desflurano exerce pequeno efeito sobre a resposta ventilatória à hipóxia em normocapnia em contraste com os resultados de estudos com halotano e isoflurano. Observaram, também, que o desflurano reduz a potencialização da resposta ventilatória à hipóxia induzida pela hiperapnia, mostrando eventual efeito nos mecanismos periféricos de controle da respiração.

Efeito sobre os músculos respiratórios

As variações da pressão parcial arterial de CO₂ refletem, por um lado, os efeitos depressores dos anestésicos inalatórios no centro respiratório. Porém outro mecanismo envolvido é a interferência destes agentes com a função dos músculos respiratórios. Estes efeitos são de particular importância, pois causam alterações dos volumes e curto-circuitos pulmonares.

Ao final da expiração, no indivíduo acordado, há leve tensão nos músculos inspiratórios e relaxamento dos músculos expiratórios, portanto há forças tendendo a manter o volume pulmonar¹³. Após a indução anestésica ocorre perda progressiva do tônus da musculatura intercostal com preservação da ação do diafragma, porém com aparecimento de tônus nos músculos abdominais expiratórios ao final da expiração. Ocorre aumento da pressão intra-abdominal, deslocamento cefálico do diafragma e diminuição da capacidade residual funcional (CRF). O indivíduo em posição supina perde aproximadamente um litro de CRF, e a indução anestésica leva a perda adicional de 500 ml¹⁴.

A diminuição da CRF é proporcional a idade do paciente. A variação da CRF diminui o calibre das vias aéreas, principalmente nas áreas dependentes (ou inferiores) do pulmão. Este efeito é compensado pela ação broncodilatadora de todos os anestésicos inalatórios.

Um dos métodos de avaliação da função diafragmática é a medida da pressão transdiafragmática, calculada pela diferença entre as pressões esofágica e gástrica. Desta forma obtém-se a pressão criada durante a contração do diafragma.

O sevoflurano altera a função diafragmática por diminuição da transmissão neuromuscular e/ou excitação de membrana, pois há diminuição seletiva da resposta con-

trátil à estimulação de alta frequência, reduzindo a margem de segurança em situações em que a fadiga muscular pode se estabelecer, como demonstraram Ide e col¹⁵. Estes autores observaram também que o sevoflurano, em concentrações equivalentes à até 2 CAM, não tem efeito significativo na pressão transdiafragmática nas faixas fisiológicas de neuroestimulação (até 50 Hz). Porém à 2 CAM, com estimulação suprafisiológica (100Hz) e potencialmente associadas com fadiga muscular, ocorre diminuição da pressão transdiafragmática¹⁵. A figura 3 demonstra os efeitos do sevoflurano na pressão transdiafragmática.

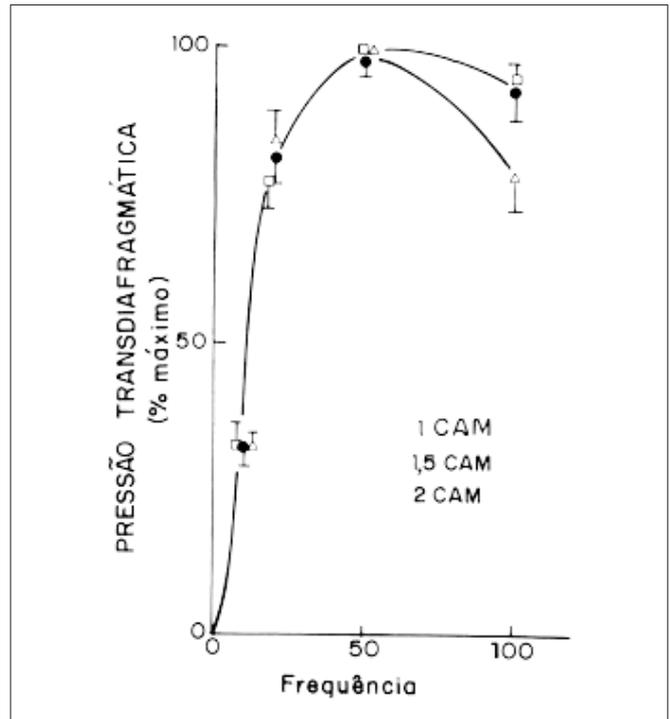


Figura 3 - Relação entre força e frequência diafragmáticas em três níveis de anestesia com sevoflurano em cães

O estudo da atividade mioelétrica das partes crural e costal do diafragma, com estimulação de até 20Hz e com exposição de até 1,5 CAM de sevoflurano não demonstrou alterações da contratilidade. Entretanto, com exposição à 1,0 e 1,5 CAM, e estimulação de 50 e 100Hz, a pressão transdiafragmática e atividade da porção crural do músculo diminuem significativamente. À 1,5 CAM ocorre fenômeno de fadiga¹⁶. Provavelmente a sensibilidade ao sevoflurano é diferente nas porções crural e costal do diafragma e a diminuição da contratilidade diafragmática, após exposição ao sevoflurano, ocorre por depressão da porção crural. As partes crural e costal do diafragma são músculos diferentes, com mecanismo de ação, desenvolvimento embrionário e inervação segmentar distintas. A diferença na sensibilidade das duas partes diafragmáti-

cas aos anestésicos inalatórios pode ser causada pelo tipo de fibra muscular e/ou distribuição desigual do fluxo sanguíneo diafragmático existentes nas regiões crural e costal¹⁶. Quanto ao fluxo sanguíneo diafragmático, a energia necessária para o diafragma sustentar a contração muscular depende do fluxo sanguíneo ao músculo. Há relatos indicando que o limite de autorregulação do diafragma situa-se acima de 70 mmHg. O efeito dos anestésicos inalatórios na autorregulação ou a distribuição do fluxo sanguíneo diafragmático às porções crural e costal mereceria mais estudos. Mais investigações são necessárias, incluindo medidas de débito cardíaco, fluxo sanguíneo diafragmático e relação oferta/consumo de oxigênio para elucidar os efeitos circulatórios dos anestésicos inalatórios na contratilidade diafragmática.

Efeitos na Resistência das Vias Aéreas

A musculatura lisa das vias aéreas se estende até os bronquíolos terminais e possui inervação simpática e parassimpática. O tônus intrínseco da via aérea é modulado pela complexa combinação de fatores neurais e humorais, que podem ser vistos na figura 4. A acetilcolina, a histamina e a estimulação mecânica do nervo vago aumentam a quantidade de GMP cíclico disponível em relação ao AMP cíclico, com aumento do tônus broncomotor. Os receptores β_2 estão presentes na árvore respiratória e, quando estimulados, promovem aumento do AMP cíclico e broncodilatação.

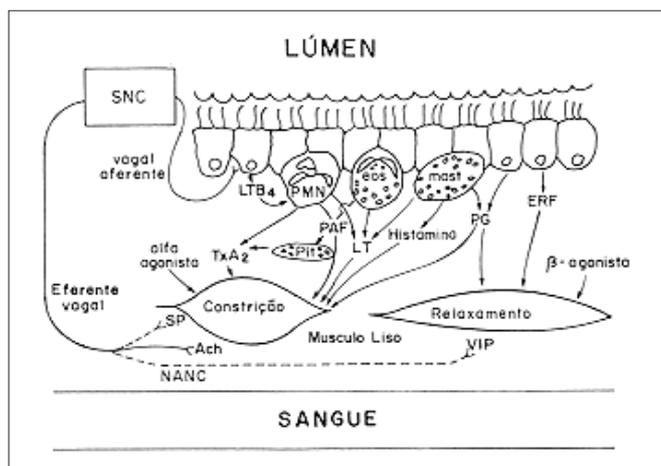


Figura 4 - Tônus intrínseco das vias aéreas - fatores neurais e humorais. Componentes da via aérea:

SNC- sistema nervoso central; PMN- polimorfonucleares; eos: eosinófilos; mast- mastócitos; LBT4- leucotrieno B4; LT- outros leucotrienos; PAF- fator ativador plaquetário; TxA2- tromboxane A2; PG- prostaglandinas; ERF- fator relaxante derivado do endotélio; SP- substância P; Ach- acetilcolina; VIP- polipeptídeo intestinal vasoativo; NANC- via eferente não adrenérgica e não colinérgica

Os anestésicos inalatórios possuem efeito broncodilatador. Os mecanismos que alteram o calibre das vias aéreas incluem bloqueio de reflexos aéreos, efeito direto de relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas, inibição da liberação de mediadores inflamatórios broncoativos e aumento do tônus β -adrenérgico¹⁷. A ação é dose-dependente e o mecanismo predominante não é conhecido, havendo dúvidas entre ação direta na musculatura lisa e inibição de reflexos vagais. O efeito broncodilatador dos anestésicos inalatórios não é antagonizado por fármacos β -bloqueadores¹⁷. A administração de agentes inalatórios através de circulação extracorpórea não causa efeito broncodilatador, o que sugere ação direta na musculatura lisa das vias aéreas e/ou ação reflexa local, via nervo vago.

De acordo com modelos experimentais em cães, em concentrações equipotentes o efeito broncodilatador dos diversos agentes, em ordem decrescente, é: halotano; isoflurano; enflurano e sevoflurano¹.

As variações do diâmetro das vias aéreas são geralmente medidas através de variações da resistência, calculada através das medidas de fluxo e pressão, que não diferenciam as variações do diâmetro nas vias aéreas de diferentes calibres. A tomografia computadorizada de alta resolução detecta variações no calibre das vias aéreas de até 1 mm de diâmetro, que não podem ser avaliadas com as medidas de resistências. Este método foi utilizado para comparar os efeitos do halotano e do isoflurano a 0,6, 1,1, e 1,7 CAM, em cães que receberam histamina por via venosa. As vias aéreas foram divididas, de acordo com seu diâmetro, em pequenas (menor que 3 mm), médias (entre 3 e 7 mm) e grandes (maiores que 7 mm). Em baixas concentrações, até 1,1 CAM, o halotano é mais eficaz no tratamento do broncoespasmo em relação ao isoflurano, principalmente em vias aéreas de pequeno e médio calibre. Possuem a mesma ação em vias aéreas de grande calibre. Porém à 1,7 CAM não há diferença significativa entre os dois agentes, qualquer que seja o diâmetro estudado¹⁸.

Maltais e col¹⁹ estudaram as anormalidades da mecânica respiratória e a resposta à anestesia inalatória sob ventilação mecânica em três pacientes jovens com mal asmático. Administraram isoflurano em concentração inicial inspirada de 0,25%, aumentando até a concentração necessária para o controle do broncoespasmo ou tendência a diminuição acentuada da pressão arterial. As concentrações máximas utilizadas foram de 1,25%, 2,0%, e 3,0% para os pacientes 1, 2, e 3, respectivamente. Observaram diminuição acentuada da resistência mínima das vias aéreas, com pouca variação da resistência máxima. A resistência mínima reflete a resistência das vias aéreas, enquanto a resistência máxima reflete as variações de pressão devido às propriedades viscoelásticas do tecido pulmonar e da caixa torácica. Portanto, o isoflurano age

reduzindo o tônus muscular liso da via aérea, tendo pouco efeito nas propriedades do tecido pulmonar. Houve diminuição da pressão positiva final expiratória intrínseca e da hiperinsuflação pulmonar dinâmica, indicando aumento do diâmetro das vias aéreas durante a utilização de isoflurano. A complacência pulmonar permaneceu inalterada.

Ruiz-Neto e col²⁰ utilizando o mesmo método observaram resultados semelhantes investigando os efeitos de concentrações subclínicas de isoflurano na mecânica respiratória. O isoflurano parece ser de grande valor terapêutico em pacientes asmáticos que não respondem à terapia convencional, devido a menor ação cardiorespiratória deste agente.

Após administração de histamina em cães, Hashimoto e col²¹ estudaram a área transeccional das vias aéreas por broncofibroscopia, após tratamento com sevoflurano e enflurano, em concentrações progressivas entre 0 e 3%. Ambos os agentes aumentaram a área transeccional das vias aéreas, de forma dose-dependente, não havendo diferenças na atividade broncodilatadora entre os dois agentes. O mesmo autor, comparando sevoflurano, enflurano e halotano em concentrações equivalentes à CAM de 0,2, 0,4, 0,8 e 1,6, concluiu que o sevoflurano promove relaxamento de vias aéreas com a mesma potência que o halotano e o enflurano²².

Em modelo experimental de anafilaxia em cães, através da aplicação de histamina por via venosa, o sevoflurano foi tão efetivo quanto o isoflurano em atenuar o broncoespasmo, sendo embora menos potente que o halotano quando as variações da resistência de vias aéreas e complacência pulmonar dinâmica foram analisadas¹.

Concluindo, os mecanismos através dos quais os agentes inalatórios alteram o calibre das vias aéreas e previnem ou revertem o broncoespasmo, são complexos e envolvem inibição de vias nervosas. Embora o halotano seja o agente mais recomendado em praticamente todos os relatos de literatura, principalmente para pacientes asmáticos ou enfisematosos, o isoflurano e o sevoflurano são alternativas aceitáveis.

O desflurano tem efeito broncodilatador potente e, em altas concentrações, parece ser mais eficaz que o halotano. Estudos com tecido pulmonar isolado de cães, pré-tratados com acetilcolina, demonstraram que em concentrações iguais à 2,5 CAM o desflurano promove grande relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas, tanto proximais quanto distais, em intensidade maior que o halotano²³. À 2,0 CAM o efeito do desflurano foi maior que o do halotano, porém apenas nas vias aéreas distais. Com 1 CAM não houve diferença entre os dois agentes, tanto nas vias aéreas distais quanto proximais. Em qualquer concentração, o efeito dos dois agentes foi mais pronunciado nas vias aéreas distais

(30% maior). Provavelmente o principal local de resistência das vias aéreas encontra-se na região da terceira à quinta subdivisão das vias aéreas, o que torna este resultado de particular importância para os pacientes asmáticos, na terapia intensiva e na prática anestésica²³.

Vasoconstrição Pulmonar Hipóxica

A anestesia geral, inalatória ou venosa, causa variações na mecânica pulmonar, como diminuição da complacência e da capacidade residual funcional e variações na distribuição da ventilação. Todas estas alterações contribuem para a diminuição da oxigenação arterial. Este efeito ocorre de forma mais intensa com os anestésicos inalatórios, sendo a fisiopatologia da hipoxemia relacionada com a resposta fisiológica à hipóxia conhecida como vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH).

Com a VPH o sangue é desviado de áreas pobremente ventiladas para áreas melhor ventiladas do pulmão, de tal forma que a tensão arterial de oxigênio tende a ser mantida constante. Em condições normais, a atelectasia de um segmento pulmonar leva à VPH da região, e o principal estímulo parece ser a pressão parcial venosa de oxigênio na parte atelectasiada. O exato mecanismo que desencadeia a VPH é desconhecido, mas é provavelmente uma resposta da célula muscular lisa da parede de arteríolas pré-capilares pulmonares. O reflexo parece estar relacionado a atividade de canais de cálcio, pois a resposta pode ser abolida por diferentes bloqueadores de canais de cálcio.

A administração de halotano por três diferentes vias (aérea, venosa e arterial) em pulmão isolado de rato demonstra maior inibição da VPH, em ordem decrescente, quando utilizada a via aérea, a seguir a arterial, e por fim a via venosa. Os autores concluíram que talvez o local de ação dos anestésicos inalatórios seja em algum local extravascular, no lado arterial da vasculatura pulmonar, funcionalmente mais próximo do alvéolo em relação ao vaso²⁴.

A abolição da VPH pelos anestésicos inalatórios é um dos fatores que pode causar hipoxemia durante anestesia. O halotano, o enflurano e o isoflurano inibem a VPH *in vitro*, de forma equipotente, por mecanismo não completamente esclarecido. Esta resposta é alterada em estudos *in vivo*, pois vários efeitos dos anestésicos inalatórios podem indiretamente alterar o tônus vascular pulmonar, como depressão circulatória, diminuição do tônus simpático e alterações hormonais. A interferência na resposta VPH aumentaria o fluxo sanguíneo pulmonar em áreas hipoventiladas durante anestesia inalatória, causando queda da PaO₂.

Vários fatores contribuem para as anormalidades da relação ventilação/perfusão durante a anestesia, como as

variações do volume pulmonar, a alteração da distribuição dos gases inalados e a interferência com a VPH. Em indivíduos normais, todas estas alterações podem ser compensadas com aumento da concentração de oxigênio no gás inspirado. Porém, em situações críticas, como nos indivíduos apresentando síndrome de desconforto respiratório, as alterações da ventilação/perfusão podem ser causa de aumento da morbimortalidade.

Embora haja o espectro contínuo da relação ventilação/perfusão (V/Q) nos diferentes regiões alveolares, é conveniente dividir o pulmão como um modelo tri-compartimental, onde há alvéolos igualmente ventilados e perfundidos, alvéolos não perfundidos com relação V/Q infinita (espaço morto), e alvéolos não ventilados com relação V/Q igual à zero (efeito curto-circuito). Está bem estabelecido que o espaço morto aumenta durante a anestesia, e o espaço morto fisiológico excede o anatômico. A compensação durante a ventilação artificial pode ser feita com o aumento do volume minuto.

Durante anestesia a perfusão de áreas não ventiladas aumenta, ocasionando aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio e curto-circuito ao redor de 10%¹⁴. As regiões de baixa relação V/Q, se por um lado apresentam pouco efeito na eliminação do dióxido de carbono, por outro levam à diminuição acentuada da oxigenação do sangue arterial.

O sevoflurano inibe a VPH de maneira dose-dependente. Estudos *in vitro* realizados com cobaias compararam os efeitos entre sevoflurano a 0,4, 0,8, 1,2 CAM e isoflurano a 0,5, 1,0, 2,0 CAM na VPH, através da porcentagem de variação da pressão de artéria pulmonar. O isoflurano depressiu a resposta vasoconstritora em 50% à aproximadamente 1 CAM, e o sevoflurano à 0,85 CAM²⁵.

Conclusões

O desflurano e o sevoflurano possuem claras vantagens sobre os demais agentes inalatórios disponíveis para a prática anestésica. A baixa solubilidade de ambos os agentes permite controle mais preciso durante a manutenção anestésica, e recuperação mais rápida. Muitas das propriedades respiratórias são similares às propriedades de seus antecessores, com pequenas exceções.

O desflurano é um novo agente volátil, cujas ações sob o sistema respiratório indicam que este agente possa ser de grande valor para a prática anestésica. Os efeitos ventilatórios são comparáveis aos demais agentes inalatórios utilizados rotineiramente. Entre todos os agentes anestésicos, possui a menor solubilidade no sangue e nos tecidos, o que resulta em vantagens clínicas muito importantes, como recuperação anestésica muito rápida, facilidade de manusear as dosagens no período per-operatório e a possibilidade de ser utilizado com se-

gurança em cirurgias prolongadas. Suas propriedades farmacológicas são similares às do isoflurano. Pode ser considerado o mais estável dos agentes inalatórios, com baixo potencial de toxicidade.

Em concentrações de 1 CAM, o sevoflurano e o desflurano diferem pouco entre si. Entretanto, em concentrações que excedem 1 CAM, o sevoflurano tem pouco efeito irritativo para vias aéreas e pode ser utilizado para indução anestésica rápida, o que não ocorre com o desflurano²⁶. O desflurano e o sevoflurano não podem ser considerados anestésicos ideais, mas significam grande progresso para esta direção. Como todos os demais inalatórios, os agentes recentemente introduzidos na prática clínica não apresentam vantagem quando comparados aos agentes venosos ao se analisar a inibição do reflexo de vasoconstrição hipóxica.

REFERÊNCIAS

01. Patel SS, Goa KL - Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anesthesia. *Drugs*, 1996;51:658-700.
02. Gullo A - Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergence Medicine. Proceedings of the 10th Postgraduate Course in Critical Care Medicine. Trieste, Italy, Springer-Verlag, 1995;977-1002.
03. Jones RM, Cashman JN, Mant TGK - Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth*, 1990; 64:11-15.
04. Eger EI - New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1994;80: 906-922.
05. Doi M, Ikeda K - Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1987;66:241-244
06. Kochi T, Izumi Y, Isono S et al - Breathing pattern and occlusion pressure waveform in humans anesthetized with halothane or sevoflurane. *Anesth Analg*, 1991;73:327-332.
07. Green WB - The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1995;81:S23-26
08. Doi M, Takahashi T, Ikeda K - Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. *J. Clin Anesth*, 1994;6:1-4
09. Lockhart SH, Rampil I J, Yasuda N et al - Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology*, 1991;74: 484-488.
10. Sjogren D, Sollevi A, Ebberyd A et al - Isoflurane anaesthesia (0.6 MAC) and hypoxic ventilatory responses in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:17-22
11. Dahan A, Sarton E, Elsen M et al - Ventilatory response to hypoxia in humans. Influences of subanesthetic desflurane. *Anesthesiology*, 1996;85:60-68.
12. Sarton E, Dahan A, Teppema L et al - Acute pain and central nervous system arousal do not restore impaired hypoxic ventilatory response during sevoflurane sedation. *Anesthesiology*, 1996;85:295-303.
13. Pavlin EG, Su GY - *Cardiopulmonary Pharmacology*, em: Miller RD - *Anesthesia*, Vol. 1, 4th Ed, San Francisco, California, Churchill Livingstone, 1994;125-156.

14. Nunn J F - Effects of anaesthesia on respiration. *Br J Anaesth*, 1990;65:54-62.
15. Ide T, Kochi T, Isono S et al - Diaphragmatic function during devoflurane anaesthesia in dogs. *Can J Anaesth*, 1991;38: 116-120.
16. Ide T, Kochi T, Isono S - Effect of sevoflurane on diaphragmatic contractility in dogs. *Anesth Analg*, 1992;74:739-746.
17. Hirshman CA, Bergman NA - Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1990;65: 30-42.
18. Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA - Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology*, 1993;78;1097-1101.
19. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P et al - Respiratory mechanics in status asthmaticus: Effects of inhalational anesthesia. *Chest*, 1994;106:1401-1406.
20. Ruiz-Neto PP, Chartrand D, Auler Jr JOC et al - Effects of low isoflurane concentrations on respiratory mechanics. *Clin Inten Care*, 1994;5:A62.
21. Hashimoto Y, Hirota K, Matsuki A et al - Continuous measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane with a superfine bronchofiberscope. *Anesthesiology*, 1994;81,Nº 3A: A1438.
22. Hashimoto Y, Hirota K, Ohtmo N et al - In vivo direct measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane using a superfine fiberoptic bronchoscope: comparison with enflurane and halothane. *J Cardioth Vasc Anesth*, 1996:213-216.
23. Mazzeo AJ, Cheng EY, Bosnjak ZJ et al - Topographical differences in the direct effects of desflurane and halothane on canine airway smooth muscle. *Anesth Analg*, 1994;78,S1-S503: S274.
24. Eisenkraft JB - Effects of anaesthetics on the pulmonary circulation. *Brit J Anaesth*, 1990;65: 63-78.
25. Ishibe Y, Gui X, Uno H et al - Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology*, 1993;79:1348-1353.
26. Eger E - New inhalational agents - desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*, 1993;40:5: R3-R5.