

**EFEITOS RESPIRATÓRIOS DE HALOTANO,
ENFLUORANO E METOXIFLUORANO (*)**

DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A. ()**

Foram observados em cães os efeitos respiratórios do halotano, enflurano e metoxifluorano, comparando a resposta ventilatória à hipercapnia antes e depois da administração dos mesmos.

Os três agentes provocaram depressão respiratória. O halotano foi o depressor mais potente, levando o animal rapidamente à apnéia. O enflurano também produziu apnéia, porém requereu maior tempo de exposição para isso. O metoxifluorano mostrou o menor efeito depressor respiratório, fazendo diminuir tanto a frequência como a amplitude respiratórias mas não provocando apnéia mesmo após exposição mais prolongada.

Nas doses administradas, a depressão circulatória foi relativamente menor do que a respiratória. Registrou-se redução da pressão arterial média e da frequência cardíaca nos cães em apnéia, porém em nenhum ocorreu parada cardíaca.

O controle da respiração é feito por um conjunto de neurônios localizados no tronco cerebral, os quais recebem impulsos de receptores diversos, integram estes impulsos e transformam-nos em sinais motores adequados que são transmitidos aos músculos da respiração (4).

O gás carbônico influencia o padrão de ventilação pulmonar alterando o pH do sangue arterial que chega aos quimiorreceptores periféricos carotídeos e aórticos (2) e alterando o pH do fluido extracelular que banha o quimiorreceptor central, situado na superfície ventrolateral do bulbo (1). Uma queda no pH a estes níveis, secundária ao aumento da con-

(*) Trabalho realizado no Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva — SP, e apresentado ao XXIV.º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Guarujá, Novembro de 1977.

(**) Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva — SP.

AP1692

1365

centração de gás carbônico, eleva o número de impulsos nervosos aferentes com conseqüente estímulo da ventilação.

O quimiorreceptor central desempenha o papel mais importante na resposta ventilatória ao gás carbônico. Após denervação dos quimiorreceptores periféricos, a resposta ventilatória ao gás carbônico é reduzida apenas de 15% da observada no animal intacto. Isto indica que o quimiorreceptor central é o principal responsável pelas alterações da ventilação provocadas por modificações da PaCO_2 .

Por outro lado, os quimiorreceptores periféricos são especialmente sensíveis às variações da PaO_2 , comandando a resposta hiperventilatória à hipóxia. Pacientes submetidos a endarterectomia carotídea bilateral passam a não apresentar resposta ventilatória à diminuição da PaO_2 (⁸).

Podemos observar os efeitos de agentes anestésicos sobre o controle da respiração medindo a resposta ventilatória à elevação da PaCO_2 ou à queda da PaO_2 , antes e depois da administração dos mesmos.

No presente trabalho, procuramos observar experimentalmente as alterações da resposta ventilatória secundária à hipercapnia determinadas por três agentes inalatórios, a saber, halotano, enflurano e metoxifluorano.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados três cães numerados (1, 2 e 3) pesando respectivamente 8, 6 e 6,5 kg. Todos foram anestesiados com nembutal na dose de 25 mg/kg por via venosa. Nos três animais, foram cateterizadas uma veia femural para eventual necessidade de administração de drogas e uma artéria femural para determinação da pressão arterial média e da frequência de pulso.

A traquéia foi canulada e inicialmente o cão era mantido sob ventilação espontânea com ar ambiente.

Após colocação de colete torácico, passou-se ao registro do pneumograma do cão através de quimógrafo Jaquet tipo EK-3.000, com velocidade de rotação 2 cm/min.

Em seguida, conectou-se à cânula traqueal um sistema circular com reinalação total e sem absorção de gás carbônico por cal sodada, com a finalidade de observar a resposta ventilatória ao gás carbônico. Este sistema foi obtido conectando-se à cânula traqueal uma válvula unidirecional modelo 300 de Takaoka cuja "via expiratória" era ligada a uma traquéia que terminava numa bolsa com capacidade de 3

litros. Esta, por sua vez, era ligada à "via inspiratória" da válvula, fechando o sistema. Através de tomada lateral era insuflado na bolsa, oxigênio, ao fluxo de 2 l/min.

Após registro do pneumograma do cão sob estimulação hipercápnica, passou-se à administração do anestésico. Em cada animal experimentou-se um agente. O cão n.º 1 recebeu halotano, o cão n.º 2 enflorano e o cão n.º 3 metoxifluorano. Com reinalação total, o fluxo de oxigênio (2 l/min.) era dirigido através de um Vaporizador Universal de Takao-ka (7) onde o anestésico (halotano, enflorano ou metoxifluorano) era vaporizado. Assim observou-se a ação de cada agente sobre a respiração do animal sob estímulo pelo gás carbônico, registrando-se esta ação no pneumograma.

A intensidade da vaporização foi regulada de tal modo que para o halotano e o enflorano a altura do borbulhamento no vaporizador foi de 0,2 cm e para o metoxifluorano foi de 0,4 cm. Procurou-se assim compensar as diferenças existentes em termos de pressão de vapor entre halotano e enflorano de um lado (agentes muito voláteis) e metoxifluorano de outro (agente pouco volátil).

Foram anotados os valores da frequência respiratória, da pressão arterial média e da frequência cardíaca antes e depois da administração do agente inalatório, tomando-se como valores iniciais os obtidos após 5 minutos de reinalação de gás carbônico.

RESULTADOS

Na figura 1 observa-se o pneumograma obtido em um dos cães (n.º 1) antes e após o início da reinalação de gás carbônico. Observa-se nítido aumento da amplitude respiratória. A frequência respiratória praticamente não se alterou, sendo 20 movimentos/minuto a inicial e 21 movimentos/minuto a registrada após 5 minutos de reinalação de gás carbônico.

Na figura 2 observa-se o pneumograma obtido no cão n.º 1 antes e depois da administração de halotano, sempre sob estimulação hipercápnica. A frequência respiratória inicial era 15 movimentos/minuto (Tabela I). Logo que se iniciou a administração de halotano houve tendência para elevação da frequência respiratória, com redução drástica da amplitude respiratória. Dois minutos após o início da administração do agente, o cão entrou em apnéia. Na tabela II, observa-se a evolução da frequência cardíaca e da pressão arterial média, notando-se que aos 3 minutos (portanto após

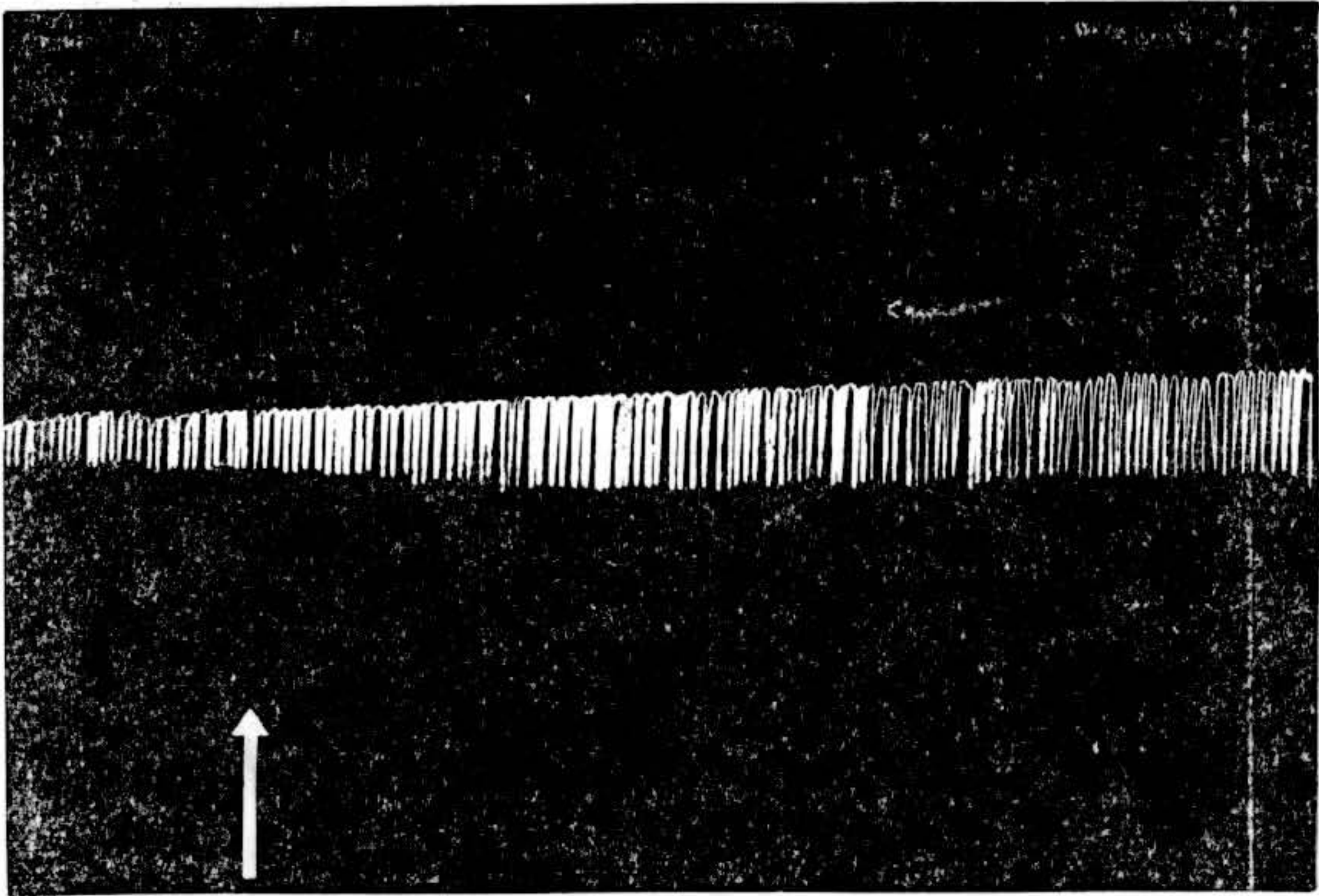


FIGURA 1

Pneumograma de cão. A seta indica o início da reinalação de CO_2 .

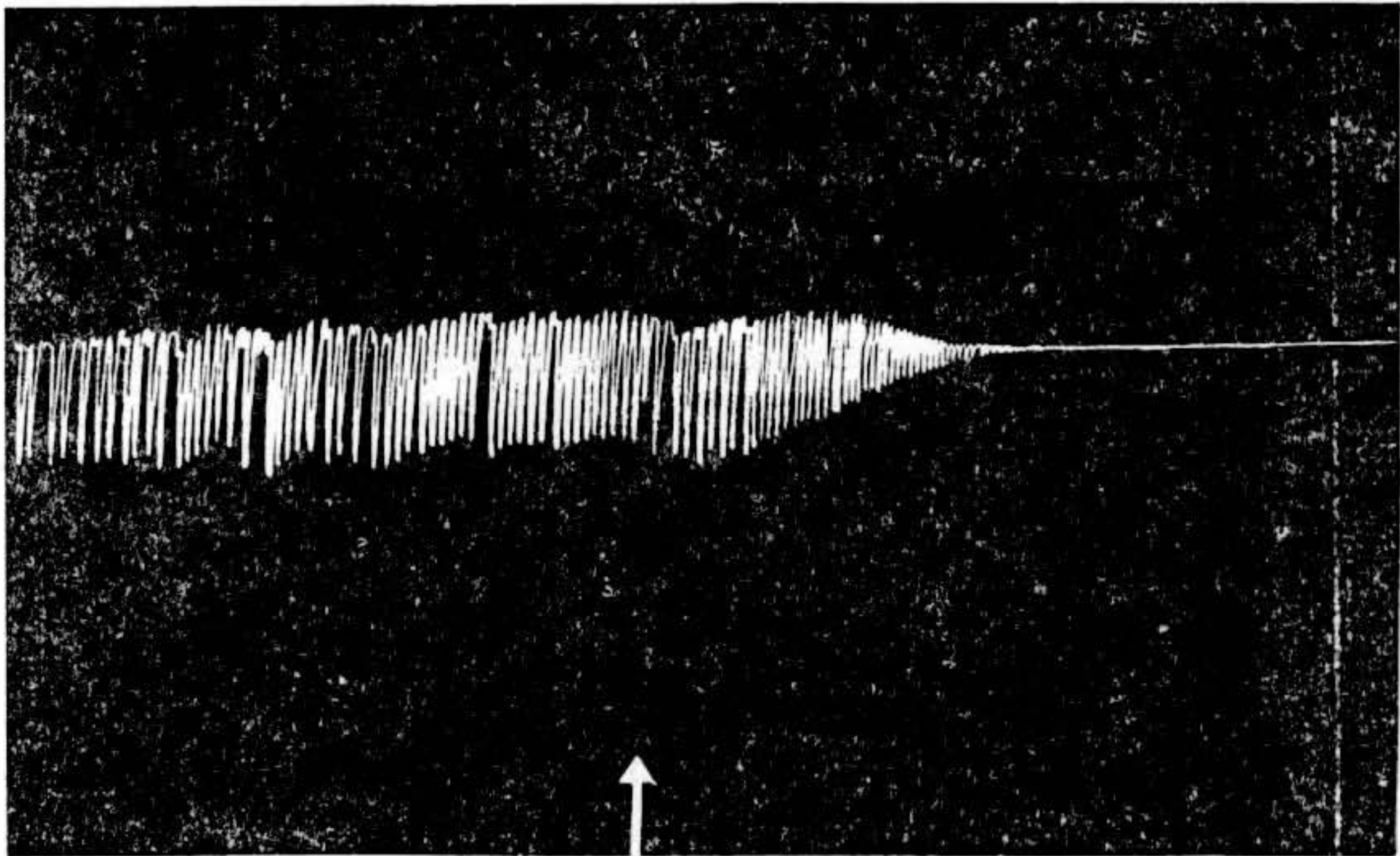


FIGURA 2

Pneumograma de cão sob estimulação hipercápnica. A seta indica o início da administração de halotano.

TABELA I

EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATORIA NOS CÃES ESTUDADOS

Cão n.º	Tempo	f (mov/min))
1	Inicial	15
	3 min	0
	5 min	—
	15 min	—
2	Inicial	8
	3 min	4
	5 min	0
	15 min	—
3	Inicial	11
	3 min	10
	5 min	8
	15 min	8
	25 min	8

f = Frequência Respiratória

TABELA II

EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E DA FREQUÊNCIA DE PULSO NOS CÃES ESTUDADOS

Cão n.º	Tempo	PAM (mm Hg)	FP(bat/min)
1	Inicial	105	120
	3 min	65	60
	5 min	70	90
	15 min	100	110
2	Inicial	95	120
	3 min	90	100
	5 min	70	86
	15 min	90	106
3	Inicial	95	110
	3 min	90	116
	5 min	90	116
	15 min	90	106

PAM = Pressão Arterial Média

FP = Frequência de pulso

a instalação da apnéia) houve redução de 50% na frequência e de 38% na pressão arterial média em relação aos valores iniciais. Aos 3 minutos, após interromper-se a administração do agente, passou-se à ventilação controlada com oxigênio a 100% através do Respirador Automático de Takao-ka (6). As condições circulatórias do animal melhoraram e tanto a frequência cardíaca como a pressão arterial média tenderam a retornar aos valores iniciais.

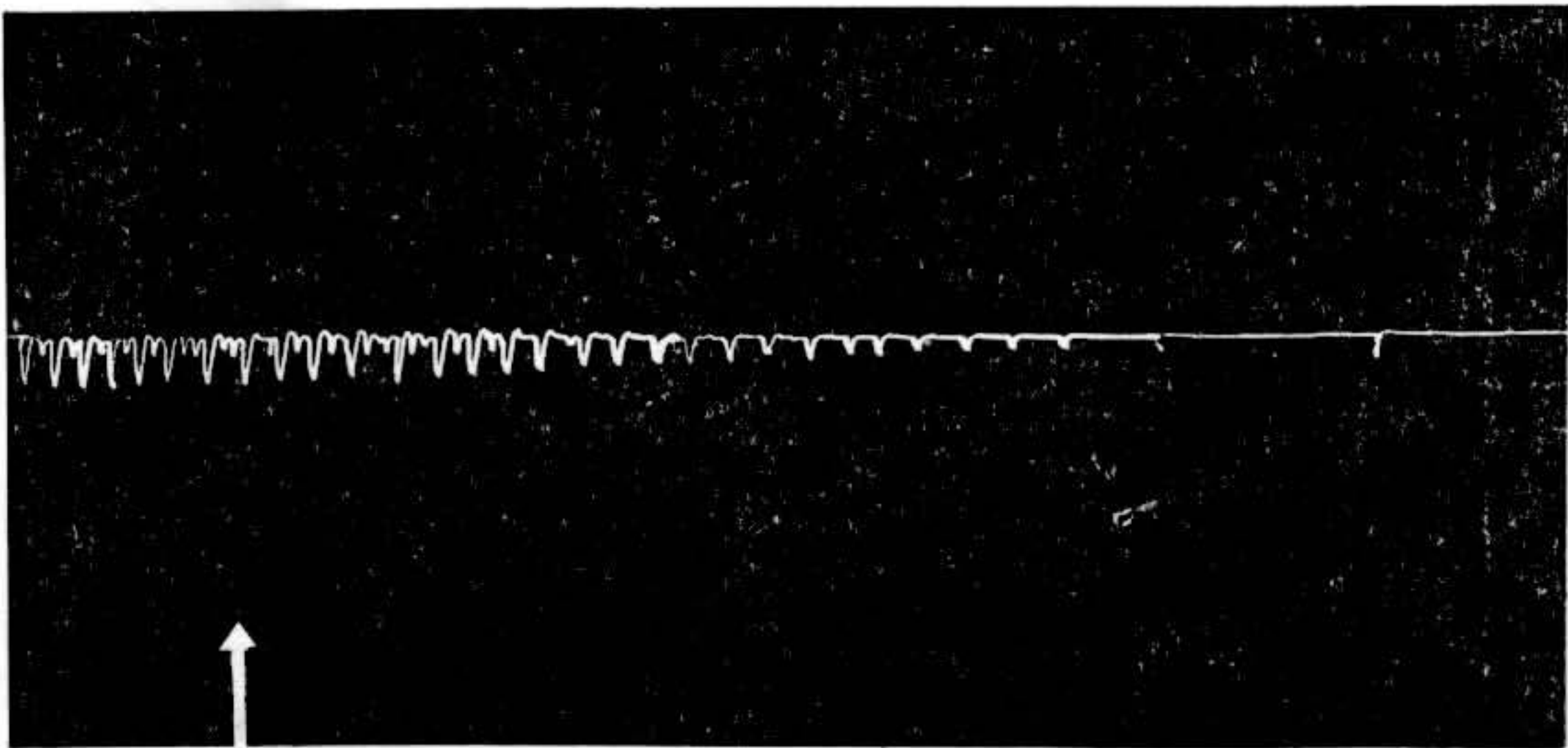


FIGURA 3

Pneumograma de cão sob estimulação hipercápnica. A seta indica o início da administração de enflorano.

Na figura 3 observa-se o pneumograma obtido no cão n.º 2 antes e depois da administração de enflorano. A frequência respiratória inicial, que era de 8 movimentos/minuto (Tabela I), reduziu-se à metade aos 3 minutos e o cão entrou em apnéia aos 5 minutos após o início da administração do enflorano. Esta variação da frequência acompanhou-se de redução drástica da amplitude respiratória. Da mesma maneira como ocorreu no cão n.º 1, interrompeu-se a administração do agente e instalou-se ventilação controlada com oxigênio a 100% através do Respirador de Takaoka. A evolução da frequência cardíaca e da pressão arterial média está expressa na tabela II, notando-se redução de 34% na frequência e de 26% na pressão arterial média em relação aos valores iniciais, concomitante com a apnéia.

Na figura 4 observa-se o pneumograma obtido no cão n.º 3 antes e depois da administração do metoxifluorano. A frequência respiratória inicial que era de 11 movimentos/minuto praticamente não se alterou aos 3 minutos e diminuiu

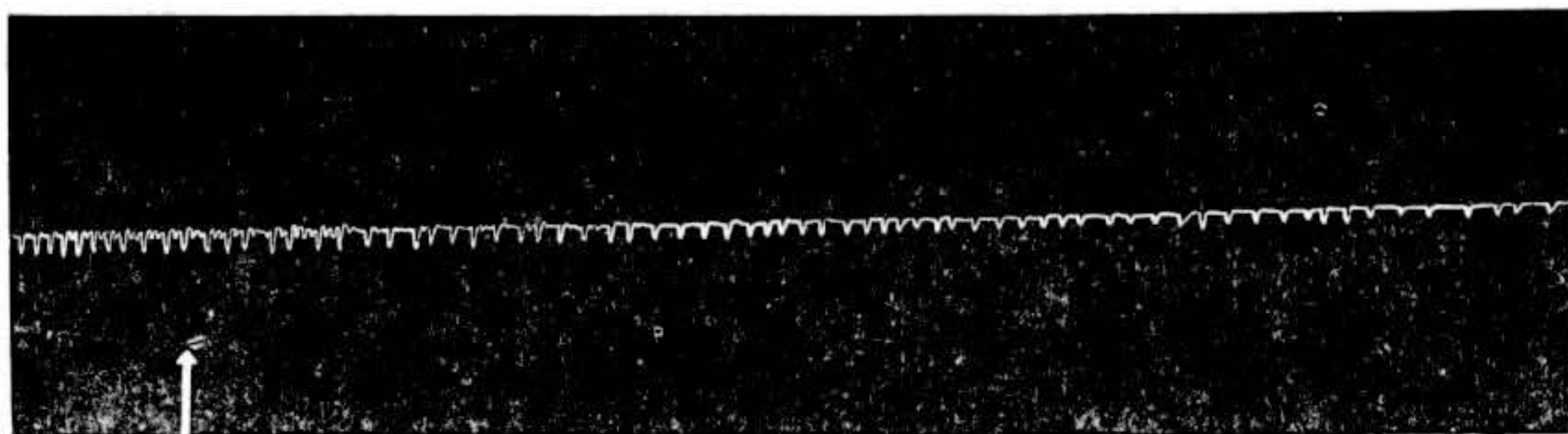


FIGURA 4

Pneumograma de cão sob estimulação hipercápnica. A seta indica o início da administração de metoxifluorano.

para 8 movimentos/minuto aos 5 minutos após o início da administração do metoxifluorano. Este valor não se modificou daí por diante, permanecendo o mesmo aos 15 e aos 25 minutos, conforme se pode constatar na tabela I. Nota-se no pneumograma que houve redução da amplitude respiratória em relação aos níveis iniciais, redução esta de menor intensidade que a observada nos dois primeiros cães. A evolução da frequência cardíaca e da pressão arterial média está expressa na tabela II e as variações foram muito pequenas em relação aos valores iniciais.

DISCUSSÃO

Neste trabalho experimental em que foram utilizados animais como seu próprio controle, pudemos observar os efeitos depressores de três anestésicos inalatórios sobre a respiração, comparando a resposta ventilatória ao gás carbônico antes e depois da administração dos mesmos.

O mais potente depressor respiratório entre os três agentes estudados foi o halotano que, nas condições da experimentação, levou o animal à apnéia em dois minutos, mesmo sob o efeito da hipercapnia. O enflurano também levou o cão à apnéia, requerendo porém um tempo maior de exposição (cinco minutos). O metoxifluorano mostrou comparativamente o menor efeito depressor respiratório, alterando pouco, tanto a frequência como a amplitude respiratórias, mesmo após exposição mais prolongada.

Estes achados estão de acordo com as conclusões de outros autores, para os quais a resposta ventilatória ao gás carbônico é deprimida pelos agentes inalatórios em geral, enquadrando-se o halotano, o enflurano e o óxido nitroso

entre os depressores mais potentes, o éter etílico entre os menos potentes e o metoxifluorano entre os intermediários (3,4,5).

É particularmente importante o fato de ocorrer depressão respiratória por estes agentes não obstante a presença de estímulo hipercápnico concomitante. Os anestésicos inalatórios provocam elevação da PaCO_2 em pacientes sob respiração espontânea, elevação esta diretamente relacionada à dose administrada (3). O aumento da PaCO_2 , que no indivíduo livre da ação dos anestésicos provocaria hiperventilação pulmonar, é incapaz de provocar a mesma resposta no indivíduo sob a ação destes agentes. A importância clínica disto é óbvia.

Em relação à queda do volume corrente provocada pelo halotano e pelo metoxifluorano no cão, os resultados concordam com o que já foi descrito (3) para a anestesia clínica de pacientes por estes agentes inalatórios.

Em relação à frequência respiratória, os resultados são discrepantes, pois enquanto no homem há elevação da frequência com todos os agentes inalatórios (3), no cão ela ocorreu apenas com o halotano.

É interessante ressaltar a dissociação que houve entre os efeitos respiratórios e circulatórios dos três anestésicos. Apesar da instalação de apnéia com o halotano e o enflurano, não houve parada cardíaca concomitante, ocorrendo apenas redução da frequência cardíaca. Em outras palavras: a depressão respiratória precede o colapso circulatório e isto pode assumir importância clínica em termos de detecção de sobredose anestésica.

SUMMARY

RESPIRATORY EFFECTS OF HALOTHANE, ENFLURANE AND METHOXYFLURANE

The effects of halothane, enflurane and methoxyflurane upon respiration were determined in dogs by comparing ventilatory responses to increased inspired CO_2 concentrations before and after administration of these anaesthetic agents.

All three depressed respiration. Halothane depressed the response to CO_2 , the most, leading the animal to apnoea in two minutes after start of administration. Enflurane also produced apnoea but this was delayed. Methoxyflurane was the least depressant, reducing ventilation without causing apnoea even after more prolonged exposition.

Both halothane and enflurane reduced mean arterial pressure and cardiac rate at the same time of apnoea but none of them produced cardiac arrest in the conditions of experience.

REFERÊNCIAS

1. Fencel V, Biller T B & Pappenheimer J R — Studies on the respiratory response to disturbances of acid base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am J Physiol* 210:459-472, 1966.
2. Hornbein T F & Roos A — Specificity of H ion concentration as a carotid chemoreceptor stimulus. *J Appl Physiol* 18:580-584, 1963.
3. Larson C P Jr, Eger E I II, Muallem M, Buechel D R, Munson E S & Eisele J H — The effects of diethyl ether and methoxyflurane on ventilation. II. A Comparative Study in man. *Anesthesiology* 30:174-184, 1969.
4. Pavlin E G — Chemical control of ventilation. *Refresher Courses in Anesthesiology*, The ASA Inc., 4:63-73, 1976.
5. Munson E S, Larson C P Jr, Babad A A, Reagan M J, Buechel D R & Eger E I II — The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: a comparative study in man. *Anesthesiology* 27:716, 1966.
6. Takaoka K — Respirador Automático de Takaoka. *Rev Bras Anest* 4:430, 1962.
7. Takaoka K — Vaporizador Universal de Takaoka. *Rev Bras Anest* 15:18, 1965.
8. Wade J G, Larson G P Jr, Hickey R F et al — Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N Engl J Med* 282:823-829, 1970.



27 a 31 de agosto de 1979

XV CONGRESSO LATINOAMERICANO DE ANESTESIOLOGIA

Cidade de Guatemala

Direção: Congresso de Anestesiologia

18 Av. "B" 0-03 Zona 15

Cidade de Guatemala — Guatemala

Presidente: Dr. Ricardo Samayoa de Leon

Secretário: Dr. Enrique Perez Riera

Tesoureiro: Dr. Roberto Eichenberg

Programa: Temas oficiais:

1 — Posição atual da anestesiologia na América Latina

2 — Síndrome de mal nutrição e anestesia

3 — Riscos profissionais do anestesiológista

4 — Drogas novas em anestesia

5 — Anestesia em diferentes especialidades

Curso de Atualização

1 — Tratamento da dor

2 — Anestesia analgésica sequencial

Conferências Magistrais

Temas Livres