



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Comparação do efeito de sevoflurano e propofol na oxigenação durante a transição gradual para ventilação monopulmonar

Ayşe Karci<sup>a,\*</sup>, Seden Duru<sup>a</sup>, Hasan Hepağuşlar<sup>a</sup>, Lügen Çiftçi<sup>b</sup> e Osman Yılmaz<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Dokuz Eylul University, İzmir, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Anestesiologia, State Hospital, Denizli, Turquia

<sup>c</sup> Departamento do Laboratório de Ciência Animal, Faculdade de Medicina, Dokuz Eylul University, Inciralti, İzmir, Turquia

Recebido em 16 de janeiro de 2013; aceito em 22 de março de 2013

Disponível na Internet em 15 de março de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Ventilação  
monopulmonar;  
Transição gradual;  
Sevoflurano;  
Propofol

### Resumo

**Justificativa e objetivo:** sabe-se que a vasoconstrição pulmonar hipóxica aumenta como resultado de desafios hipóxicos regionais intermitentes. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de sevoflurano e propofol na oxigenação e fração de *shunt* durante a ventilação monopulmonar em um novo modelo de hipóxia pré-condicionado antes da ventilação monopulmonar. **Métodos:** foram anestesiados intraperitonealmente antes das canulações venosa e arterial e traqueostomizados 16 ratos albinos Wistar. Os animais foram randomicamente distribuídos para receber perfusão de sevoflurano a 2% ou 10 mg/kg/h de propofol e ventilados com oxigênio a 100%, a uma taxa inspiratória de 80 respirações/minuto por 30 minutos. Três ciclos de ventilação monopulmonar e ventilação de ambos os pulmões foram feitos e a ventilação monopulmonar foi continuada por 15 min. Amostras de gasometria arterial foram obtidas da seguinte forma: após punção e traqueotomia, após 30 minutos de tratamento com sevoflurano ou propofol e aos cinco e 15 minutos de ventilação monopulmonar.

**Resultados:** os níveis de PaO<sub>2</sub> foram maiores e as frações de *shunt* menores nos ratos que receberam propofol em comparação com os ratos tratados com sevoflurano, mas a diferença não foi significativa. Os dois grupos foram comparáveis em termos de PaCO<sub>2</sub>.

**Conclusões:** os efeitos similares de sevoflurano e propofol na PaO<sub>2</sub> durante a ventilação monopulmonar após pré-condicionamento hipóxico podem ter resultado de outras causas além da inibição da vasoconstrição pulmonar hipóxica. A transição gradual para a ventilação monopulmonar é uma técnica nova de pré-condicionamento de experimentos para ventilação monopulmonar.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [ayse.karci@deu.edu.tr](mailto:ayse.karci@deu.edu.tr) (A. Karci).

## Introdução

Durante a ventilação monopulmonar (VMP), o pulmão operado não só permanece atelectásico, mas também hipoperfundido por causa da vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH), um mecanismo de proteção que desvia o fluxo de sangue pulmonar das regiões do pulmão com baixas tensões alveolares de oxigênio para as áreas mais bem ventiladas do pulmão e reduz o *shunt* intrapulmonar e a hipóxia sistêmica.<sup>1-3</sup> Para maximizar a VPH no pulmão não ventilado, ciclos intermitentes repetidos de deflação-inflação para o pulmão (pré-condicionamento hipóxico [PCH]) são recomendados durante o início de uma ventilação monopulmonar.<sup>4-6</sup>

Embora seja geralmente aceito que os anestésicos voláteis inibam a VPH e possam promover a hipoxemia de forma dependente da dose durante a VMP,<sup>2,7,8</sup> os anestésicos intravenosos (IV), incluindo propofol, têm uma pequena atividade inibidora da VPH.<sup>8,9</sup>

perusão de sevoflurano a 2% através de um vaporizador calibrado (Grupo S: n = 8) ou 10 mg/kg/h de propofol (Grupo P: n = 8) por 30 minutos após o período de estabilização. No fim de 30 minutos, a cânula traqueal foi avançada e confirmou-se que a ponta estava no brônquio, o pulmão foi ventilado durante um minuto e a cânula foi retraída para ventilação de ambos os pulmões (VAP). Os animais foram ventilados com uma fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 100% e uma taxa respiratória de 80 respirações/minuto durante esse período. Os ratos foram submetidos à VMP após três ciclos de um minuto de VMP e um minuto de VAP. Esse procedimento foi feito em todos os animais antes do início das investigações. Amostras de sangue para gasometria arterial foram colhidas aos cinco e 15 minutos de VMP e a fração de *shunt* foi calculada.

A fração de *shunt* foi calculada com o uso da seguinte fórmula:

$$\frac{Q_s}{Q_t} \text{ (fração de shunt)} = (5.8 \times \text{IR}) + 6.7, \text{ onde IR foi o índice respiratório.}$$

$$(a) \text{ IR} = \frac{\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2}{\text{PaO}_2}$$

$$(b) \text{ PAO}_2 = ((\text{PB} - \text{PH}_2\text{O}) \times \text{FIO}_2) - \text{PaCO}_2$$

O objetivo principal do presente estudo foi determinar a eficácia do PCH com o uso de um novo modelo de "transição gradual" para a VMP, conforme definido em um estudo anterior,<sup>7</sup> antes de iniciar a VMP e comparar os efeitos de sevoflurano e propofol durante o procedimento.

## Materiais e métodos

Os animais foram tratados de acordo com os princípios de cuidados com animais de laboratório e todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Tratamento de Animais da Faculdade de Medicina da Universidade Dokuz Eylül.

Dezesseis ratos albinos Wistar (com peso de 312-382 g) foram anestesiados por injeção intraperitoneal de cetamina (40 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg) antes das canulações venosa e arterial.

A canulação da veia femoral foi feita com tubo de polietileno para a perfusão de agentes; a mesma cânula também foi usada para perfundir soro fisiológico continuamente, a uma taxa de 3 mL kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>. A artéria femoral do outro lado foi igualmente canulada para medir a pressão sanguínea e monitorar com gasometria arterial. Após traqueotomia, uma cânula de calibre 16 foi inserida na traqueia e ligada imediatamente ao ventilador mecânico (Kent Scientific Pressure-Controlled Ventilator) e aos animais foram ventilados em modo de pressão controlada com uma fração de oxigênio inspirada (FiO<sub>2</sub>) de 100% e uma taxa respiratória de 60 respirações/minuto. Para eliminar artefatos causados por movimentos respiratórios espontâneos, a paralisia foi induzida com 0,1 mg/kg de brometo de rocurônio.

Após um período de estabilização de 15 minutos, amostras de sangue foram colhidas para gasometria arterial. Os animais foram randomicamente distribuídos para receber

PB = pressão barométrica (760 mmHg ao nível do mar); PH<sub>2</sub>O = pressão parcial de água (47 mmHg); PAO<sub>2</sub> = pressão parcial alveolar de oxigênio; PaO<sub>2</sub> = pressão parcial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub> = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; FIO<sub>2</sub> = fração arterial inspirada de oxigênio.

Usamos o método proposto por Koessler et al. e Peyton et al.<sup>10,11</sup> O cálculo foi feito com a fórmula IR (Índice Respiratório Index) = {[(PB - PH<sub>2</sub>O) × FIO<sub>2</sub>] - PaCO<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub>} / PaO<sub>2</sub>.

## Análise estatística

Todos os resultados foram expressos em média ± desvio padrão. Os parâmetros dispersos foram expressos pelos valores SE. O SPSS 11.0 para Windows foi usado para as análises estatísticas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar as diferenças entre grupos.

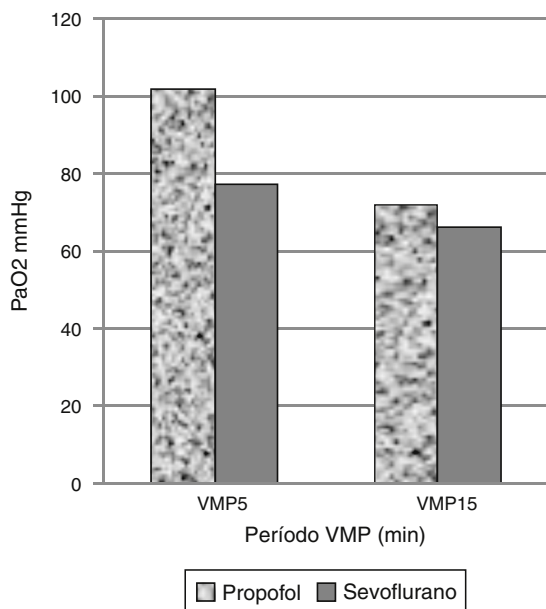
Os testes estatísticos foram feitos com o nível de significância estabelecido em p < 0,05.

## Resultados

Os ciclos intermitentes de deflação-inflação antes da VMP foram avaliados em 16 ratos randomicamente alocados para tratamento com inalação de sevoflurano ou propofol.

Não houve diferenças significativas na gasometria e fração de *shunt* entre os grupos do protocolo, tanto no fim do período de estabilização quanto após o tratamento com sevoflurano ou propofol.

Após 30 minutos de anestesia, quedas acentuadas nas tensões de oxigênio arterial (média ± SE) foram observadas nos grupos de propofol e sevoflurano cinco minutos após o início da VMP (101,48 ± 12,37 e 77,08 ± 6,17, respectivamente). A redução foi de 29% e 38% nos grupos propofol e sevoflurano, respectivamente, e essa redução não foi significativa entre os grupos (p = 0,074). Após 15 minutos, a queda



**Figura 1** Alterações relacionadas ao tempo na pressão arterial parcial de oxigênio durante a ventilação monopulmonar.

de oxigenação foi mais acentuada (média de  $71,65 \pm 5,39$  [57,90-103,10] e  $66,01 \pm 4,19$  [56,50-100,08]). Consistentemente, os valores da PaO<sub>2</sub> foram maiores no grupo propofol para a duração da VMP (fig. 1).

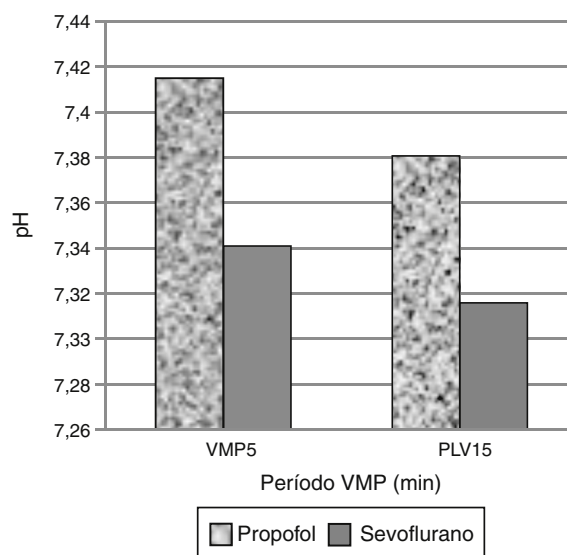
De forma semelhante, os níveis arteriais de dióxido de carbono mostraram um aumento no início da VMP nos ratos tratados tanto com propofol quanto com sevoflurano aos cinco minutos ( $35,44 \pm 2,9$ ;  $41,62 \pm 2,05$ , respectivamente) e aos 15 minutos ( $38,27 \pm 2,36$ ;  $47,54 \pm 2,54$ , respectivamente). Conseqüentemente, os valores do pH diminuíram e a diferença entre os dois grupos foi significativa aos cinco minutos ( $7,41 \pm 0,3$  e  $7,34 \pm 0,02$ ,  $p = 0,022$ , respectivamente) (fig. 2). A diferença não foi evidente no fim de 15 minutos ( $7,38 \pm 0,2$  e  $7,31 \pm 0,02$ ,  $p = 0,052$ ).

Após a transição gradual para VMP,  $Q_s/Q_t$  não mostraram uma diferença significativa em relação ao agente anestésico. A fração de *shunt* pulmonar ( $Q_s/Q_t$ ) aumentou de  $28,53 \pm 1,91$  para  $42,67 \pm 3,87$  no grupo propofol e de  $40,61 \pm 7,25$  para  $53,72 \pm 4,20$  no grupo sevoflurano aos cinco minutos de VMP. A alteração na fração de  $Q_s/Q_t$  de cinco para 15 minutos de VMP ( $57,31 \pm 3,53$  e  $61,18 \pm 4,20$  nos grupos propofol e sevoflurano, respectivamente) não foi significativa entre os dois regimes anestésicos.

## Discussão

O presente estudo mostrou que sevoflurano e propofol, nas doses administradas, tiveram efeitos semelhantes na oxigenação arterial e fração de *shunt* durante VMP em modelo de rato de PCH.

Em estudos prévios com o uso de animais, concluiu-se que a hipóxia intermitente aumenta a VCP e que os resultados têm implicações importantes para a feitura de experimentos de VCP e para a interpretação das alterações gasométricas durante a VMP.<sup>4-6</sup> De forma semelhante, Singh et al.<sup>12</sup> demonstraram pela primeira vez que o condicionamento



**Figura 2** Alterações relacionadas ao tempo na pressão parcial do pH arterial durante a ventilação monopulmonar. \*  $p < 0,05$  anestesia com propofol em comparação com anestesia com sevoflurano.

com uma dose baixa de cobalto era benéfico para proteger os pulmões e o cérebro ao atenuar a lesão oxidativa induzida por hipóxia hipobárica. Na tentativa de aumentar a tolerância à hipoxemia que se desenvolve durante a VMP, avaliamos o efeito em modelo singular para o condicionamento; isto é, "transição gradual" para VMP.

O PCH é definido como uma resposta pró-adaptativa rápida e reversível à exposição à hipóxia leve que protege as células do insulto hipóxico ou isquêmico subsequente e relata-se que ocorre em duas fases temporalmente distintas: precoce e tardia. A prevenção de hipóxia por meio de condicionamento precoce ocorre em poucos minutos, atinge o pico em cerca de uma hora e dura cerca de quatro horas.<sup>13</sup> Portanto, pela primeira vez, usamos três ciclos consecutivos de um minuto de VMP e de VAP antes de um período mais longo de VMP para permitir a adaptação dos tecidos à próxima hipoxemia. Em modelo animal de PCH, Shukla et al.,<sup>14</sup> mostraram que a exposição aguda à hipóxia hipobárica levou ao aumento de água nos pulmões e vazamento de proteína total e albumina em líquido de lavagem. No entanto, quando os animais foram expostos à hipóxia depois do PCH, um decréscimo significativo do conteúdo de água nos pulmões, bem como do vazamento de proteína total e albumina sérica, foi observado. A adaptação prévia induzida pelo PCH resultou no aumento da tolerância à hipóxia letal.

O efeito de sevoflurano e propofol em relação à oxigenação e fração de *shunt* durante a VMP logo após o condicionamento também foi avaliado. Apesar dos relatos<sup>15,16</sup> sobre a diminuição da oxigenação e aumento da fração de *shunt* por causa da inibição da VPH com agentes anestésicos inalatórios, alguns relatos<sup>17-19</sup> indicaram o contrário. Glasser et al.,<sup>2</sup> concluíram que a atenuação da VPH não é uma característica geral de todos os anestésicos inalatórios. Além disso, Abe et al.,<sup>9</sup> demonstraram em sua investigação clínica que o propofol melhorou a oxigenação e a fração de *shunt* durante a VMP em comparação com anestésicos voláteis. De acordo com nossos resultados em

ratos que receberam propofol ou sevoflurano, a diminuição da oxigenação arterial foi paralela ao aumento da fração de *shunt* entre a transição para VMP, mas os grupos não diferiram a esse respeito. Embora os valores da PaO<sub>2</sub> (fig. 1) tenham sido maiores e os das frações de *shunt* menores no grupo propofol, em comparação com o grupo sevoflurano, a diferença entre os grupos não atingiu um nível significativo. A VMP causou um aumento na PaCO<sub>2</sub>, que foi seguido por uma diminuição adequada do pH, significativa apenas aos cinco minutos. Acreditamos que a escolha da anestesia não afetou o aumento dos níveis de dióxido de carbono e a diminuição do pH observados.

Propomos duas razões para os resultados de nosso estudo. Primeiro, como De Conno et al.,<sup>20</sup> descreveram recentemente, o anestésico volátil sevoflurano tem um papel imunomodulador em pacientes submetidos à VMP com uma redução significativa dos níveis de mediadores inflamatórios. A análise dos autores mostrou um aumento quase exponencial de mediadores inflamatórios correlacionado com o tempo de VMP no grupo propofol. Curiosamente, uma correlação significativa foi observada entre a PCR e o tempo de VMP no grupo propofol, que foi claramente atenuada no grupo sevoflurano. Segundo, já que a prevenção da hipóxia com o condicionamento ocorre em poucos minutos,<sup>13</sup> usamos ciclos de um minuto de deflação-inflação. No entanto, recentemente, Duan et al.,<sup>21</sup> usaram um protocolo no qual os ratos inalaram uma mistura de ar hipóxico por cinco minutos seguida por 10 minutos de inalação de ar. As diferenças metodológicas entre os dois estudos podem explicar a discrepância entre os resultados.

O início da VMP é caracterizado pelo desenvolvimento de um *shunt* intrapulmonar significativo por meio do colapso do pulmão, com o potencial de hipoxemia intraoperatória. A ausência de uma diminuição maior da oxigenação ou aumento na fração de *shunt* entre cinco e 15 minutos de VMP pode indicar que VPH máxima foi atingida em cinco minutos. Esses resultados estão de acordo com as observações feitas por Chen et al.,<sup>4</sup> que relatam que a VPH máxima foi atingida no início da hipóxia e não houve aumento adicional com episódios repetidos de hipóxia. Ao contrário, Marshall e Marshall<sup>15</sup> mostraram que na presença de azul de metileno há uma resposta vasoconstritora pulmonar hipóxica, que é potencializada com o tempo. Pirlo et al.,<sup>5</sup> descobriram que desafios hipóxicos intermitentes, repetidos 2-4 vezes, a um lobo do pulmão potencializam e, finalmente, maximizam a VPH lobar. Assim, preterindo a questão isolada do fator tempo, há relato de que a hipóxia intermitente aumenta a VPH de forma quantitativa.

Abe et al.,<sup>9</sup> concluíram que propofol melhorou a oxigenação durante a ventilação monopulmonar (VMP) em comparação com anestésicos voláteis. Existe a possibilidade, entretanto, de que a oxigenação durante a VMP possa melhorar com o tempo. Consequentemente, Ishikawa et al.,<sup>22</sup> mostraram que após o início da VMP a média da PaO<sub>2</sub> rapidamente diminuiu e, em seguida, aumentou gradualmente.

A técnica de ventilação é importante se quisermos diminuir a incidência de hipoxemia durante a VMP. Assim, uma estratégia ventilatória cuidadosa foi adotada neste estudo para evitar fatores de estresse adicionais à resposta inflamatória desencadeada pela VMP. Há relatos de que a ventilação com pressão controlada em ratos proporciona um padrão de

fluxo de desaceleração – o que resulta em uma distribuição mais homogênea de volume corrente –, recruta as regiões pulmonares mal ventiladas e melhora a oxigenação.<sup>3,23</sup> Além disso, o trauma pulmonar é atenuado quando o pico e o platô das pressões transalveolares são controlados.<sup>3,24</sup>

Em resumo, sevoflurano administrado a uma concentração de 2% resultou em alterações comparáveis ao propofol na fração de *shunt* em ratos durante a “transição gradual” para VMP. Da mesma forma, PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> não diferiram entre os grupos. As alterações na fração de *shunt* durante a VMP provavelmente podem resultar de fontes diferentes da atenuação da resposta da VPH. Alterações hemodinâmicas, perfusão pulmonar e, em particular, estratégias ventilatórias apropriadas que impedem o colapso alveolar podem ser mais importantes para obter-se uma oxigenação arterial ideal durante a VMP do que qualquer agente anestésico de escolha ou manobras de condicionamento. A “transição gradual” para VMP em ratos é um modelo singular de PCH e nossos resultados indicam que períodos mais longos de VMP podem ser necessários.

## Referências

1. Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Bloch A, Schenk MR, Kox WJ. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 2001;86:38–43.
2. Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, Parcella P, Marshall C, Marshall BE. Pulmonary blood pressure and flow during atelectasis in the dog. *Anesthesiology*. 1983;58:225–31.
3. Leite CF, Calixto MC, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:427–32.
4. Chen L, Miller FL, Williams JJ, Alexander CM, Domino KB, Marshall C, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is not potentiated by repeated intermittent hypoxia in closed chest dogs. *Anesthesiology*. 1985;63:608–10.
5. Pirlo AF, Benumof JL, Trousdale FR. Potentiation of lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction by intermittent hypoxia in dogs. *Anesthesiology*. 1981;55:226–30.
6. Benumof JL. Intermittent hypoxia increases lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*. 1983;58:399–404.
7. Çiftç L, Hepağuşlar H, Doğan A, Yılmaz O, Elar Z. The effect of gradual transition to one lung ventilation on oxygenation in rats. *Türkiye Klinikleri J Anesth Reanim*. 2010;8:6–13.
8. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, et al. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:848–54.
9. Abe K, Shimizu T, Takashina M, Shiozaki H, Yoshiya I. The effects of propofol, isoflurane, and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. *Anesth Analg*. 1998;87:1164–9.
10. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2001;92:49–55.
11. Peyton PJ, Robinson GJB, McCall PR, Thompson B. Noninvasive measurement of intrapulmonary shunting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:47–52.
12. Singh M, Shukla D, Thomas P, Saxena S, Bansal A. Hypoxic preconditioning facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat heart. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62:1729–39.

13. Dasgupta N, Patel AM, Scott BA, Crowder CM. Hypoxic preconditioning requires the apoptosis protein CED-4 in *C. elegans*. *Curr Biol*. 2007;17:1954–9.
14. Shukla D, Saxena S, Purushothaman J, et al. Hypoxic preconditioning with cobalt ameliorates hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rat. *Eur J Pharmacol*. 2011;656:101–9.
15. Marshall C, Marshall BE. Endothelium-derived relaxing factor is not responsible for inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by inhalational anesthetics. *Anesthesiology*. 1990;73:441–8.
16. Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 1995;75:578–82.
17. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007;98:539–44.
18. Lesitsky MA, Davis S, Murray PA. Preservation of hypoxic pulmonary vasoconstriction during sevoflurane and desflurane anesthesia compared to the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1998;89:1501–8.
19. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*. 2007;99:368–75 [Epub 2007 July 9].
20. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2009;110:1316–26.
21. Duan Z, Zhang L, Liu J, Xiang X, Lin H. Early protective effect of total hypoxic preconditioning on rats against systemic injury from hemorrhagic shock and resuscitation. *J Surg Res*. 2012;12.
22. Ishikawa S, Ohmi S, Nakazawa K, Makita K. Continuous intra-arterial blood gas monitoring during thoracic surgery. *J Anesth*. 2000;14:119–23.
23. Arnold TC, Zhang S, Xiao F, Conrad SA, Carden DL. Pressure controlled ventilation attenuates lung microvascular injury in a rat model of activated charcoal aspiration. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:119–24.
24. Ordodi VL, Paunescu V, Mic AA, et al. A pressure-controlled rat ventilator with electronically preset respirations. *Artif Organs*. 2006;30:965–8.