

Isoflurano em Emulsão Lipídica por Via Venosa Promove Estabilidade Cardiovascular Respiratória em Modelo Experimental *

Intravenous Isoflurane in Lipid Emulsion Promotes Cardiovascular and Respiratory Stability. Experimental Model

Lígia Andrade da Silva Telles Mathias, TSA¹; Luiz Piccinini Filho²; José Carlos Rittes, TSA³; Flávia Salles Souza³; José Ricardo Pinotti Pedro, TSA³; Wagner Cirillo³; Joaquim Edson Vieira, TSA⁴

RESUMO

Mathias LAST, Piccinini Filho L, Rittes JC, Souza FS, Pedro JRP, Cirillo W, Vieira JE - Isoflurano em Emulsão Lipídica por Via Venosa Promove Estabilidade Cardiovascular Respiratória em Modelo Experimental

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A administração venosa de anestésico inalatório pode causar lesão pulmonar. Halotano em solução lipídica por via venosa promove anestesia com estabilidade hemodinâmica e respiratória. Esta pesquisa procurou estabelecer a dose de indução para emulsão lipídica de isoflurano a 10% e observar as condições cardiovasculares e respiratórias, em anestesia experimental.

MÉTODO: Sete porcos machos foram selecionados. Os animais receberam infusão de propofol para as preparações cirúrgicas invasivas: dissecação de artéria femoral e veia jugular, sensor de ecodopplercardiografia no esôfago. Foram registrados frequência cardíaca (FC), eletrocardiograma (ECG), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM), venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), débito cardíaco (DC) e índice bispectral (BIS). As frações inspirada e expirada dos gases respiratórios foram analisadas continuamente. Iniciada infusão da emulsão lipídica de isoflurano até o índice bispectral atingir valor de 40 ± 5 (BIS40). Os animais foram mantidos anestesiados e submetidos a laparotomia exploradora para sutura gástrica.

RESULTADOS: O volume total infundido para atingir BIS40 foi $25,6 \pm 11,2$ ml (2,56 ml de isoflurano). O tempo médio para atingir BIS40 foi $15,6 \pm 6,9$ minutos. Maior velocidade de infusão reduziu o tempo para os animais atingirem BIS40. Condições cardiovasculares e respiratórias mostraram-se estáveis durante a experimentação. A frequência cardíaca aumentou com a elevação da fração expirada do isoflurano.

CONCLUSÕES: A infusão venosa do isoflurano em solução emulsificada promoveu diminuição do índice bispectral, estabilidades hemodinâmica e respiratória e correlação direta com sua fração expirada. O uso do isoflurano em emulsão lipídica pode se constituir em modalidade segura de aplicação deste anestésico.

Unitermos: ANESTESIA, Geral, venosa; ANESTÉSICOS, Volátil: isoflurano; ANIMAL: porco; FARMACOTÉCNICA: emulsão lipídica

SUMMARY

Mathias LAST, Piccinini Filho L, Rittes JC, Souza FS, Pedro JRP, Cirillo W, Vieira JE - Intravenous Isoflurane in Lipid Emulsion Promotes Cardiovascular and Respiratory Stability. Experimental Model

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Intravenous infusion of inhalation anesthetics may promote lung injury. Intravenous halothane in lipid emulsion induces anesthesia with hemodynamic and respiratory stability. This investigation aimed at establishing the induction dose of isoflurane in 10% lipid emulsion and at observing cardiovascular and respiratory effects in experimental anesthesia.

METHODS: This study involved 7 male piglets. Animals received intravenous propofol for invasive surgical preparations: femoral artery and jugular vein dissection and esophageal ecodopplercardiographic sensor. Heart rate (HR), electrocardiography (ECG), systolic (SBP), diastolic (DBP), mean (MBP) blood pressure and central venous pressure (CVP), cardiac index (CI) and bispectral index (BIS) were recorded. Inspired and expired gases fractions were continuously evaluated. Isoflurane lipid emulsion was injected until bispectral index had decreased to 40 ± 5 (BIS40). Animals were kept anesthetized and submitted to laparotomy for gastric suture.

RESULTS: Total volume to reach BIS40 was 25.6 ± 11.2 mL (2.56 mL isoflurane). Mean time to reach BIS40 was 15.6 ± 6.9 minutes. The higher the infusion rate the shorter the time to reach BIS40. Cardiovascular and respiratory conditions were stable throughout the experiment. Heart rate has increased with increased end tidal isoflurane.

CONCLUSIONS: Intravenous isoflurane in lipid emulsion has promoted bispectral index decrease, hemodynamic and respiratory stability and direct correlation with its expired fraction. Intravenous isoflurane in lipid emulsion may be a safe modality for this anesthetic delivery.

Key Words: ANESTHESIA, General: intravenous; ANESTHETICS, Volatile: isoflurane; ANIMAL: piglet; PHARMACOTECHNIQUE: lipid emulsion

* Recebido do (Received from) Centro de Estudos em Anestesiologia "Roberto Simão Mathias" da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP)

1. Diretora do Serviço e Disciplina de Anestesiologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Faculdade de Ciências Médicas da S. Casa de SP

Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento, CET-SBA, ISCMSP

2. Chefe do Serviço de Anestesiologia, Hospital Santa Isabel, São Paulo

3. Médico Assistente, Serviço de Anestesiologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

4. Coordenador do Centro para Desenvolvimento da Educação Médica - CEDEM da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Apresentado (Submitted) em 21 de outubro de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 17 de março de 2004

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Profª. Dra. Lígia Andrade da Silva Telles Mathias

Al. Campinas 139/41

01404-000 São Paulo, SP

E-mail: rtimao@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

INTRODUÇÃO

Dentre as complicações inerentes ao uso de agentes halogenados, a administração venosa inadvertida do anestésico inalatório líquido pode causar lesão pulmonar

direta, com quadro de insuficiência respiratória aguda, descompensação cardiovascular e morte¹⁻⁴. Experimentos em animais com administração venosa de halotano induziram edema pulmonar difuso e hemorragia pulmonar múltipla decorrente de lesão pulmonar vascular direta^{5,6}.

Apesar do quadro gravíssimo, após administração venosa de agentes inalatórios, a hipótese do seu uso adicionado a emulsões lipídicas foi testada em modelo experimental e mesmo em voluntários humanos⁷. No entanto, a prática dessa infusão ocasionava flebite e, a exemplo de outros agentes anestésicos venosos, como o diazepam, propofol ou etomidato, a emulsão lipídica poderia reduzir tal evento adverso sem repercussões farmacocinéticas⁸⁻¹⁰.

Posteriormente, Johannesson e col. investigaram, experimentalmente, o uso do halotano dissolvido em solução lipídica, por via venosa e em infusão contínua, obtendo anestesia com estabilidade hemodinâmica e respiratória e rápida regressão da anestesia, verificando, no entanto, alguns óbitos com injeção em *bolus*¹¹.

Novos estudos experimentais com isoflurano e halotano em emulsão lipídica por via venosa sugeriam a possibilidade de ser esta técnica uma alternativa à utilização inalatória. A estabilidade cardiovascular e as características farmacocinéticas indicavam perfil semelhante para o mesmo agente utilizado por via venosa ou inalatória. No entanto, o uso da via venosa como alternativa para anestesia com agentes inalatórios não encontrou, aparentemente, consenso na literatura¹²⁻¹⁵.

Assim, a despeito de a literatura demonstrar resultados interessantes, o uso de soluções emulsificadas de agentes anestésicos inalatórios para infusão venosa ainda permite investigar aspectos com formulação de soluções lipídicas, velocidade de infusão e efeitos decorrentes da exposição a longo prazo. O desenvolvimento de soluções emulsificadas com tecnologia nacional pode permitir novas abordagens na investigação em anestesia venosa.

O objetivo desta pesquisa foi estabelecer a dose de indução para emulsão lipídica de isoflurano a 10% e observar as condições cardiovasculares e respiratórias durante manutenção da anestesia experimental.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética para experimentos em animais da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, 7 porcos machos, com peso estimado em 20 kg, foram selecionados para o estudo no laboratório da Unidade de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia. Os animais foram mantidos em jejum de 12 horas e receberam midazolam na dose de 15 mg, 30 minutos antes do experimento, por via muscular como medicação pré-anestésica.

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal horizontal. Em seguida, foi cateterizada veia na orelha com dispositivo de polietileno de calibre nº 20 (Angiocath, Becton e Dickinson, Juiz de Fora) e instalada monitorização de eletrocardiografia em duas derivações. Logo após a monitorização, se-

guiu-se a desnitrogenização com oxigênio a 100% e indução anestésica realizada com propofol em dose de 5 a 6 mg.kg⁻¹. A intubação orotraqueal foi realizada por meio de laringoscopia direta com lâmina reta para visualização de pregas vocais e colocação de sonda traqueal. Os animais foram mantidos em respiração por ventilação mecânica com aparelho de anestesia em sistema circular fechado, com baixo fluxo, sendo ventilados em normocapnia com misturas inspiratórias de oxigênio e óxido nítrico a 50%. A seguir procedeu-se à colocação do eletrodo de oximetria de pulso periférico na orelha, do eletrodo do índice bispectral (BIS) na fronte e do sensor de captação da fração expirada de gás carbônico (P_{ET}CO₂) na cânula traqueal.

Os animais receberam infusão contínua de propofol na dose de 100 a 130 µg.kg⁻¹.min⁻¹ para as preparações cirúrgicas invasivas. Foram realizadas a dissecação de artéria femoral, de veia jugular e a colocação de sensor de ecodopplercardiografia no esôfago. A artéria femoral foi cateterizada com sonda de Levini nº 10 e a veia jugular cateterizada com dispositivo de duplo lúmen pela técnica de Seldinger. A seguir, os cateteres e o sensor de ecodoppler foram acoplados aos respectivos transdutores, sendo determinados continuamente, registros de frequência cardíaca (FC), eletrocardiograma (ECG), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM), venosa central (PVC), índice cardíaco (IC) e débito cardíaco (DC). As frações inspirada e expirada dos gases respiratórios foram analisadas continuamente por analisador de gases respiratórios. Foi administrada solução de Ringer com lactato por infusão contínua em volume de 4 a 5 ml.kg⁻¹.h⁻¹ durante o experimento.

Os atributos estudados foram avaliados antes do início da infusão de isoflurano e, depois dela, a cada 5 minutos, durante 60 minutos. Após final da instalação dos monitores, interrompeu-se a administração de propofol até os animais atingirem índice bispectral maior que 85. A partir deste momento foi iniciada a infusão da emulsão lipídica de isoflurano (solução intralípide a 10% vol/vol, Cristália, São Paulo). A velocidade de administração obedeceu ao padrão bispectral.

Foi considerada dose de indução, a quantidade de isoflurano necessária para que o BIS atingisse valor de 40 ± 5. Após estabelecimento desta dose, os animais foram mantidos anestesiados com velocidade modificada, se necessária, para manter BIS com valor entre 30 e 40 e registro das variáveis estudadas. A manutenção da estabilidade das variáveis hemodinâmicas e do BIS por 15 minutos foi considerada indicativa de anestesia adequada, procedendo-se, então, à colocação de pinça no ligamento coronário por 30 s. Esse procedimento foi considerado indicativo de anestesia se acompanhado de ausência de alteração de FC e/ou PA e da movimentação do animal.

Estabelecido um parâmetro considerado adequado de anestesia, os animais foram submetidos à laparotomia exploradora por incisão mediana para sutura gástrica com intuito de avaliar a analgesia cirúrgica. Após o término do experimento, foram feitas suturas de todas as incisões e os animais foram sacrificados com injeção venosa de cloreto de potássio.

Análise Estatística

Todos os dados são apresentados como média ± desvio-padrão. As comparações entre os momentos investigados foram realizadas, utilizando-se ANOVA para medidas repetidas, combinadas com teste de Dunnet para comparação das amostras cujo teste ANOVA esteve abaixo do nível de significância. O teste considerou como controle o momento em que o BIS atingiu valor ≤ 40 (BIS40). A fração expirada de isoflurano e as variáveis hemodinâmicas foram correlacionadas pelo produto de Pearson. Os valores foram considerados diferentes quando $p < 0,05$, após correção para comparações múltiplas.

RESULTADOS

Foram utilizados 7 porcos machos que constituíram o grupo final. O peso médio situou-se em $25,1 \pm 3,7$ kg, o volume total infundido para atingir BIS40 foi de $25,6 \pm 11,2$ ml, resultando no volume de 2,56 ml de isoflurano. O tempo médio para os animais atingirem BIS igual ou menor a 40 foi de $15,6 \pm 6,9$ minutos (Tabela I).

Tabela I - Peso dos Animais, Dose e Tempo para Atingir BIS < 40

Peso (kg)	Dose (ml)	Tempo (min)
24,6	27,2	15
20,0	25,0	19
24,0	17,1	14
24,0	44,1	28
24,0	8,3	5
27,0	31,7	15
32,0	25,8	13
$25,1 \pm 3,7$ *	$25,6 \pm 11,2$ *	$15,6 \pm 6,9$ *

* Média ± DP

A relação entre volume infundido por hora (velocidade de infusão) e peso corpóreo dos animais mostra uma relação decrescente (Figura 1), confirmando o modelo adotado, onde a maior velocidade de infusão reduziu o tempo para os animais atingirem BIS < 40, independente do peso do animal (Figura 2).

O tempo de experimento não excedeu a 60 minutos, contando-se como início a administração venosa da mistura intralípide de isoflurano. Os momentos de início do procedimento cirúrgico variaram entre os animais, dependendo do tempo para atingir BIS40. Os valores das condições cardiovasculares mostraram-se estáveis durante os 60 minutos de experimentação, incluindo a intervenção cirúrgica (Tabela II).

Tabela II - Valores para Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Média, Pressão Venosa Central e Índice Cardíaco nos Momentos Pré-Infusão de Isoflurano Emulsificado e Minutos Seguintes

Medidas	FC (bpm)	PAM (mmHg)	PVC (mmHg)	IC (l.min ⁻¹ .m ²)
Pré	$91,7 \pm 16,7$	$107,6 \pm 16,0$	$12,8 \pm 5,1$	$2,7 \pm 0,6$
5	$93,6 \pm 25,9$	$99,1 \pm 25,5$	$13,2 \pm 4,1$	$2,8 \pm 0,4$
10	$93,9 \pm 16,6$	$102,0 \pm 29,1$	$13,8 \pm 3,9$	$2,6 \pm 0,8$
15	$97,7 \pm 10,5$	$107,2 \pm 25,1$	$15,0 \pm 4,8$	$2,9 \pm 1,1$
20	$105,1 \pm 19,3$	$101,7 \pm 12,2$	$13,4 \pm 4,9$	$3,1 \pm 1,0$
25	$101,4 \pm 19,1$	$104,0 \pm 16,4$	$13,6 \pm 4,6$	$3,1 \pm 1,0$
30	$103,7 \pm 28,3$	$102,0 \pm 13,3$	$13,4 \pm 4,9$	$3,1 \pm 1,1$
35	$101,1 \pm 27,1$	$105,7 \pm 11,0$	$13,0 \pm 5,8$	$3,0 \pm 0,9$
40	$108,2 \pm 31,2$	$109,0 \pm 20,7$	$13,8 \pm 5,4$	$2,7 \pm 1,1$
45	$94,0 \pm 20,0$	$109,8 \pm 11,8$	$14,4 \pm 5,3$	$2,4 \pm 0,9$
50	$96,1 \pm 28,1$	$89,1 \pm 27,9$	$14,8 \pm 6,5$	$2,5 \pm 1,0$
55	$90,1 \pm 32,7$	$92,3 \pm 28,2$	$14,4 \pm 7,0$	$2,5 \pm 1,0$
60	$92,3 \pm 31,3$	$103,6 \pm 25,7$	$14,2 \pm 6,6$	$2,4 \pm 0,9$
p	0,971	0,839	1,000	0,040

Valores expressos em Média ± DP

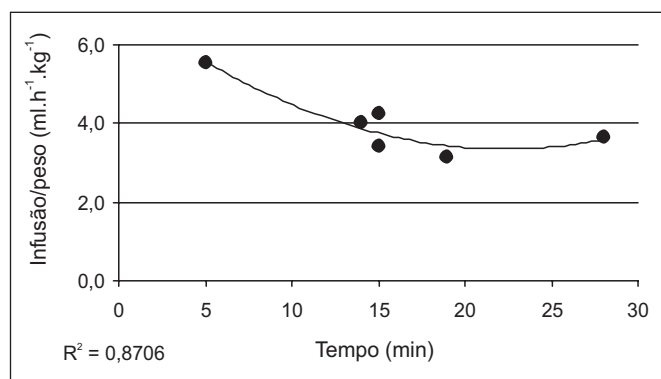


Figura 1 - Relação da Infusão e Peso para BIS40
A velocidade de infusão relacionada ao peso mostra relação inversa para o tempo que o animal atinge BIS < 40. Maior velocidade de infusão resulta em menor tempo para BIS40. Curva construída com dados de 6 animais

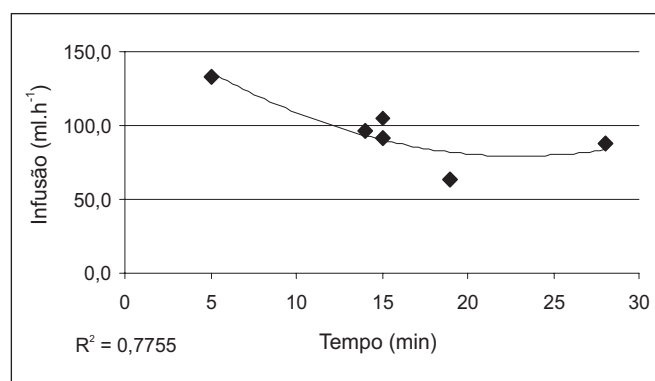


Figura 2 - Velocidade da Infusão para BIS40
A velocidade de infusão mostra relação inversa para o tempo que o animal atinge BIS < 40. Maior velocidade de infusão resulta em menor tempo para BIS40. Notar semelhança com a figura 1 ($R^2 = 0,8706$) sugerindo que há independência do peso do animal. Curva construída com dados de 6 animais

ISOFLURANO EM EMULSÃO LIPÍDICA POR VIA VENOSA PROMOVE ESTABILIDADE
CARDIOVASCULAR RESPIRATÓRIA EM MODELO EXPERIMENTAL

As variações na frequência cardíaca não atingiram significância estatística ($p = 0,971$) (Figura 3). A pressão arterial média ao longo do experimento não sofreu modificações significativas ($p = 0,839$) (Figura 4). A pressão venosa não se alterou nos momentos medidos ($p = 1,000$) (Figura 5). O índice cardíaco apresentou variabilidade entre os momentos com diferença significativa ($p = 0,040$), no entanto, as diferenças entre as médias comparadas com o momento inicial (pré) não se mostraram suficientemente grandes para resultar em diferença significativa no teste de Dunnet (Figura 6).

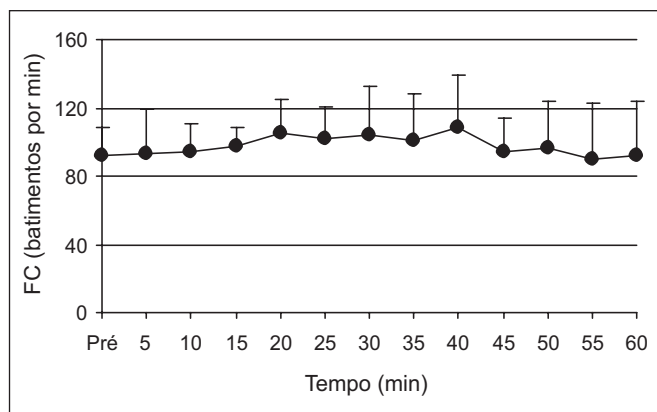


Figura 3 - Frequência Cardíaca
Valores para frequência cardíaca durante 60 minutos de experimentação. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para frequência cardíaca. Curva construída com dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos $p = 0,971$

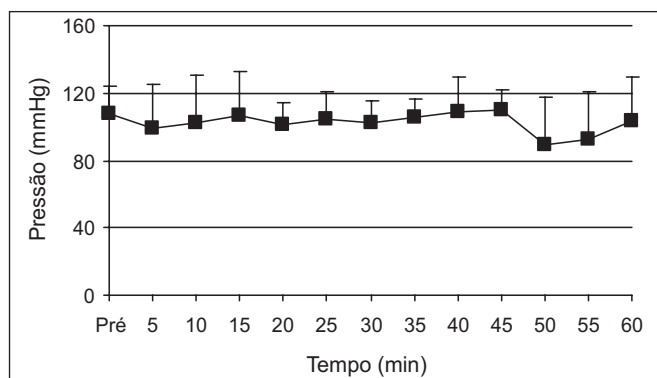


Figura 4 - Pressão Arterial Média
Valores para pressão arterial média durante 60 minutos de experimentação. Os períodos entre 20 minutos e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para pressão arterial. Curva construída com dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos $p = 0,839$

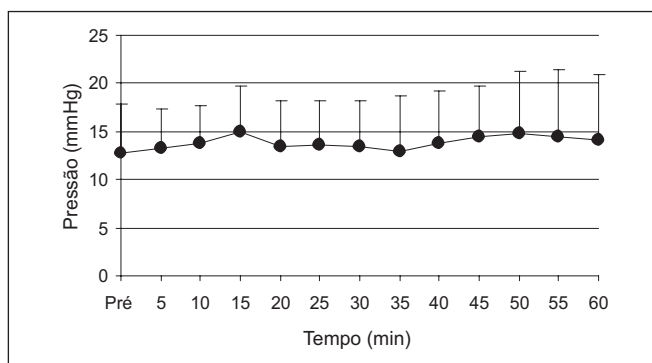


Figura 5 - Pressão Venosa Central
Valores para pressão venosa central média durante 60 minutos de experimentação. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para pressão venosa central. Curva construída com dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos $p = 1,000$

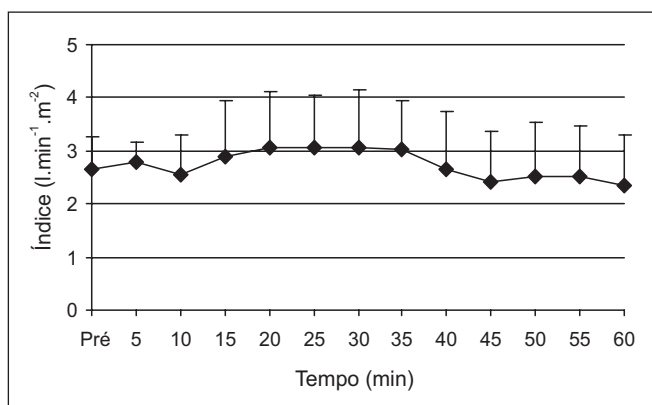


Figura 6 - Índice Cardíaco
Valores para índice cardíaco durante 60 minutos de experimentação. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para índice cardíaco. Curva construída com dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos $p = 0,040$

As condições respiratórias mantiveram-se inalteradas no modelo experimental desenvolvido (Tabela III). A saturação de oxigênio (SpO_2) e a fração expirada de CO_2 ($P_{ET}CO_2$) não sofreram alterações consideráveis pela média dos valores. Somente um animal atingiu SpO_2 de 87% no 35º minuto de experimentação (Figura 7). A comparação entre os momentos estudados não revelou diferenças significativas ($p = 0,604$). A maior $P_{ET}CO_2$ registrada foi de 42 mmHg, enquanto a menor foi de 14 mmHg, porém esta última pode ter se originado de erro de mensuração (Figura 8). Da mesma forma, a comparação entre os momentos estudados não revelou diferenças significativas ($p = 0,992$).

Tabela III - Valores para Saturação de Oxigênio (SpO₂), Fração Expirada de Gás Carbônico (P_{ET}CO₂) e Fração Expirada de Isoflurano nos Momentos Pré-Infusão de Isoflurano Emulsificado e Minutos Seguintes

Medidas	SpO ₂ (%)	P _{ET} CO ₂ (mmHg)	P _{ET} ISO (%)
Pré	96,0 ± 2,1	29,9 ± 6,3	0,1 ± 0,1
5	97,4 ± 1,3	33,7 ± 5,3	0,3 ± 0,2
10	97,7 ± 8	33,0 ± 6,2	0,4 ± 0,2
15	97,0 ± 3,5	32,2 ± 7,8	0,5 ± 0,2
20	97,7 ± 1,7	32,3 ± 5,5	0,6 ± 0,2
25	97,7 ± 1,8	30,6 ± 5,5	0,6 ± 0,2
30	97,6 ± 5	31,1 ± 6,6	0,6 ± 0,2
35	96,5 ± 7	31,7 ± 7,3	0,6 ± 0,3
40	96,9 ± 1	32,1 ± 7,1	0,7 ± 0,2
45	96,5 ± 2,8	31,0 ± 6,6	0,7 ± 0,2
50	95,8 ± 3	28,6 ± 9,4	0,7 ± 0,1
55	96,7 ± 9	30,3 ± 6,0	0,6 ± 0,2
60	97,0 ± 3	30,3 ± 6,2	0,5 ± 0,2
p	0,604	0,992	< 0,001

Valores expressos em Média ± DP

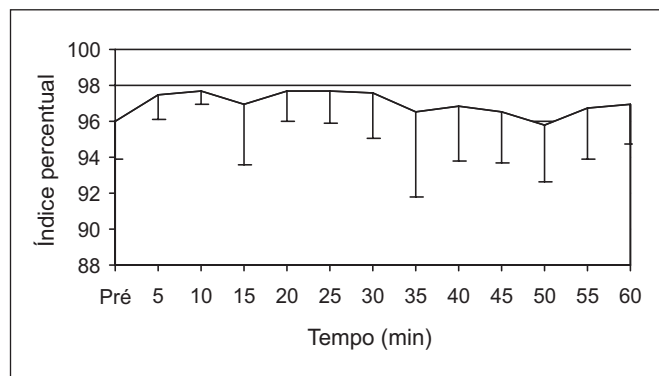


Figura 7 - Saturação de Oxigênio
Valores para saturação de oxigênio durante 60 minutos de experimentação. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para saturação de oxigênio. Curva construída com dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos p = 0,604

A fração expirada de isoflurano elevou-se de forma significativa até o 15º minuto, apresentando flutuações durante o período experimental (Figura 9). Essa variação mostrou-se estatisticamente significativa entre os momentos (p < 0,001), notadamente considerando a medida do 15º minuto. Foi considerado o 15º minuto para comparação por ser o tempo médio em que os animais atingiram BIS40. A velocidade de infusão mostrou variações até esse momento, mantendo-se estável na continuidade do procedimento. Porém, considerando o momento pré-infusão com velocidade zero e os 15º e 50º minutos, a variação mostrou-se estatisticamente significativa (p < 0,001) (Figura 10). As variações mais acentuadas foram registradas entre o 15º minuto comparado com a pré-infusão (p < 0,05) e com o 50º minuto (p < 0,05).

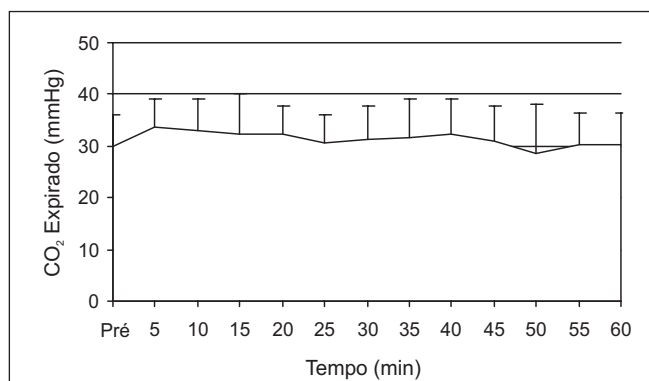


Figura 8 - Fração Expirada de CO₂
Valores para fração expirada de CO₂ durante 60 minutos de experimentação. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para fração expirada do gás carbônico. Curva construída com os dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos p = 0,992

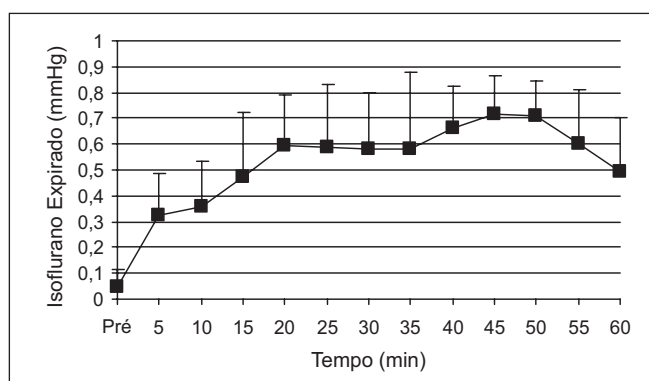


Figura 9 - Fração Expirada de Isoflurano
Valores para fração expirada de isoflurano durante 60 minutos de experimentação. A fração expirada de isoflurano elevou-se até o 15º minuto, mantendo-se estável na continuidade do experimento. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da estabilidade para fração expirada do isoflurano. Curva construída com os dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos p < 0,001

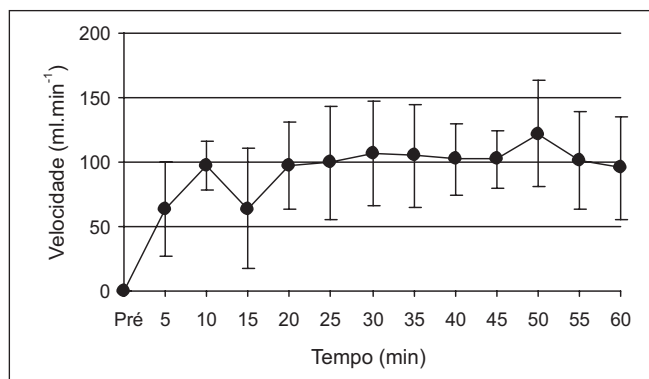


Figura 10 - Velocidade de Infusão
Valores para velocidade de infusão durante 60 minutos de experimentação. A velocidade de infusão elevou-se de forma variável até o 15º minuto, mantendo-se estável na continuidade do experimento. Os períodos entre 20 e 50 minutos foram utilizados para o procedimento cirúrgico, sem alteração significativa da velocidade estabelecida. Curva construída com os dados de 7 animais. Valor de ANOVA para medidas repetidas entre os momentos p < 0,001

A relação entre a velocidade de infusão da solução emulsificada de isoflurano e sua fração expirada mostrou-se estável, como esperado para um agente cuja maior fração de eliminação ocorre pelo sistema respiratório, de forma inalterada (Figura 11).

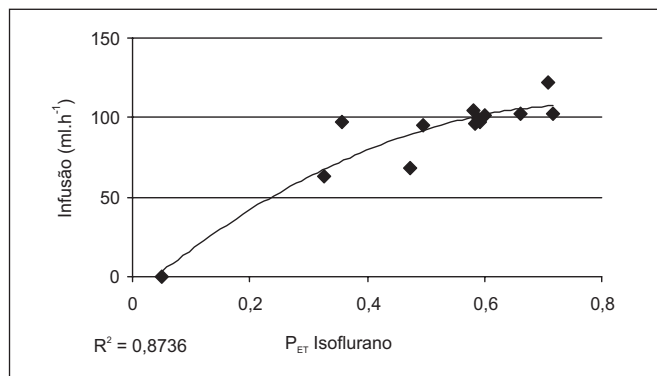


Figura 11 - Velocidade de Infusão *versus* P_{ET} Isoflurano (P_{ETISO}). Relação entre velocidade de infusão da solução emulsificada de isoflurano e sua fração expirada. A relação mostra-se estável com aparente tendência para ajustar-se em platô, onde a infusão invariável estabiliza a fração expirada. Curva construída com dados obtidos em 13 momentos distintos (pré-infusão até 60º minuto) com intervalos de 5 minutos

A provável saturação sistêmica do agente anestésico, no período experimental de 60 minutos, considerada através de fração expirada do agente emulsificado, não promoveu alterações na pressão arterial média (Figura 12) e índice cardíaco (Figura 13). No entanto, a frequência cardíaca aumentou com a elevação da fração expirada do isoflurano (Figura 14).

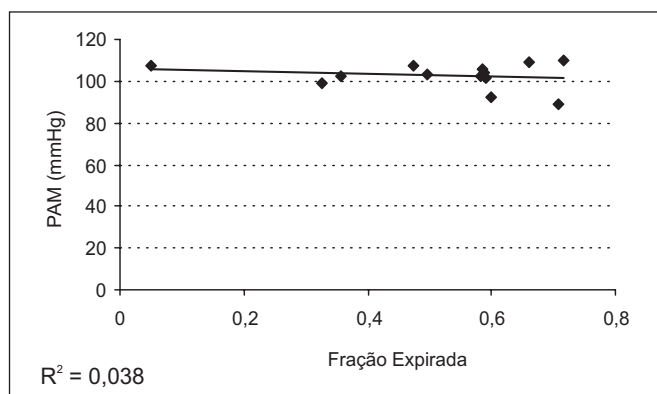


Figura 12 - Pressão Arterial Média *versus* P_{ET} Isoflurano (P_{ETISO}). Relação entre pressão arterial média (PAM) e fração expirada de isoflurano, que está diretamente relacionada à velocidade de infusão da solução emulsificada. A PAM mostra-se estável e independente da fração expirada. Curva construída com dados obtidos em 13 momentos distintos (pré-infusão até 60º minuto) com intervalos de 5 minutos

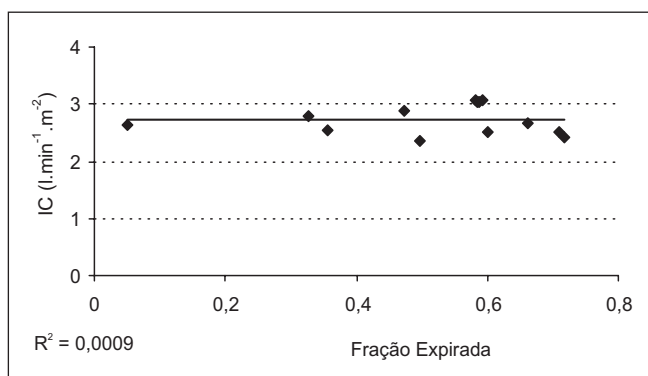


Figura 13 - Índice Cardíaco *versus* P_{ET} Isoflurano (P_{ETISO}). Relação entre índice cardíaco (IC) e fração expirada de isoflurano, que está diretamente relacionada à velocidade de infusão da solução emulsificada. O IC mostra-se estável e independente da fração expirada. Curva construída com dados obtidos em 13 momentos distintos (pré-infusão até 60º minuto) com intervalos de 5 minutos

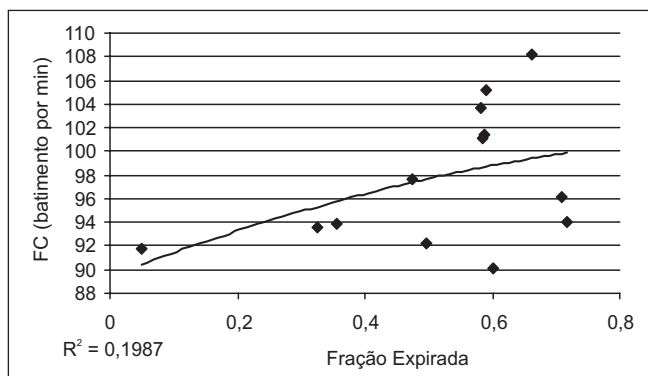


Figura 14 - Frequência Cardíaca *versus* P_{ET} Isoflurano (P_{ETISO}). Relação entre frequência cardíaca (FC) e fração expirada de isoflurano (P_{ET}Isoflurano). A FC mostra-se diretamente relacionada a maior fração expirada de isoflurano. Curva construída com dados obtidos em 13 momentos distintos (pré-infusão até 60º minuto) com intervalos de 5 minutos

Apartir do 30º minuto, os animais foram submetidos à incisão abdominal para laparotomia. Não ocorreram variações nos parâmetros avaliados e já descritos durante a realização deste procedimento.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados sugerem que o uso do isoflurano em emulsão lipídica para infusão venosa pode se constituir em modalidade segura de aplicação deste anestésico. O uso de halogenados por via venosa poderia se constituir em técnica vantajosa ao associar suas características de anestésico completo (analgesia, hipnose e relaxamento muscular) à eliminação de circuitos ventilatórios específicos. A inexistência do fator capacidade residual funcional no processo de indução poderia ser vantagem adicional¹³.

A possibilidade da adição de emulsão lipídica aos agentes inalatórios para viabilizar sua administração venosa não é recente⁷. Ainda que os primeiros resultados não tenham sido encorajadores¹⁵, modelos experimentais em espécies como cães, camundongos e suínos asseguraram estabilidade farmacocinética e cardiovascular ao modo de infusão¹¹⁻¹⁴.

Os resultados alcançados neste modelo de suínos reproduzem a estabilidade sugerida por estudos anteriores. O modelo experimental adotado com a utilização de porcos encontra similar tanto para o estudo do isoflurano emulsificado quanto para o estudo comparativo de soluções lipídicas para o agente venoso propofol^{14,16}.

Asatuação periférica de oxigênio e a fração expirada de dióxido de carbono mostraram valores dentro da normalidade durante todo o tempo do experimento, sem alterações significativas, o que sugere a manutenção das condições ventilatórias e respiratórias. O modelo adotado de ventilação neste experimento, utilizando fluxo inferior a 1 l.min⁻¹ (Linea A, Intermed, São Paulo, Brasil) pode representar economia, notadamente para o uso de isoflurano que pode sofrer alteração no consumo dependente do fluxo de gases frescos utilizado¹⁷.

A análise das variáveis hemodinâmicas mostra que não houve alterações significativas da pressão arterial sistólica, diastólica e média; da frequência cardíaca e do índice cardíaco, durante o período do experimento. Embora a literatura evidencie que o uso inalatório do isoflurano esteja associado a uma redução da pressão arterial, de forma dose-dependente^{18,19}, este fato não foi observado com o uso venoso do isoflurano dissolvido em emulsão lipídica. Os resultados apresentados mostraram uma relação PAM e P_{ETISO} estável. Mesmo com a elevação progressiva da P_{ETISO}, a PAM permaneceu estável.

Interessante notar que diferentes autores propõem estabilidade ou redução da função miocárdica com o uso inalatório do isoflurano, desflurano e sevoflurano^{18,20-22}. Em contraste, os resultados desta investigação mostraram comportamento inalterado do índice cardíaco independente da variação da P_{ETISO}. Experimento similar, em porcos, utilizando halotano dissolvido em emulsão lipídica, demonstrou estabilidade do índice cardíaco e redução da pressão arterial média¹⁴, enquanto que em cães foi observada depressão da contratilidade miocárdica e da pressão arterial média¹¹. O isoflurano inalatório, aparentemente, tem limitada ação depressora do miocárdio²³.

O uso inalatório de isoflurano tem sido relacionado com a elevação da frequência cardíaca¹⁸. No modelo experimental aqui descrito houve correlação entre aumento da P_{ETISO} e aumento da frequência cardíaca. O uso inalatório de isoflurano promove aumento transitório significativo da frequência cardíaca, dose-dependente, efeito também encontrado no modelo de infusão venosa adotado²⁴⁻²⁶.

A infusão do isoflurano venoso se correlacionou de maneira estável com sua fração expirada, P_{ETISO}, evidenciando a via de eliminação pelo sistema respiratório. A estabilidade hemodinâmica bem como a ausência de interferência com os parâmetros ventilatórios, durante a infusão venosa do isoflu-

rano, sugerem a possibilidade da investigação do espectro de doses de indução, ou seja, o montante de isoflurano líquido dissolvido na emulsão lipídica e a velocidade dessa infusão necessários para atingir BIS40. A diminuição dos valores do índice bispectral promovida por isoflurano inalado parece não se correlacionar diretamente com alterações hemodinâmicas²⁷.

Os efeitos da diluição do isoflurano em solução lipídica sobre sua própria solubilidade no sangue ainda não foram estudados, até onde se pode verificar. No entanto, emulsificantes à base de perfluorcarbono, carreadores de oxigênio com efeitos parciais e transitórios, elevam a solubilidade de anestésicos inalatórios²⁸. Faz-se necessário investigar se efeitos semelhantes ocorrem com o uso de soluções lipídicas como carreadores de anestésicos inalatórios.

Em conclusão, a infusão venosa do isoflurano em solução emulsificada lipídica a 10% (vol/vol) promoveu diminuição do índice bispectral com manutenção de pressão arterial e índice cardíaco, mas elevação da frequência cardíaca de forma dose-dependente. A forma de infusão experimentada tem correlação direta com sua fração expirada sem, no entanto, interferir com valores da função respiratória, quando em ventilação mecânica. Estudos adicionais são necessários para investigar doses de indução e segurança da formulação utilizada.

Intravenous Isoflurane in Lipid Emulsion Promotes Cardiovascular and Respiratory Stability. Experimental Model

Lígia Andrade da Silva Telles Mathias, TSA, M.D.; Luiz Piccinini Filho, M.D.; José Carlos Rittes, TSA, M.D.; Flávia Salles Souza, M.D.; José Ricardo Pinotti Pedro, TSA, M.D.; Wagner Cirillo, M.D.; Joaquim Edson Vieira, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Among inherent complications of halogenate agents, inadvertent intravenous injection of inhalational anesthetics may promote direct lung injury with acute respiratory failure, cardiovascular instability and death¹⁻⁴. Animal experiments with intravenous halothane have induced diffuse pulmonary edema and multiple pulmonary hemorrhages as a consequence of direct lung injury^{5,6}.

In spite of highly severe complications after intravenous administration of inhalational anesthetics, the hypothesis of their use in lipid emulsions has been tested in animal models and even in human volunteers⁷. However, this method would imply phlebitis and, similarly to other intravenous anesthetic agents, such as diazepam, propofol or etomidate, lipid emulsion could decrease the incidence of this adverse event without pharmacokinetic repercussions⁸⁻¹⁰.

Johannesson et al. have experimentally investigated intravenous halothane in lipid emulsion and continuous infusion and have induced anesthesia with hemodynamic and respiratory stability and rapid anesthetic recovery, however observing some deaths with bolus injections¹¹.

New experimental models with intravenous isoflurane and halothane in lipid emulsion have suggested the possibility of this being an alternative to inhalational anesthesia. Cardiovascular stability and pharmacokinetic characteristics would indicate a similar profile for the same agent used as intravenous or inhalational anesthetics. However, intravenous route as alternative to anesthesia with inhalational agents has not found consensus in the literature¹²⁻¹⁵.

So, in spite of interesting results shown by the literature, the use of emulsified inhalational agents for intravenous infusion still deserve the investigation of aspects such as lipid solutions, infusion rate and long-term exposure effects. The development of emulsified solutions with Brazilian technology may bring new approaches for intravenous anesthesia investigation.

This study aimed at determining the induction dose for 10% isoflurane lipid emulsion and at observing cardiovascular and respiratory conditions during experimental anesthesia.

METHODS

After the animal experiment Ethics Committee, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia, São Paulo approval, 7 male piglets with estimated weight of 20 kg were selected for the study in the laboratory of the Surgical Technique Unit, Surgery Department. After a 12-hour fast, animals were premedicated with 15 mg muscular midazolam 30 minutes before the experiment.

Animals were placed in the supine position. Then, an ear vein was catheterized with 20G polyethylene device (Angiocath, Becton & Dickinson, Juiz de Fora) and ECG was installed in two leads. Soon after monitoring, denitrogenation was achieved with 100% oxygen and anesthesia was induced with 5 to 6 mg.kg⁻¹ propofol.

Tracheal intubation was achieved with straight blade direct laryngoscopy for vocal folds visualization and tracheal tube installation. Animals were maintained under mechanical ventilation with circle system and low flow anesthesia machine, being ventilated in normocapnia with inspiratory mixtures of 50% oxygen and nitrous oxide. Peripheral pulse oximetry electrode was placed on the ear, bispectral index (BIS) electrode was placed on the front and end tidal CO₂ (P_{ET}CO₂) sensor was placed on the tracheal tube.

Animals received 100 to 130 µg.kg⁻¹.min⁻¹ propofol continuous infusion for invasive surgical preparations: femoral artery and jugular vein dissection and esophageal ecodoppler cardiography sensor. Femoral artery was catheterized with number 10 Levini's probe and jugular vein was catheterized with double lumen catheter by Seldinger's technique. Then, catheters and ecodoppler sensor were coupled to their transducers and heart rate (HR), ECG, systolic (SBP), diastolic (DPB), mean (MBP) and central venous

(CVP) pressure, cardiac index (CI) and cardiac output (CO) were continuously monitored. Respiratory gases inspired and expired fractions were continuously analyzed by respiratory gases analyzer. Continuous infusion of 4 to 5 mL.kg⁻¹.h⁻¹ lactated Ringer's solution was administered throughout the experiment.

Studied attributes were evaluated before isoflurane continuous infusion and then at 5-minute intervals for 60 minutes. After monitors installation, propofol was withdrawn until animals reached bispectral index above 85, when isoflurane in lipid emulsion was started (10% intralipid solution vol/vol, Cristália, São Paulo). Administration rate has followed bispectral pattern.

Induction dose was defined as the amount of isoflurane needed for BIS to reach 40 ± 5. After this, animals were maintained anesthetized with modified rate, if needed, to maintain BIS between 30 and 40 and to record studied variables. Hemodynamic stability and BIS maintenance for 15 minutes were considered indications of adequate anesthesia and, at this moment, coronary ligament was clamped for 30 s. This procedure would indicate anesthesia if followed by no change in HR and/or BP and no animal's movement.

Statistical Analysis

Data are presented in mean ± standard deviation. ANOVA for repeated measures was used to compare among investigated moments. Dunnet's test was used to compare samples in which ANOVA was below the significance level.

Test considered as control the moment in which BIS has reached ≤ 40 (BIS40). End tidal isoflurane and hemodynamic variables were correlated by Pearson's product. Values were considered different when p < 0.05 after correction for multiple comparisons.

RESULTS

Final group was made up of 7 male piglets. Mean weight was 25.1 ± 3.7 kg, total isoflurane volume infused to reach BIS40 was 25.6 ± 11.2 mL, resulting in a volume of 2.56 mL. Mean time for animals reaching BIS equal to or below 40 was 15.6 ± 6.9 minutes (Table I).

Table I - Animals Weight, Dose and Time to Reach BIS < 40

Weight (kg)	Dose (mL)	Time (min)
24.6	27.2	15
20.0	25.0	19
24.0	17.1	14
24.0	44.1	28
24.0	8.3	5
27.0	31.7	15
32.0	25.8	13
25.1 ± 3.7 *	25.6 ± 11.2 *	15.6 ± 6.9 *

* Values expressed in Mean ± SD

Ratio between volume infused per hour (infusion rate) and body weight shows a decreasing pattern (Figure 1), confirming the adopted model where higher infusion rate has decreased the time for animals reaching BIS < 40, regardless of animal's weight (Figure 2).

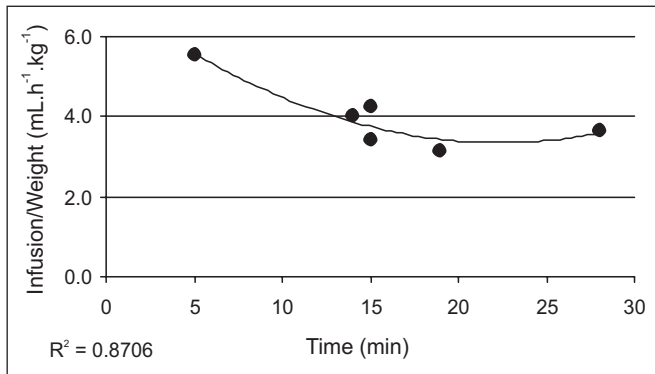


Figure 1 - Infusion/Weight Ratio for BIS40
Infusion rate related to weight shows a reverse ratio for the time to reach BIS < 40. Higher infusion rate results in shorter time for BIS40. Curve built with data of 6 animals

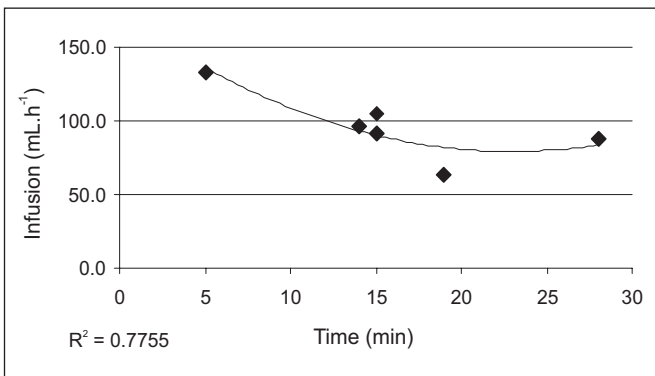


Figure 2 - Infusion rate for BIS40
Infusion rate shows a reverse ratio for the time to reach BIS < 40. Higher infusion rate results in shorter time for BIS40. Note similarity with Figure 1 ($R^2 = 0.8706$) suggesting that there is independence of animal weight. Curve built with data of 6 animals

Experiment has not exceeded 60 minutes counted as from beginning of intravenous administration of isoflurane in trepid mixture. Surgical procedure moment has varied among animals depending on the time to reach BIS 40. Cardiovascular conditions were stable throughout the 60 experimental minutes, including surgical procedure (Table II). Heart rate changes were not statistically significant ($p = 0.971$) (Figure 3). Mean blood pressure throughout the experiment has not significantly changed ($p = 0.839$) (Figure 4). Blood pressure has not changed during evaluated moments ($p = 1.000$) (Figure 5). Cardiac index has significantly varied among moments ($p = 0.040$), however differences among means compared to initial values (pre) were not sufficiently high to result in Dunnet's test significant difference (Figure 6).

Table II - Heart Rate, Mean Blood Pressure, Central Venous Pressure and Cardiac Index in Moments Pre-Infusion of Emulsified Isoflurane and Following Minutes

Measurements	HR (bpm)	MBP (mmHg)	CVP (mmHg)	CI (L.min ⁻¹ .m ²)
Pre	91.7 ± 16.7	107.6 ± 16.0	12.8 ± 5.1	2.7 ± 0.6
5	93.6 ± 25.9	99.1 ± 25.5	13.2 ± 4.1	2.8 ± 0.4
10	93.9 ± 16.6	102.0 ± 29.1	13.8 ± 3.9	2.6 ± 0.8
15	97.7 ± 10.5	107.2 ± 25.1	15.0 ± 4.8	2.9 ± 1.1
20	105.1 ± 19.3	101.7 ± 12.2	13.4 ± 4.9	3.1 ± 1.0
25	101.4 ± 19.1	104.0 ± 16.4	13.6 ± 4.6	3.1 ± 1.0
30	103.7 ± 28.3	102.0 ± 13.3	13.4 ± 4.9	3.1 ± 1.1
35	101.1 ± 27.1	105.7 ± 11.0	13.0 ± 5.8	3.0 ± 0.9
40	108.2 ± 31.2	109.0 ± 20.7	13.8 ± 5.4	2.7 ± 1.1
45	94.0 ± 20.0	109.8 ± 11.8	14.4 ± 5.3	2.4 ± 0.9
50	96.1 ± 28.1	89.1 ± 27.9	14.8 ± 6.5	2.5 ± 1.0
55	90.1 ± 32.7	92.3 ± 28.2	14.4 ± 7.0	2.5 ± 1.0
60	92.3 ± 31.3	103.6 ± 25.7	14.2 ± 6.6	2.4 ± 0.9
p	0.971	0.839	1.000	0.040

Values expressed in Mean ± SD

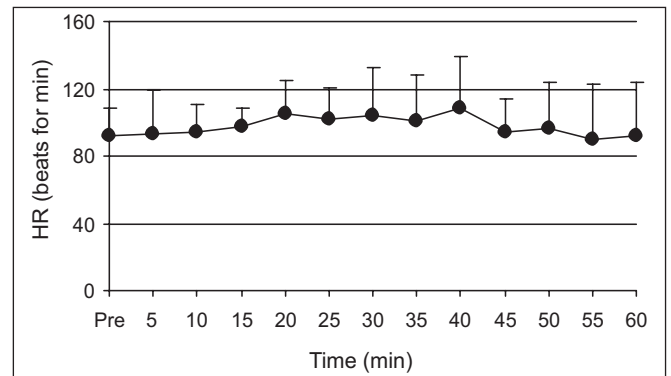


Figure 3 - Heart Rate
Heart rate values during 60 experimental minutes. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant heart rate stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p = 0.971$

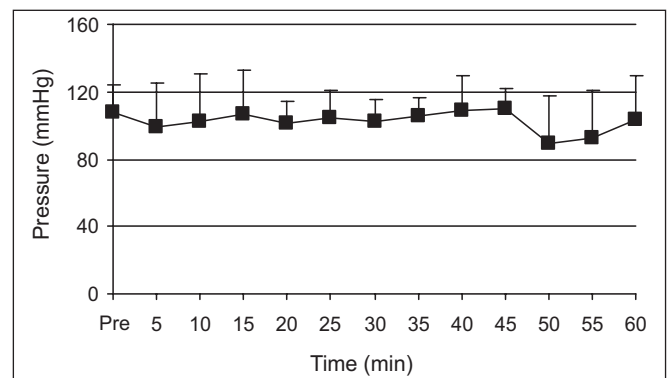


Figure 4 - Mean Blood Pressure
Mean blood pressure values during 60 experimental minutes. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant blood pressure stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p = 0.839$

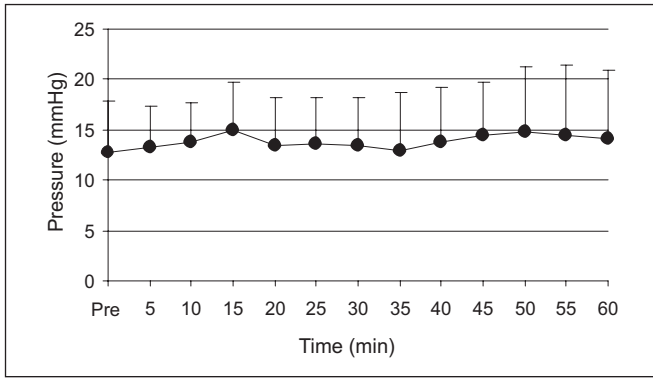


Figure 5 - Central Venous Pressure
Central venous pressure values during 60 experimental minutes. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant central venous pressure stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p = 1.000$

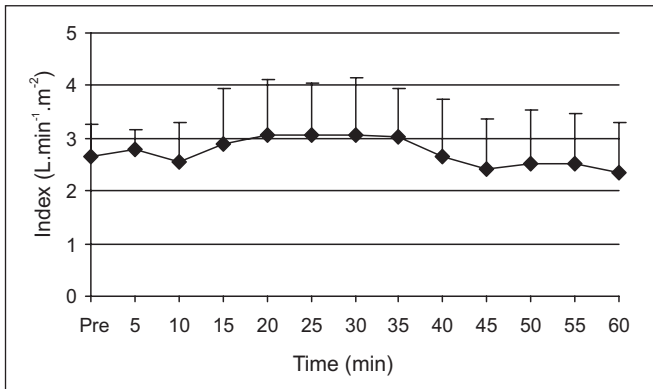


Figure 6 - Cardiac Index
Cardiac index values during 60 experimental minutes. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant cardiac index stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p = 0.040$

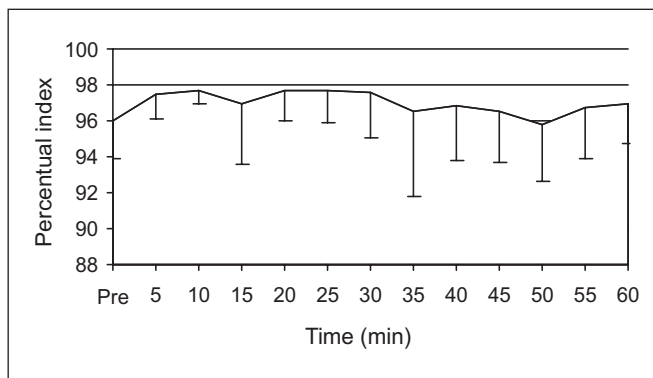


Figure 7 - Oxygen Saturation
Oxygen saturation values during 60 experimental minutes. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant oxygen saturation stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p = 0.604$

Respiratory conditions were not changed in our experimental model (Table III). Mean oxygen saturation (SpO_2) and end tidal CO_2 ($P_{ET}CO_2$) were not significantly changed. Only one animal has reached 87% SpO_2 at 35 minutes of experiment (Figure 7). Comparison among studied moments has not shown significant differences ($p = 0.604$). Highest $P_{ET}CO_2$ was 42 mmHg, while lowest was 14 mmHg; this latter however, may have been measurement error (Figure 8). Similarly, comparison among studied moments has not shown significant differences ($p = 0.992$).

Table III - Oxygen Saturation (SpO_2), End Tidal CO_2 ($P_{ET}CO_2$) and End Tidal Isoflurane in Moments Pre-Infusion of Emulsified Isoflurane and Following Minutes

Measurements	SpO_2 (%)	$P_{ET}CO_2$ (mmHg)	P_{ETISO} (%)
Pre	96.0 ± 2.1	29.9 ± 6.3	0.1 ± 0.1
5	97.4 ± 1.3	33.7 ± 5.3	0.3 ± 0.2
10	97.7 ± 8	33.0 ± 6.2	0.4 ± 0.2
15	97.0 ± 3.5	32.2 ± 7.8	0.5 ± 0.2
20	97.7 ± 1.7	32.3 ± 5.5	0.6 ± 0.2
25	97.7 ± 1.8	30.6 ± 5.5	0.6 ± 0.2
30	97.6 ± 5	31.1 ± 6.6	0.6 ± 0.2
35	96.5 ± 7	31.7 ± 7.3	0.6 ± 0.3
40	96.9 ± 1	32.1 ± 7.1	0.7 ± 0.2
45	96.5 ± 2.8	31.0 ± 6.6	0.7 ± 0.2
50	95.8 ± 3	28.6 ± 9.4	0.7 ± 0.1
55	96.7 ± 9	30.3 ± 6.0	0.6 ± 0.2
60	97.0 ± 3	30.3 ± 6.2	0.5 ± 0.2
p	0.604	0.992	< 0.001

Values in Mean ± SD

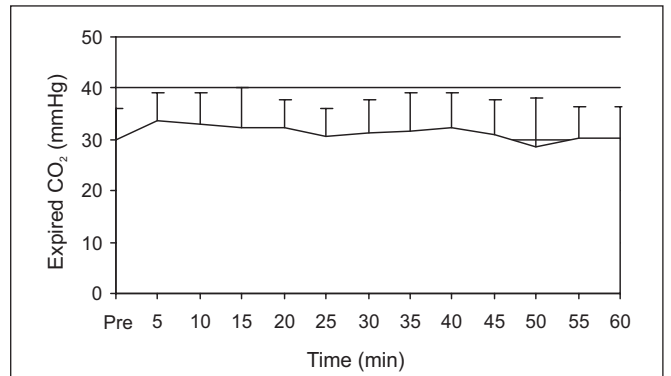


Figure 8 - End Tidal CO_2
End tidal CO_2 values during 60 experimental minutes. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant end tidal CO_2 stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p = 0.992$

End tidal isoflurane has significantly increased up to 15 minutes, with fluctuations during the experimental period (Figure 9). This variation was statistically significant among moments ($p <$

0.001), especially considering 15th minute measurement. Ifteenth minute was considered for comparison because this has been the mean time for animals reaching BIS40. However, considering the pre-infusion moment with zero rate and 15th and 50th minutes, variation has been statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 10). Most significant variations were recorded at 15 minutes as compared to pre-infusion ($p < 0.05$) and to 50th minute ($p < 0.05$).

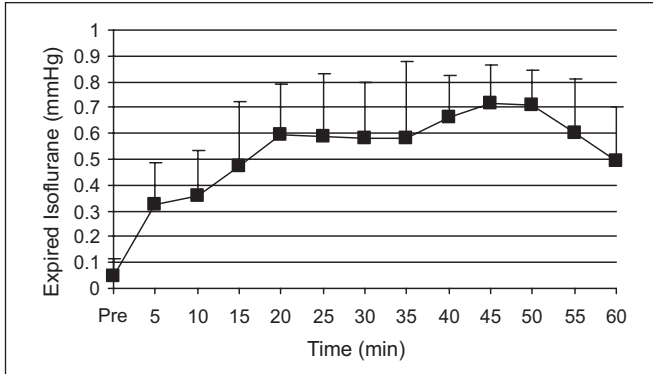


Figure 9 - End Tidal Isoflurane
End tidal isoflurane values during 60 experimental minutes. End tidal isoflurane has increased until the 15th minute and was maintained stable throughout the experiment. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant end tidal isoflurane stability changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p < 0.001$

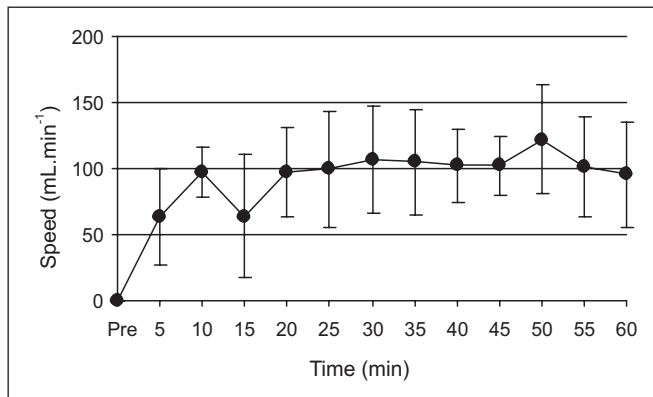


Figure 10 - Infusion Rate
Infusion rate values during 60 experimental minutes. Infusion rate has variably increased until the 15th minute and was maintained stable throughout the experiment. Periods between 20 and 50 minutes were used for surgical procedure without significant infusion rate changes. Curve built with data of 7 animals. Value of ANOVA for repeated measures among moments $p < 0.001$

Ratio between isoflurane emulsified solution infusion rate and its expired fraction was stable, as expected from an agent whose higher excretion fraction is obtained by the respiratory system without metabolization (Figure 11).

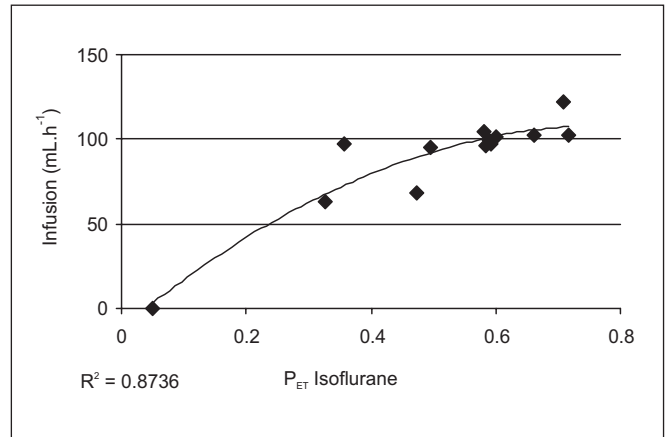


Figure 11 - Infusion Rate versus P_{ET} Isoflurane (P_{ETISO})
Ratio between isoflurane emulsified solution infusion rate and its expired fraction. Ratio is stable with apparent trend to adjust in plateau, where invariable infusion stabilizes expired fraction. Curve built with data from 13 different moments (pre-infusion until 60th minute) at 5-minute intervals

The possible anesthetic agent systemic saturation in the experimental period of 60 minutes, considering the agent expired fraction, has not promoted mean blood pressure (Figure 12) and cardiac index (Figure 13) changes. However, heart rate has increased with increased end tidal isoflurane (Figure 14).

As from 30 minutes, animals were submitted to abdominal incision for laparotomy. There were no changes in evaluated parameters during this procedure.

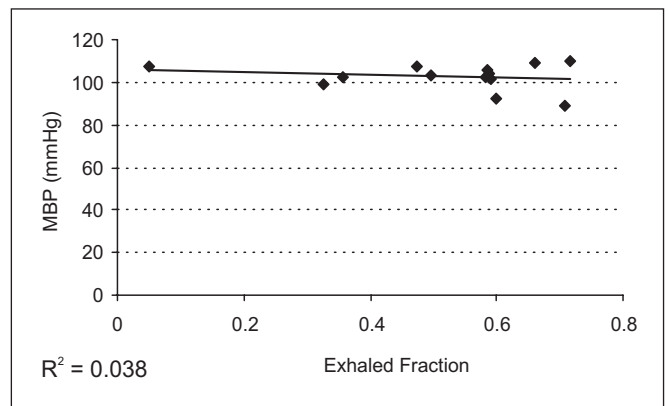


Figure 12 - Mean Blood Pressure Versus P_{ET} Isoflurane (P_{ETISO})
Ratio between mean blood pressure (MBP) and end tidal isoflurane, which is directly related to emulsified solution infusion rate. MBP is stable regardless of expired fraction. Curve built with data from 13 different moments (pre-infusion until 60th minute) at 5-minute intervals

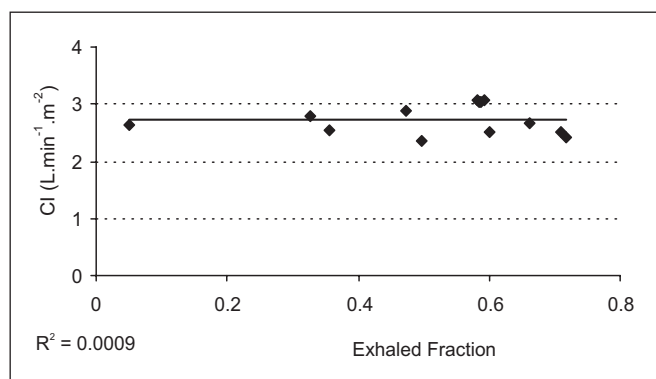


Figure 13 - Cardiac Index Versus P_{ET} Isoflurane (P_{ETISO})
Ratio between cardiac index (CI) and end tidal isoflurane, which is directly related to emulsified solution infusion rate. CI is stable regardless of expired fraction. Curve built with data of 13 different moments (pre-infusion until 60th minute) at 5-minute intervals

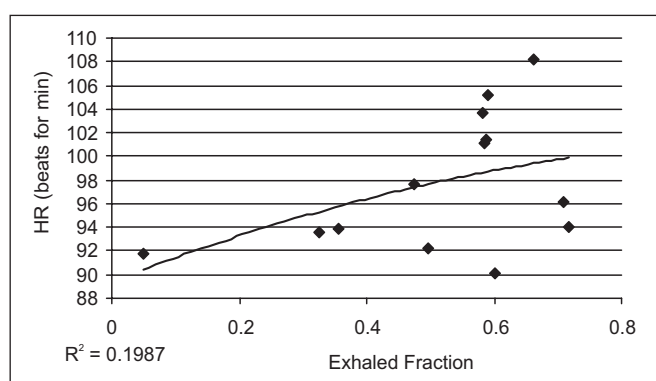


Figure 14 - Heart Rate Versus P_{ET} Isoflurane (P_{ETISO})
Ratio between heart rate (HR) and end tidal isoflurane (P_{ETISO}). HR is directly related to higher end tidal isoflurane. Curve built with data of 13 different moments (pre-infusion until 60th minute) at 5-minute intervals

DISCUSSION

Our results suggest that intravenous isoflurane in lipid emulsion may be a safe modality for the delivery of this drug.

Intravenous halogenates could be advantageous for associating their characteristics of complete anesthetic agent (analgesia, hypnosis and muscle relaxation) to elimination of specific ventilatory circuits. The independence of functional residual capacity during induction could be an additional benefit¹³.

The possibility of adding lipid emulsion to inhalational anesthetics to allow their intravenous administration is not new⁷. Although preliminary results were not encouraging¹⁵, experimental models in species such as dogs, rats and swines have assured pharmacokinetic and cardiovascular stability to this infusion route¹¹⁻¹⁴.

Our results with this swine model have reproduced the stability suggested by previous studies. The experimental model adopted with piglets may be used both for emulsified isoflurane and for a comparative study of lipid solutions for propofol^{14,16}.

Oxygen peripheral saturation and end tidal CO_2 were normal throughout the experiment, without significant changes, what suggests the maintenance of ventilatory and respiratory conditions. The ventilation model adopted in this experiment using flow below $1 L \cdot min^{-1}$ (Linea A, Intermed, São Paulo, Brazil) may represent savings, especially for isoflurane, whose consumption may change according to fresh gases flow used¹⁷.

Hemodynamic variables analysis has shown no significant changes in systolic, diastolic and mean blood pressure, heart rate and cardiac index, throughout the experiment. Although there are reports in the literature showing that inhalational isoflurane is associated to dose-dependent blood pressure decrease^{18,19}, this has not been confirmed by intravenous isoflurane in lipid solution. Results have shown stable MBP / P_{ETISO} ratio. Even with progressive P_{ETISO} increase, MBP has remained stable.

It is interesting to note that different authors have proposed myocardial function stability or decrease with inhalational isoflurane, desflurane and sevoflurane^{18,20-22}. In contrast, our results have shown unchanged cardiac index behavior, regardless of P_{ETISO} variations. A similar experiment in swine, using halothane in lipid emulsion has shown cardiac index stability and mean blood pressure decrease¹⁴, while in dogs there has been myocardial contractility and mean blood pressure depression¹¹. So far, inhalational isoflurane has shown to have limited myocardial depression effects²³.

Inhalational isoflurane has been related to increased heart rate¹⁸. Our experimental model has shown correlation between increased P_{ETISO} and increased heart rate. Inhalational isoflurane promotes significant transient and dose-dependent heart rate increase, effect also found in the adopted intravenous infusion model²⁴⁻²⁶.

Intravenous isoflurane was stably correlated to its expired fraction, P_{ETISO} , evidencing its elimination by the respiratory system. Hemodynamic stability and the lack of interference with ventilatory parameters during intravenous isoflurane suggest the possibility of investigating induction doses spectrum, that is, the amount of liquid isoflurane diluted in lipid emulsion and the infusion rate needed to reach BIS40. Decreased bispectral index promoted by inhaled isoflurane does not seem to be directly correlated to hemodynamic changes²⁷.

To our knowledge, the effects of isoflurane dilution in lipid solution on its own blood solubility have not yet been studied. However, perfluorocarbon-based emulsifiers, oxygen carriers with partial and transient effects, increase inhalational anesthetics solubility²⁸. It is necessary to investigate whether similar effects are present when lipid solutions are used as inhalational anesthetic carriers.

In conclusion, intravenous isoflurane in 10% lipid solution (vol/vol) has promoted bispectral index decrease with maintenance of blood pressure and cardiac index, but with dose-dependent increase in heart rate. This studied infusion is directly correlated to its expired fraction, without however interfering with respiratory function values when under mechanical ventilation. Further studies are needed to investigate induction doses and safety of the formulation.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Kopriva CJ, Lowenstein E - An anesthetic accident: cardiovascular collapse from liquid halothane delivery. *Anesthesiology*, 1969;30:246-247.
02. Sutton J, Harrison GA, Hickie JB - Accidental intravenous injection of halothane. Case report. *Br J Anaesth*, 1971;43:513-520.
03. Berman P, Tattersall M - Self-poisoning with intravenous halothane. *Lancet*, 1982;1:(8267): 340.
04. Dwyer R, Coppel DL - Intravenous injection of liquid halothane. *Anesth Analg*, 1989;69:250-255.
05. Sandison JW, Sivapragasam S, Hayes JA et al - An experimental study of pulmonary damage associated with intravenous injection of halothane in dogs. *Br J Anaesth*, 1970;42:419-424.
06. Kawamoto M, Suzuki N, Takasaki M - Acute pulmonary edema after intravenous liquid halothane in dogs. *Anesth Analg*, 1992;74:747-752.
07. Cascorbi HF, Helrich M, Krantz Jr JC et al - Hazards of methoxyflurane emulsions in man. *Anesth Analg*, 1968;47:557-559.
08. von Dardel O, Mebius C, Mossberg T et al - Fat emulsion as a vehicle for diazepam. A study of 9492 patients. *Br J Anaesth*, 1983;55:41-47.
09. Doenicke A, Roizen MF, Hoerneck R et al - Haemolysis after etomidate: comparison of propylene glycol and lipid formulations. *Br J Anaesth*, 1997;79:386-388.
10. Nightingale P, Healy TE, Hargreaves J et al - Propofol in emulsion form: induction characteristics and venous sequelae. *Eur J Anaesthesiol*, 1985;2:361-368.
11. Johannesson G, Alm P, Biber B et al - Halothane dissolved in fat as an intravenous anaesthetic to rats. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984;28:381-384.
12. Biber B, Johannesson G, Lennander O et al - Intravenous infusion of halothane dissolved in fat. Haemodynamic effects in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984;28:385-389.
13. Eger RP, MacLeod BA - Anaesthesia by intravenous emulsified isoflurane in mice. *Can J Anaesth*, 1995;42:173-176.
14. Musser JB, Fontana JL, Mongan PD - The anesthetic and physiologic effects of an intravenous administration of a halothane lipid emulsion (5% vol/vol). *Anesth Analg*, 1999;88:671-675.
15. Cascorbi HF - IV halothane anesthesia. *Anesth Analg*, 1999;89:1585.
16. Egan TD, Kern SE, Johnson KB et al - The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. *Anesth Analg*, 2003;97:72-79.
17. Coetzee JF, Stewart LJ - Fresh gas flow is not the only determinant of volatile agent consumption: a multi-centre study of low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2002;88:46-55.
18. Eger II EI - The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth*, 1984;56:(Suppl1):71S-99S.
19. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K et al - The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg*, 1996;82:821-826.
20. Malan Jr TP, DiNardo JA, Isner RJ et al - Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*, 1995;83:918-928.
21. Inada T, Inada K, Kawachi S et al - Haemodynamic comparison of sevoflurane and isoflurane anaesthesia in surgical patients. *Can J Anaesth*, 1997;44:140-145.
22. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT et al - Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology*, 1991;74:900-907.
23. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT et al - Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*, 1991;74:539-551.
24. Yli-Hankala A, Randell T, Seppala T et al - Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration. *Anesthesiology*, 1993;78:266-271.
25. Ebert TJ, Muzi M - Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*, 1993;79:444-453.
26. Weiskopf RB, Moore MA, Eger II EI et al - Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology*, 1994;80:1035-1045.
27. Nakayama M, Hayashi M, Ichinose H et al - Values of the bispectral index do not parallel the hemodynamic response to the rapid increase in isoflurane concentration. *Can J Anaesth*, 2001;48:958-962.
28. Cuignet OY, Baele PM, Van Obbergh LJ - A second-generation blood substitute (perflubron emulsion) increases the blood solubility of modern volatile anesthetics in vitro. *Anesth Analg*, 2002;95:368-372.

RESUMEN

Mathias LAST, Piccinini Filho L, Rittes JC, Souza FS, Pedro JRP, Cirillo W, Vieira JE - Isoflurano en Emulsión Lipídica por Vía Venosa Promueve Estabilidad Cardiovascular Respiratoria en Modelo Experimental

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La administración venosa de anestésico inhalatorio puede causar lesión pulmonar. Halotano en solución lipídica por vía venosa promueve anestesia con estabilidad hemodinámica y respiratoria. Esta pesquisa buscó establecer la dosis de inducción para emulsión lipídica de isoflurano a 10% y observar las condiciones cardiovasculares y respiratorias, en anestesia experimental.

MÉTODO: Siete cerdos machos fueron seleccionados. Los animales recibieron infusión de propofol para las preparaciones quirúrgicas invasivas: disección de arteria femoral y vena yugular, sensor de ecodopplercardiografía en el esófago. Fueron registrados frecuencia cardíaca (FC), eletrocardiograma (ECG), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM), venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), débito cardíaco (DC) e índice bispectral (BIS). Las fracciones inspirada e expirada de los gases respiratorios fueron analizadas continuamente. Iniciada infusión de la emulsión lipídica de isoflurano hasta el índice bispectral obtener valor de 40 ± 5 (BIS40). Los animales fueron mantenidos anestesiados y sometidos a laparotomía exploradora para sutura gástrica.

RESULTADOS: El volumen total infundido para obtener BIS40 fue $25,6 \pm 11,2$ ml (2,56 ml de isoflurano). El tiempo medio para alcanzar BIS40 fue $15,6 \pm 6,9$ minutos. Mayor velocidad de infusión redució el tiempo para los animales alcanzar BIS40. Condiciones cardiovasculares e respiratorias se mostraron estables durante la experimentación. La frecuencia cardíaca aumentó con la elevación de la fracción expirada del isoflurano.

CONCLUSIONES: La infusión venosa del isoflurano en solución emulsificada promovió disminución del índice bispectral, estabildades hemodinámica y respiratoria y correlación directa con su fracción expirada. El uso del isoflurano en emulsión lipídica se puede constituir en modalidad segura de aplicación de este anestésico.