

ALEXANDRA DE FARIA DO AMARAL

**Estudo comparativo entre Halotano e Sevoflurano no  
parênquima pulmonar de camundongos suíços normais**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Fernanda Antunes

Campos dos Goytacazes  
2011

ALEXANDRA DE FARIA DO AMARAL

**Estudo comparativo entre Halotano e Sevoflurano no  
parênquima pulmonar de camundongos suíços normais**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal

Aprovada em 16 de agosto de 2011.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Edmundo Jorge Abílio - UENF

---

Prof. Dr. Eulógio Carlos Queiroz de Carvalho - UENF

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Lukiya Silva Campos Favarato - UFV

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Fernanda Antunes

Aos meus filhos, Bernardo e Ana Francisca, presentes de Deus para iluminar meu caminho. Ao meu marido Ricardo, amor e de toda uma vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de mais esta caminhada.

Aos meus filhos, Bernardo e Ana Francisca, pela ausência recebida com sorrisos.

Ao meu marido Ricardo, pelo apoio incondicional, pelo colo, pelo companheirismo, pela confiança, pela força, pelo estímulo, pela serenidade e por me ensinar tanto sobre amor. Sem você, nada seria possível.

Aos meus pais, Laise e Flávio, pelo exemplo de vida e dedicação. Por me ensinar desde sempre a buscar um caminho e, principalmente, por caminhar ao meu lado.

Aos meus irmãos, Alfredo e Adriana, pela torcida, pela força, pelo estímulo, pela preocupação com a viagem e o alívio da chegada. Vocês são um presente!

À Prof<sup>a</sup>. Fernanda Antunes, pela orientação incansável e exemplo. À amiga Fernanda Antunes pelo estímulo e amizade.

Ao Prof. Edmundo, que, com sua amizade e generosidade, me estimulou a retornar ao mundo acadêmico; pelo exemplo de profissional, professor e amigo. Obrigada pela confiança.

Ao Prof. Eulógio, pela boa vontade em colaborar; pelo estímulo e exemplo.

À Prof<sup>a</sup>. Lukiya Silva Campos Favarato, pela disponibilidade em somar.

Aos amigos da *anestesia*, Kenas e Anderson, pela ajuda sempre imprescindível e pelo apoio; ao amigo Gimenes, pelo apoio e por fazer o que for preciso para ajudar.

À turma da sala 46: Daniel, Gabriel, Priscila, Luísa, Daniela Oliveira, Vivian, Jéssica, Gisele Barreto, Igor, Bruno, Jussara, Renato, Luis, Amanda, Beth e Glaydston, por ensinar que trabalho e alegria combinam.

Aos docentes e funcionários da *pós-graduação* desta Universidade, pelo apoio e exemplo de profissionalismo.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário, em especial à Marília, por sua amizade, acolhida e exemplo profissional.

À “família Campista”: Marcinha, Marcela, Lucas e Juninho, por abrir as portas de sua casa e me mostrar um lar distante do meu.

Agradeço finalmente à Universidade Federal do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

## RESUMO

Durante a rotina anestésica de animais de companhia foi observado o aparecimento de alguns fatores divergentes no que diz respeito ao retorno do procedimento anestesiológico. A relação entre problemas pré-operatórios e complicações pulmonares tem sido objetivo de vários estudos. Anestésicos voláteis têm mostrado indução à reação inflamatória em pulmões onde há um aumento de citocinas pró-inflamatórias e, quando aplicados em pulmões com dano prévio, os anestésicos voláteis podem aumentar o grau de injúria. As complicações pós-operatórias mais comumente citadas são atelectasia, infecções pulmonares, broncoconstrição e insuficiência respiratória; mas também são citados casos de pneumopatia crônica, definida como doença pulmonar de evolução crônica, incluindo bronquite, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e bronquiectasia. Este trabalho tem como objetivo avaliar os possíveis danos causados durante procedimentos de anestesia inalatória em camundongos suíços, com os fármacos usualmente utilizados *halotano* e *sevoflurano*, que se enquadram em extremos no que se refere ao coeficiente de solubilidade sangue/gás; além de observar a inocuidade do oxigênio neste processo, vislumbrando uma possibilidade futura de diminuir as complicações pós-operatórias eventualmente encontradas. Foram utilizados 80 camundongos suíços adultos, machos e hípidos, com peso entre 26 e 28 gramas, provenientes do biotério da Universidade Estadual do Norte Fluminense. Os animais foram avaliados em três momentos experimentais diferentes: no primeiro, os animais foram eutanasiados imediatamente após a exposição; no segundo momento, os animais foram eutanasiados 24 horas após a exposição; e, no último, sete dias após a exposição. Em todos os momentos os animais foram divididos em 5 grupos de 5 animais a seguir: animais expostos a 1 hora de oxigênio 100%; animais expostos a 1 hora de halotano; expostos a 2 horas de halotano; expostos a 1 hora de sevoflurano; e expostos a 2 horas de sevoflurano. A indução anestésica foi realizada por máscara e os animais foram submetidos à ventilação controlada. Houve ainda um grupo controle, eutanasiado imediatamente após a saída do biotério. Após análise histopatológica, verificou-se que todos os animais, inclusive do grupo controle, apresentaram certo grau de reação inflamatória aguda, com aumento do número de neutrófilos, áreas de atelectasia e enfisema pulmonar compensatório; além de congestão em alguns casos. No grupo 2, observou-se remissão parcial do processo,

após as 24h. Importante ressaltar que os animais submetidos ao sevoflurano apresentaram resultados mais expressivos, contradizendo dados da literatura. Os resultados de reação inflamatória foram traduzidos em escores de 0 a 4, de acordo com o número de neutrófilos encontrados. A análise estatística foi feita através de mediana de escores (programa GraphPadPrism 5). Após a análise das lâminas, pudemos concluir que os animais mantidos em laboratório apresentam uma reação inflamatória pulmonar discreta e comparável ao produzido pelo oxigênio 100%. Isto é, o oxigênio por si só, não induz um aumento na reação inflamatória preexistente. Além disso, a reação inflamatória induzida pela anestesia com sevoflurano foi superior à induzida pelo halotano; e o tempo de exposição ao agente determina o agravamento da reação.

Palavras-chave: halotano, sevoflurano, camundongos, pulmão.

## ABSTRACT

During the anesthetic routine of company animals the appearance of some divergent factors was observed in what it says respect to the return of the anesthesia. The relation between surgery problems pulmonary daily pay and complications has been focus of many studies. Volatile anesthetics have shown induction to the inflammatory reaction in lungs where it has an increase of pro-inflammatory cytokines, and when applied in lungs with previous damage, the volatile anesthetics can increase the injury degree. The complications after surgery problems like pulmonary atelectasis, infections, bronchoconstriction and respiratory insufficiency, but also cases of defined chronic lung disease are cited as pulmonary illness of chronic evolution, including bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma and bronchiectasis. The aim of this report was to evaluate the possible actual damages during inhalation anesthesia procedures in Swiss mice, with the usually used drugs halothane and sevoflurane, that if fit in extremities as for the solubility coefficient blood/gas, beyond observing the safety of the oxygen in this process, glimpsing a future possibility to diminish the complications after anesthesiology procedure eventually found. We used 80 adult, male swiss mice and healthy, with weight between 26 and 28 g, proceedings from the vivarium of the Universidade Estadual do Norte Fluminense. The animals had been evaluated at three different experimental moments: in first the animals they had been euthanized after the exposition immediately; at as the moment the animals had been euthanized 24 hours after the exposition and in the last one, seven days after the exposition. In all the moments the animals had been divided in 5 groups of 5 animals to follow: displayed animals the 1 hour of oxygen 100%, animal displayed the 1 hour of halothane, displayed the 2 hours of halothane, displayed the 1 hour of sevoflurane and displayed the 2 hours of sevoflurane. The induction was carried through by mask and the animals had been submitted the controlled ventilation. It had a group has still controlled, euthanized immediately after the exit of the vivarium. After histopathological analysis, was verified that all the animals, of the group have also controlled, had presented certain degree of acute inflammatory reaction, with increase of the number of neutrophils, atelectasis and emphysema pulmonary, beyond congestion in some cases. In group 2 partial remission of the process was observed, after 24h. Important to stand out,

that the animals submitted to the sevoflurane had presented resulted more expressive, contradicting given of literature. The results of inflammatory reaction had been translated prop up of 0 the 4, in accordance with the number of joined neutrophils. The analysis statistics was made through medium of it props up (program GraphPad Prism 5). After the analysis of the blades, we could conclude that the animals kept in laboratory present a circumspect and comparable pulmonary reaction inflammatory to the produced one for oxygen 100%, which is, the oxygen, by itself, does not induce an increase in the inflammatory reaction existing daily pay. Moreover, the induced inflammatory reaction for the anesthesia with sevoflurane was superior to the induced one for the halothane, and the time of exposition to the agent, determines the worsening of the reaction.

Key Words: mice, lung, halothane, sevoflurane.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Fotomicrografia de pulmão humano visualizando um quadro de pneumonia. Coloração HE(www.esacademic.com)..... 19
- Figura 2:** Fotomicrografia de pulmão humano visualizando enfisema pulmonar. Coloração HE(www. uch.ceu.es)..... 19
- Figura 3:** Imagem fotográfica que ilustra o posicionamento dos animais no “equipamento” acoplado ao respirador para roedores durante anestesia. (Fonte: Arquivo pessoal)..... 21
- Figura 4:** Caixa de isolamento para transporte de roedores (Fonte: Arquivo pessoal)..... 22
- Figura 5:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do grupo controle demonstrando discreta reação inflamatória, com pouquíssimo infiltrado de neutrófilos, raras áreas de atelectasia e enfisema compensatório. Em 5.1, observação em aumento de 10x; em 5.2, aumento de 40x; e em 5.3 aumento de 40x com zoom fotográfico, corados com HE..... 23
- Figura 6:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 1 com 1 h de exposição. Em 6.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 40x; em 6.2 grupo do halotano, observa-se aumento de celularidade, com presença marcante de neutrófilos em infiltrados intersticiais, denotando um processo inflamatório agudíssimo, com enfisema irregular e áreas mais aeradas. em aumento de 20x; em 6.3 grupo do sevoflurano, observa-se as mesmas alterações, porém mais intensas, em aumento de 20x. Coloração por HE..... 26
- Figura 7:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 1 com 2 h de exposição. Em 7.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 20x; em 7.2 grupo do halotano em aumento de 40x; e em 7.3 grupo do

	sevoflurano em aumento de 20x. Alterações semelhantes às anteriores, porém mais intensas em todas as exposições. Coloração por HE.....	27
<b>Figura 8:</b>	Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 2 com 1 h de exposição. Em 8.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 40x; em 8.2 grupo do halotano em aumento de 40x; e em 8.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Observa-se pequeno infiltrado de neutrófilos, com poucas áreas de enfisema, atelectasia e congestão. Novamente verifica-se processos mais severos no grupo do sevoflurano. Coloração por HE.....	27
<b>Figura 9:</b>	Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 2 com 2 h de exposição. Em 9.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 20x; em 9.2 grupo do halotano em aumento de 40x com zoom fotográfico; e em 9.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Observa-se as mesmas alterações dos grupos expostos por 1 h, porém um pouco mais severas. Coloração por HE.....	28
<b>Figura 10:</b>	Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 3 com 1 h de exposição. Em 10.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 40x; em 10.2 grupo do halotano em aumento de 40x; e em 10.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Observa-se as mesmas alterações do grupo controle. Coloração por HE...	29
<b>Figura 11:</b>	Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 3 com 2 h de exposição. Em 11.1 grupo do oxigênio; em 11.2 grupo do halotano; e em 11.3 grupo do sevoflurano. Aumento de 20x. Observa-se as mesmas alterações do grupo controle. Coloração por HE.....	29
<b>Figura 12:</b>	Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 3 com 2 h de exposição. Em 12.1 grupo do oxigênio; em 12.2 grupo do halotano; e em 12.3 grupo do sevoflurano. Aumento de 40x. Observa-se as mesmas alterações do grupo controle. Coloração por HE.....	29
<b>Figura 13:</b>	Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de	

	camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, conforme legenda (n=80).....	30
<b>Figura 14:</b>	Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, eutanasiados imediatamente após a exposição, conforme legenda (n=30).....	30
<b>Figura 15:</b>	Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, eutanasiados 24 horas após a exposição, conforme legenda (n=30).....	30
<b>Figura 16:</b>	Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, eutanasiados 7 dias após a exposição, conforme legenda (n=30).....	31
<b>Figura 17:</b>	Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, conforme legenda (n=80).....	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Coeficientes de partição solvente/gás a 37°C.....	17
<b>Tabela 2:</b>	Tabela de avaliação de reação inflamatória medido por escores.....	24
<b>Tabela 3:</b>	Resultado dos escores de reação inflamatória, por grupo de experimentação, de camundongos suíços machos anestesiados com agentes inalatórios e oxigênio a 100%...	24

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
	2.1 CONSTITUIÇÃO QUÍMICA DOS HALOGENADOS.....	16
	2.2 ALTERAÇÕES NO SISTEMA RESPIRATÓRIO.....	17
	2.3 REVISÃO SOBRE A ESPÉCIE.....	20
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	26
	4.1 ANIMAIS GRUPO CONTROLE.....	26
	4.2 EXPERIMENTO 1.....	26
	4.3 EXPERIMENTO 2.....	28
	4.4 EXPERIMENTO 3.....	30
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	37
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	38



## 1. INTRODUÇÃO

Durante a rotina anestésica de animais de companhia, foi observado o aparecimento de alguns fatores divergentes no que diz respeito à recuperação da anestesia. Da mesma forma que vários animais não apresentaram qualquer alteração respiratória após intubação por tempo prolongado, outros demonstraram desconforto respiratório com tosses, rouquidão, entre outros sintomas. Apesar de se tratarem de animais de espécie, raça, idade, e condição física diferentes, a busca por uma referência científica foi o caminho natural, em que nos deparamos com trabalhos discutindo os mesmos questionamentos.

A relação entre problemas pré-operatórios e complicações pulmonares tem sido objetivo de vários estudos (PEREIRA et al., 1999; SILVA, GAZZANA e KNORST, 2010), que citam como fatores de risco em pacientes humanos fumantes, idade avançada, doença obstrutiva pulmonar, obesidade, duração da cirurgia e comorbidade em humanos. Além disso, anestésicos voláteis têm mostrado indução à reação inflamatória pulmonar, com aumento de citocinas pró-inflamatórias (KOTANI et al., 1999) e, quando aplicados em pulmões com dano prévio, os anestésicos voláteis podem aumentar o grau de injúria (NADER-DJALAL et al., 1998). No entanto, segundo Pereira et al. (1999), é difícil correlacionar tais doenças com complicações pós-operatórias relatadas, o que nos sugere poder haver relação com o transoperatório, com técnicas ou fármacos utilizados durante o procedimento anestesiológico. Mesmo porque a heterogeneidade dos procedimentos cirúrgicos, aliados a diferenças na população, dificultam esta correlação.

As complicações pós-operatórias mais comumente citadas, relacionadas ao sistema respiratório são: atelectasia, infecções pulmonares, broncoconstrição e insuficiência respiratória (PEREIRA et al. 1999); mas também são citados casos de pneumopatia crônica, definida como doença pulmonar de evolução crônica, incluindo bronquite, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e bronquiectasia (SILVA, GAZZANA E KNORST, 2010).

Este trabalho tem como objetivo avaliar os possíveis danos causados durante procedimentos de anestesia inalatória em camundongos suíços, com os fármacos usualmente utilizados, halotano e sevoflurano, que se enquadram em extremos no que se refere ao coeficiente de solubilidade sangue/gás; além de observar a

inocuidade do oxigênio neste processo, vislumbrando uma possibilidade futura de diminuir as complicações pós-operatórias eventualmente encontradas. O referido projeto justifica-se pela escassez, na literatura, de dados que reflitam tais danos em relação a este tipo de anestesia, tanto no que se refere à medicina humana, quanto à rotina médico-veterinária.



## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DOS HALOGENADOS

O halotano é um hidrocarbono halogenado, não inflamável, não explosivo, comumente utilizado em concentrações anestésicas. Sua solubilidade no sangue, apesar de considerada baixa, é a mais alta entre os halogenados atualmente utilizados em procedimentos anestésicos. Já o sevoflurano, um éter halogenado, não inflamável e não explosivo, apresenta baixa solubilidade sangue/gás, propiciando indução rápida e curta recuperação (PADDLEFORD, 2001). É um anestésico volátil, não pungente, que foi introduzido na prática clínica desde 1990. Tem baixo coeficiente de partição sangue/gás e uma rápida eliminação (GOODWIN et al., 2004).

Pela necessidade de se medir a potência de um anestésico, em 1963 Merkel e Eger descreveram a concentração alveolar mínima (CAM) como sendo a concentração de um anestésico em uma atmosfera de pressão, necessária para abolir movimentos em resposta a um estímulo doloroso em metade dos pacientes testados. O uso da CAM teve grande aceitação e tornou-se o maior índice da potência anestésica descrito na literatura anesthesiológica (QUASHA et al., 1980). Dessa forma, pode-se concluir que, quanto maior o valor da CAM, menos potente é o anestésico e vice-versa.

Os gases ou vapores anestésicos equilibram-se entre duas fases, em função do gradiente de pressão. Dessa forma, em equilíbrio, a pressão parcial dos gases é a mesma nas duas fases. Considera-se, assim, como coeficiente de solubilidade sangue/gás, a quantidade de anestésico em equilíbrio no ar alveolar e no sangue. Logo, quanto menor o coeficiente de solubilidade sangue/gás, menos tempo o anestésico levará para atingir o sistema nervoso central em concentrações anestésicas, levando a uma indução e recuperação anestésicas mais rápidas (MORGAN e MIKHAIL, 1996).

A biotransformação do sevoflurano é menor do que do halotano e maior do que a do isoflurano. Este fato também se deve às diferenças nos coeficientes de

partição solvente/gás (tabela 1); quanto menor o coeficiente de solubilidade do anestésico, mais rápida será sua distribuição pelo corpo.

**Tabela 1:** Coeficientes de partição solvente/gás a 37°C (PADDLEFORD, 2001).

	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Sevoflurano
Coeficiente de solubilidade sangue/gás	2,54	2	1,46	0,68

## 2.2 ALTERAÇÕES NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Muitos estudos sugerem que anestésicos modulam a resposta imunológica. Animais de laboratório anestesiados com agentes inalatórios necessitam de ventilação mecânica, responsável, segundo alguns autores, por uma resposta inflamatória pulmonar (GIRAUD et al., 2000). Estudos utilizando alguns agentes anestésicos têm sido feitos para reduzir esta resposta inflamatória; e sabe-se que CAM acima de 1 de halotano, durante 4h de ventilação mecânica, altera a resposta inflamatória induzida pela instilação de lipopolissacarídeos na traquéia, sugerindo um efeito específico do halotano nessa resposta. Além disso, a exposição à hiperoxia induz em uma reação específica ao oxigênio (O<sub>2</sub>), resultando em injúria no epitélio pulmonar sem, no entanto, injúria no endotélio (BIN-JALIAH et al., 2009). A produção de ácido trifluoroacético é mais baixa e não está associada com a resposta imunológica observada com o uso do halotano. Não causa alteração no fluxo e oxigenação hepática quando usado em uma concentração de até 2CAM (HIGUSHI et al., 1998). Segundo Muir (2009), de 20 a 40% do halotano inspirado é metabolizado por microsomas hepáticos, com formação de ácido trifluoroacético e radicais de bromo e cloro, que são excretados pela urina durante muitas horas ou dias.

O halotano é um agente volátil, que pode diminuir a alta resistência pulmonar causada pela estimulação do nervo vago ou pela administração de histamina ou alérgenos específicos. Acredita-se que esse efeito é devido à broncodilatação e

diminuição na resistência tecidual. Entretanto, alguns autores citam que o halotano não tem efeito na resistência basal ou complacência pulmonar, na ausência de tônus muscular liso ativo (RETA et al., 2000).

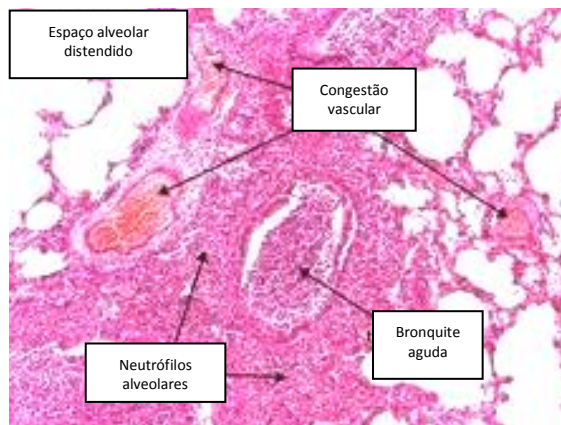
Anestésicos voláteis são conhecidos por terem efeitos adversos reversíveis na função biofísica pulmonar. Estudos *in vitro* têm mostrado que estes efeitos incluem diminuição na síntese do fosfolípido surfactante e do fluido de limpeza do epitélio alveolar, observado após exposição ao halotano e isoflurano. Ambos, surfactante e fluido de limpeza do epitélio alveolar, são importantes para a manutenção da troca gasosa normal. O fluido de limpeza é essencial também na resolução do edema pulmonar. Existem ainda estudos – tanto em humanos, quanto em animais – indicando que o halotano pode interferir na barreira capilar alveolar. Além disso, anestésicos voláteis têm mostrado indução à reação inflamatória em pulmões onde se observou um aumento de citocinas pró-inflamatórias (KOTANI et al., 1999); e, quando aplicados em pulmões com dano prévio, os anestésicos voláteis podem aumentar o grau de injúria (NADER-DJALAL et al., 1998). Fato este não observado por Takala et al. (2000), cujo trabalho não evidenciou qualquer efeito à exposição em altas concentrações do sevoflurano na integridade alveolar em porcos. As células que revestem os alvéolos pulmonares são denominadas **pneumócitos tipo I** (pavimentosas) e **pneumócitos tipo II** (cuboidais). Estas últimas localizam-se normalmente nos ângulos dos alvéolos e apresentam microvilosidades e grânulos de uma secreção denominada **surfactante** (lipoproteína que reveste a superfície dos alvéolos sob a forma de uma fina película de material tensoativo, essencial para manter sua estabilidade) (STRACIERI, 2008).

Por causar menos irritação nas vias aéreas, se comparado a outros agentes inalatórios, o sevoflurano pode ser uma opção vantajosa na asma crônica pela sua ação não apenas nas vias aéreas proximais, mas nas vias aéreas distais, como também no parênquima pulmonar, remodelando as vias aéreas (BURBURAN et al., 2007). Além disso, alguns autores descreveram que o sevoflurano apresenta um potencial de atenuar o dano de uma lesão pulmonar aguda ou síndrome da angústia respiratória aguda (STEURER et al., 2008; YUE et al., 2008).

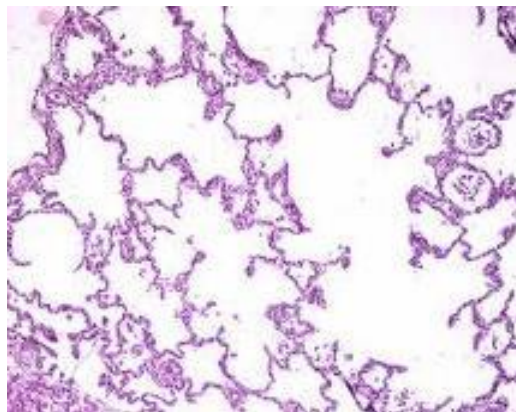
A injúria pulmonar aguda também tem sido descrita como uma complicação comum em pacientes críticos, mas Steurer et al. (2008) e Yue et al. (2008) demonstraram que nestes mesmos pacientes o sevoflurano, administrado após o início da injúria, simulando um cenário “pós-condicionamento”, é capaz de mediar

uma citoproteção no compartimento respiratório no modelo *in vitro* de injúria pulmonar aguda. Além disso, Sun et al. (2004) demonstraram que a inalação de 1 CAM ou 1,5 CAM de sevoflurano reduz a permeabilidade da membrana capilar alveolar após injúria aguda por endotoxina.

Stracieri (2008) relata como complicações pós-operatórias mais comumente observadas em humanos, após 48 horas do procedimento cirúrgico, atelectasia, pneumonia (Figura 1) e embolia pulmonar. Filardo, Faresi e Fernandes (2002) também relatam atelectasia e pneumonia, além de infecção traqueobrônquica, insuficiência respiratória aguda, enfisema pulmonar (Figura 2), ventilação mecânica e/ou intubação orotraqueal prolongadas e broncoespasmo.



**Figura 1:** Fotomicrografia de pulmão humano visualizando um quadro de pneumonia. Coloração HE(www. esacademic.com)



**Figura 2:** Fotomicrografia de pulmão humano visualizando enfisema alveolar. Coloração HE(www. uch.ceu.es)

### 2.3. REVISÃO SOBRE A ESPÉCIE

A experimentação animal nas pesquisas científicas tem contribuído sobremaneira para o desenvolvimento da ciência e tecnologia, promovendo ao longo dos anos, a descoberta de medidas profiláticas e tratamentos de enfermidades que acometem os seres humanos (CHORILLI, MICHELIN e SALGADO, 2007). Os animais foram responsáveis por descobertas que permitiram o uso terapêutico de antibióticos e o tratamento de diversas doenças, evitando assim epidemias e epizootias, bem como o desenvolvimento de técnicas de transplantes de órgãos e a possibilidade do uso de fármacos anestésicos, antidepressivos, entre outros (FAGUNDES e TAHA, 2004; ANDRADE, 2006).

Animais de várias espécies têm sido utilizados ao longo desses últimos dois séculos de desenvolvimento científico, mas, dentre todos eles, o camundongo é, sem dúvida alguma, o mais intensamente utilizado e o mais profundamente conhecido no meio científico (CHORILLI, MICHELIN e SALGADO, 2007).

O camundongo é membro da classe Mammalia, ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Mus*, espécie *Mus musculus*. Essa classificação é a mais aceita. Todavia, há controvérsias sobre espécies e subespécies criadas em laboratórios devido à presença de cruzamentos especiais, nos quais os animais apresentam alguns genes ou, até mesmo, cromossomos de espécies diferentes (FRANCO, 2006). Sua introdução como animal de laboratório deve-se principalmente ao fato de ser pequeno, muito prolífero, ter período de gestação curta, ser de fácil domesticação e manutenção. Logo, tornou-se o mamífero mais usado na experimentação animal (SANTOS, 2002).



### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 80 camundongos suíços adultos, machos e hígdos, com peso entre 26 e 28 gramas, provenientes do biotério da Universidade Estadual do Norte Fluminense. Os animais foram usados em três experimentos diferentes.

Num primeiro momento (experimento 1), os animais foram divididos em cinco grupos a seguir:

- Grupo 1: 5 animais expostos a 100% de gás oxigênio durante 2 horas.
- Grupo 2: 5 animais expostos a anestesia por gás halotano<sup>1</sup> durante 1 hora.
- Grupo 3: 5 animais expostos a anestesia por gás sevoflurano<sup>2</sup> durante 1 hora.
- Grupo 4: 5 animais expostos a anestesia por gás halotano durante 2 horas.
- Grupo 5: 5 animais expostos a anestesia por gás sevoflurano durante 2 horas.

No grupo exposto a oxigênio 100%, os animais foram mantidos em caixa de isopor, recebendo o gás diretamente da central durante o tempo mencionado.

Nos grupos anestesiados, a indução anestésica foi realizada com os halogenados em O<sub>2</sub> a 100%, fornecido por meio de máscara facial “alternativa”. Tal instrumento foi confeccionado utilizando-se cinco seringas plásticas de 20 ml acopladas a um circuito em linha com cinco (5) torneiras de três (3) vias, preenchidas com cal sodada e isoladas dos animais através de compressas de gaze, diminuindo, assim, a reinalação de gás carbônico (figura 3).

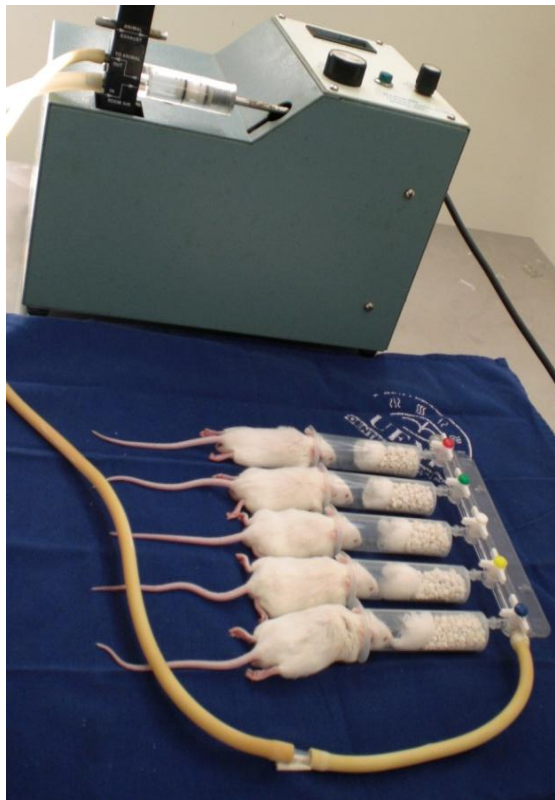


**Figura 3:** Imagem fotográfica que ilustra a máscara facial composta de cinco seringas acopladas a um circuito de cinco torneiras de três vias. (Fonte: Arquivo pessoal).

<sup>1</sup>Tanohalo®. Laboratório Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, São Paulo.

<sup>2</sup>Sevocris®. Laboratório Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, São Paulo.

A ventilação se deu com o auxílio de um aparelho de anestesia inalatória, acoplado a respirador para roedores *Harvard Rodent Ventilator*, model 683 (figura 4), ligado a vaporizador universal. Cada animal recebeu um volume de  $300 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  por seringa de  $\text{O}_2$ , produzindo um circuito aberto, porém controlado de anestesia, em que foi mantida uma média de 50 respirações por minuto. O plano anestésico foi definido como a dose necessária para obtenção de hipnose não responsiva a estímulo doloroso, realizado por pinçamento da base da cauda e membranas interdigitais. A frequência respiratória também foi considerada.



**Figura 4:** Imagem fotográfica que ilustra o posicionamento dos animais no “equipamento” acoplado ao respirador para roedores durante anestesia. (Fonte: Arquivo pessoal).

Após o tempo de exposição, os animais foram eutanasiados por overdose, enquanto o grupo em que foi utilizado oxigênio sofreu deslocamento cervical. Imediatamente após a eutanásia, os animais foram necropsiados. Durante este procedimento, foi feita a observação macroscópica e coletado material para análise histopatológica do pulmão.

No segundo momento (experimento 2), os animais foram novamente divididos em 5 grupos seguindo o protocolo anterior, porém, após exposição anestésica, os animais retornaram da anestesia e somente após 24 horas foi realizada a eutanásia



por deslocamento cervical em todos os grupos. Posteriormente, foi realizada a necropsia e coleta de material para análise histopatológica.

No terceiro momento (experimento 3), foi seguido o mesmo protocolo, porém, a eutanásia foi realizada apenas sete dias após exposição anestésica. Completando o grupo de 80 animais, cinco camundongos foram retirados do biotério em caixa isolante (figura 5) e eutanasiados e necropsiados imediatamente, de forma a servirem como controle.



**Figura 5:** Caixa de isolamento para transporte de roedores (Fonte: Arquivo pessoal).

Após a necropsia, os pulmões de todos os grupos foram acondicionados em recipientes com formol tamponado a 10%, durante um tempo mínimo de 24 horas, para que fossem fixados e, após este período, foram enviados ao Laboratório de Histopatologia da UENF para avaliação com coloração de hematoxilina-eosina. As lâminas foram observadas em microscópio Olympus BX41, acoplado à máquina fotográfica Coolpix-Nikon, de onde foram realizadas as fotos do experimento.

Para facilitar a avaliação e comparação dos resultados foi criada uma tabela de escores, de acordo com a quantidade de neutrófilos por campo, visando respeitar a importância desta célula no processo inflamatório (Tabela 2).

**Tabela 2:** Tabela de avaliação de reação inflamatória medido por escores.

Escore	Quantidade de neutrófilos por campo
0	0%
1	0 a 25%
2	25 a 50%
3	50% a 75%
4	75 a 100%

Tais valores serviram para analisar os resultados obtidos nos vários momentos de experimentação, de acordo com o descrito na tabela 3.

**Tabela 3:** Resultado dos escores de reação inflamatória, por grupo de experimentação, de camundongos suíços machos anestesiados com agentes inalatórios e oxigênio a 100%.

Grupos	Exposição	Escore
Controle	Sem exposição	1
Experimento 1	Oxigênio	1
	1h halotano	2
	2h halotano	2
	1h sevoflurano	3
	2h sevoflurano	3
Experimento 2	Oxigênio	1
	1h halotano	2
	2h halotano	2
	1h sevoflurano	2
	2h sevoflurano	2
Experimento	Oxigênio	1

3	1h halotano	1
	2h halotano	1
	1h sevoflurano	1
	2h sevoflurano	1

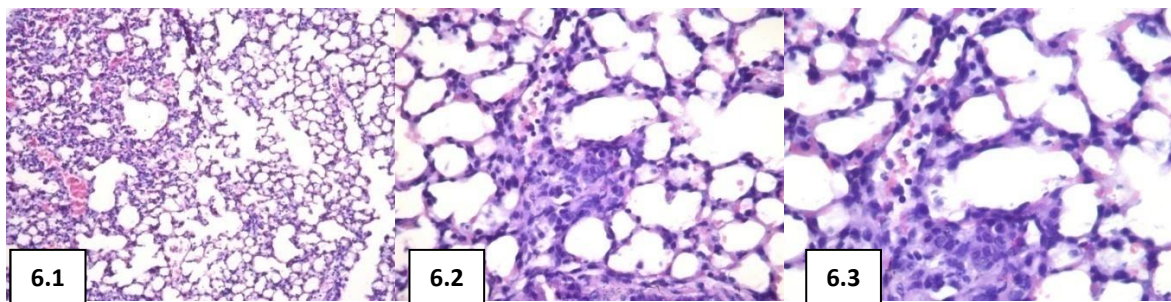
Os valores determinados foram analisados estatisticamente por mediana de escores através do programa GraphPadPrism 5.

## 4. RESULTADOS

Após a realização dos experimentos, análise microscópica e estatística, os resultados obtidos foram traduzidos em gráficos, a fim de facilitar a interpretação dos mesmos. Chegou-se então aos resultados descritos a seguir:

### 4.1 ANIMAIS GRUPO CONTROLE

Surpreendentemente, no grupo controle foi encontrada discreta reação inflamatória, com pouquíssimo infiltrado de neutrófilos, raras áreas de atelectasia e enfisema compensatório (figuras 6.1, 6.2 e 6.3).



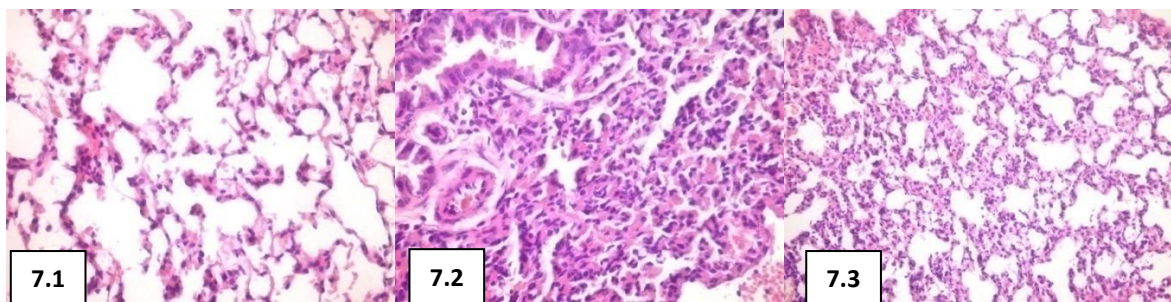
**Figura 6:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do grupo controle demonstrando discreta reação inflamatória, com pouquíssimo infiltrado de neutrófilos, raras áreas de atelectasia e enfisema compensatório. Em 5.1, observação em aumento de 10x; em 5.2, aumento de 40x; e em 5.3 aumento de 40x com zoom fotográfico, corados com HE.

### 4.2 EXPERIMENTO 1

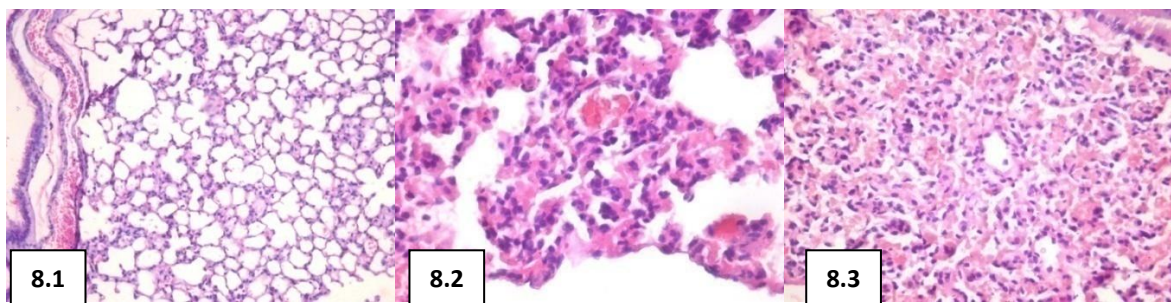
Em todos os animais deste experimento, os quais foram eutanasiados imediatamente após a exposição aos agentes propostos, foram encontrados achados semelhantes. Houve aumento de celularidade, com presença marcante de neutrófilos em infiltrados intersticiais, denotando um processo inflamatório hiperagudo. Também foram observadas algumas áreas de atelectasia, com enfisema irregular e áreas mais aeradas.

Na exposição por oxigênio a 100%, os processos descritos eram bastante discretos com a exposição durante uma hora e, um pouco mais expressivos, com duas horas de exposição (figuras 7.1 e 8.1).

Num grau mais expressivo, encontraram-se os animais expostos ao halotano (figura 7.2), novamente com o grupo exposto por duas horas (figura 8.2), tendo os processos mais exuberantes. O grupo exposto ao sevoflurano foi o que apresentou os achados mais expressivos, tanto em uma hora (figura 7.3), quanto em duas horas de exposição (figura 8.3), demonstrando um processo agudo mais acentuado.

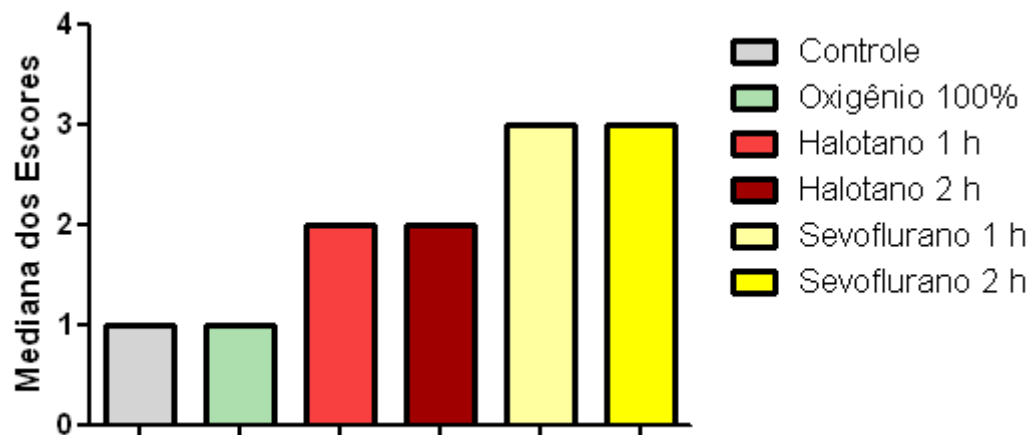


**Figura 7:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 1 com 1 h de exposição. Em 6.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 40x; em 6.2 grupo do halotano, observa-se aumento de celularidade, com presença marcante de neutrófilos em infiltrados intersticiais, denotando um processo inflamatório agudíssimo, com enfisema irregular e áreas mais aeradas. em aumento de 20x; em 6.3 grupo do sevoflurano, observa-se as mesmas alterações, porém mais intensas, em aumento de 20x. Coloração por HE.



**Figura 8:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 1 com 2 h de exposição. Em 7.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 20x; em 7.2 grupo do halotano em aumento de 40x; e em 7.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Alterações semelhantes às anteriores, porém mais intensas em todas as exposições. Coloração por HE.

A análise estatística dos animais eutanasiados imediatamente após a exposição aos halogenados propostos e ao oxigênio, demonstra um número elevado de neutrófilos no grupo do sevoflurano, superior ao grupo do halotano. Não houve diferença estatística entre o grupo do oxigênio e o grupo controle. Dentro dos grupos também não foi observada diferença estatística no que diz respeito ao tempo de exposição (figura 9).

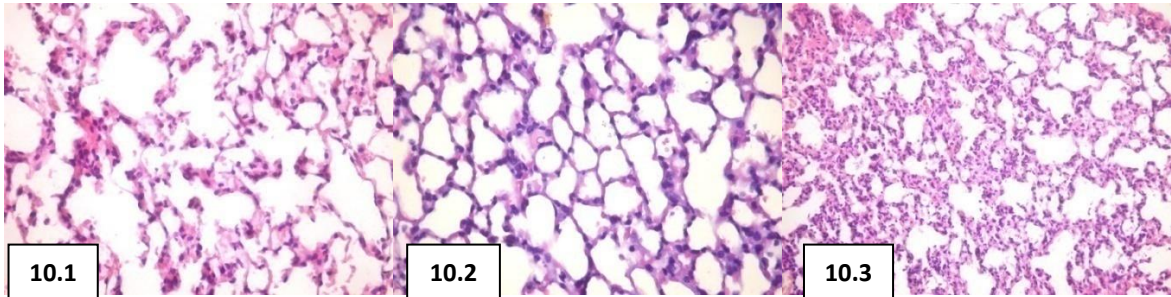


**Figura 9:** Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, eutanasiados imediatamente após a exposição, conforme legenda (n=30).

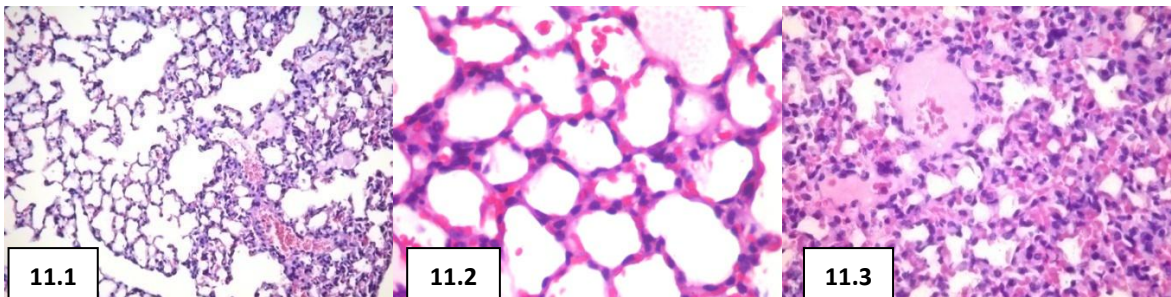
#### 4.3 EXPERIMENTO 2

No experimento 2, em que a eutanásia foi realizada 24 horas após a exposição aos agentes, os achados mais expressivos foram um pequeno infiltrado de neutrófilos, com poucas áreas de enfisema e de atelectasia, além de algumas áreas com congestão.

Neste grupo, observaram-se basicamente os mesmos achados do experimento 1. No entanto, houve claramente uma diminuição do processo inflamatório. Novamente houve um decréscimo no processo agudo, seguindo a mesma ordem anterior, ou seja, maior reação nos animais expostos ao sevoflurano (figura10.3), seguidos dos expostos ao halotano (figura 10.2) e, finalmente, aqueles que receberam apenas oxigênio (figura10.1). O tempo de exposição também influenciou, tendo o grupo exposto por uma hora, menos reação que aquele exposto por duas horas (figuras 11.3, 11.2, 11.1).

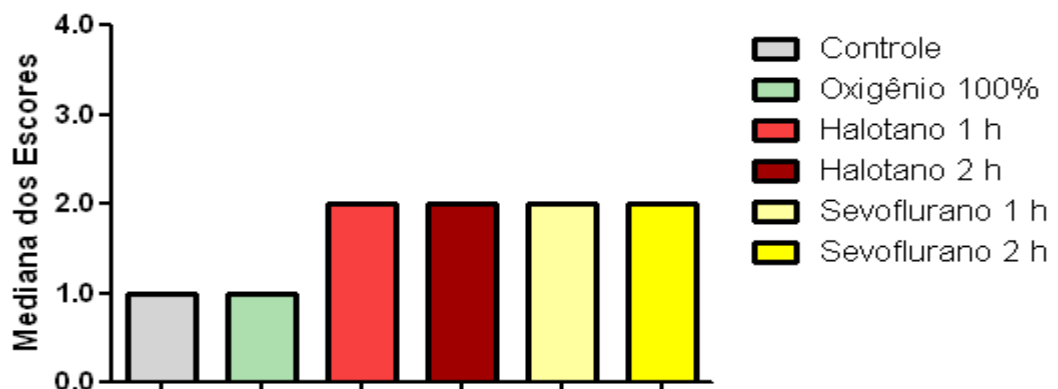


**Figura 10:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 2 com 1 h de exposição. Em 8.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 40x; em 8.2 grupo do halotano em aumento de 40x; e em 8.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Observa-se pequeno infiltrado de neutrófilos, com poucas áreas de enfisema, atelectasia e congestão. Novamente verifica-se processos mais severos no grupo do sevoflurano. Coloração por HE.



**Figura 11:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 2 com 2 h de exposição. Em 9.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 20x; em 9.2 grupo do halotano em aumento de 40x com zoom fotográfico; e em 9.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Observa-se as mesmas alterações dos grupos expostos por 1 h, porém um pouco mais severos. Coloração por HE.

O segundo grupo de experimentação não apresentou diferença estatística no escore de reação inflamatória entre os grupos de sevoflurano e halotano. Porém, houve aumento no que se refere ao grupo controle, que mais uma vez ficou no mesmo patamar do grupo exposto a oxigênio 100%. Também não houve diferença no que diz respeito ao tempo de exposição (figura 12).

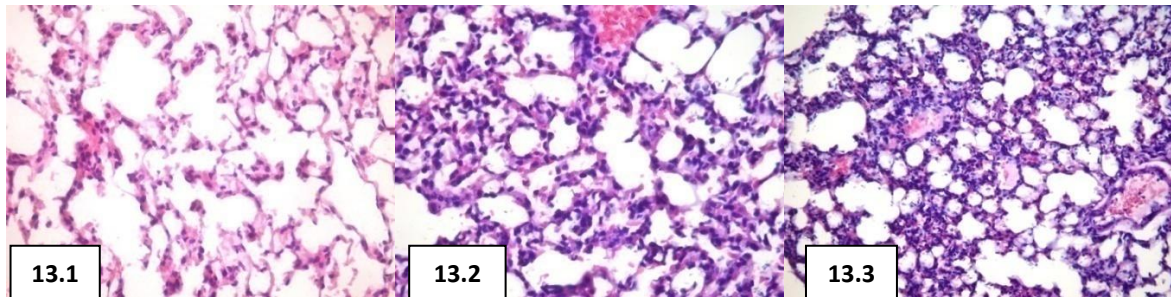


**Figura 12:** Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, eutanasiados 24 horas após a exposição, conforme legenda (n=30).

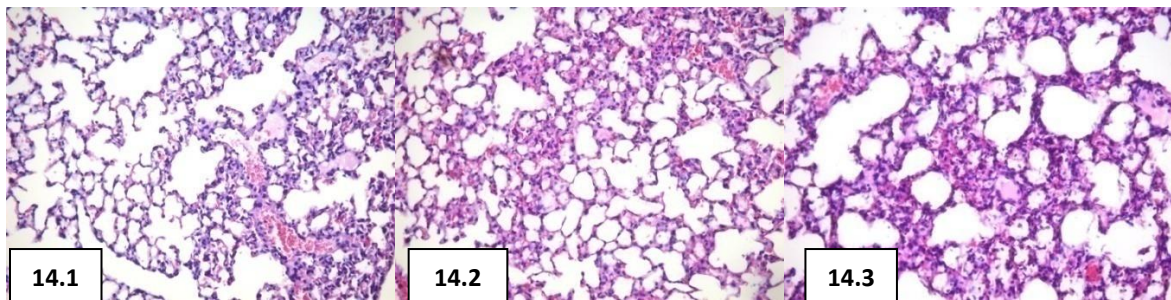
#### 4.4 EXPERIMENTO 3

Nesta fase, a colheita de material para análise histopatológica foi feita 7 dias após a exposição dos animais aos agentes, e os processos observados anteriormente estavam novamente presentes, mas, pode-se considerá-los semelhantes aos animais do grupo controle.

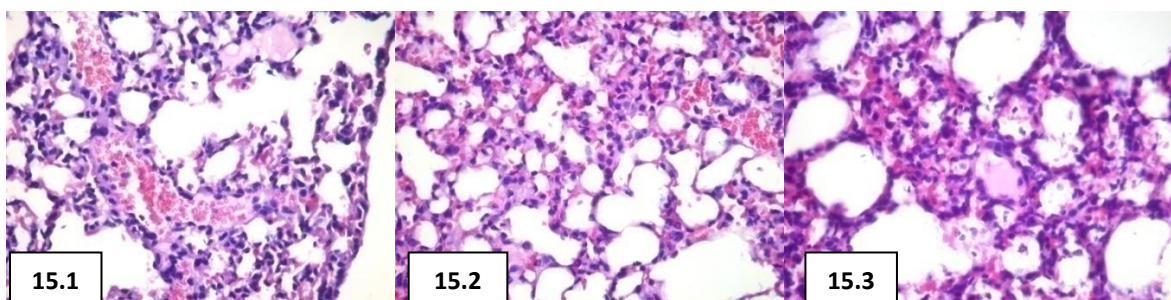
Todos os animais, inclusive os do grupo controle, apresentaram certo grau de reação inflamatória aguda, com aumento do número de neutrófilos, áreas de atelectasia e enfisema pulmonar compensatório, além de congestão em alguns casos (figuras 13, 14 e 15).



**Figura 13:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 3 com 1 h de exposição. Em 10.1 grupo do oxigênio com observação em aumento de 40x; em 10.2 grupo do halotano em aumento de 40x; e em 10.3 grupo do sevoflurano em aumento de 20x. Observa-se as mesmas alterações do grupo controle. Coloração por HE.



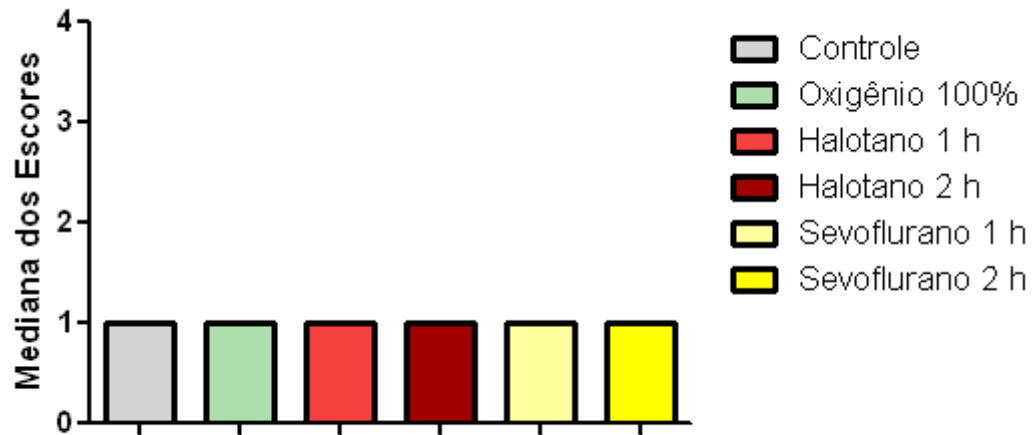
**Figura 14:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 3 com 2 h de exposição. Em 11.1 grupo do oxigênio; em 11.2 grupo do halotano; e em 11.3 grupo do sevoflurano. Aumento de 20x. Observa-se as mesmas alterações do grupo controle. Coloração por HE.



**Figura 15:** Fotomicrografia de pulmão de camundongos do experimento 3 com 2 h de exposição. Em 12.1 grupo do oxigênio; em 12.2 grupo do halotano; e em 12.3 grupo do sevoflurano. Aumento de 40x. Observa-se as mesmas alterações do grupo controle. Coloração por HE.

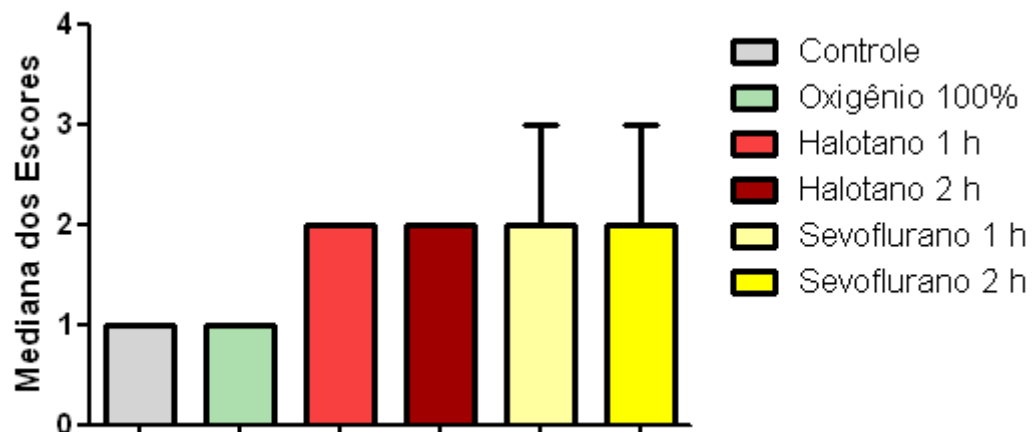


No último grupo de experimentação, em que os animais foram eutanasiados após 7 dias da exposição aos halogenados e ao oxigênio, não houve diferença estatística entre todos os grupos, independente do gás usado ou do tempo de exposição, conforme demonstra a figura 16.



**Figura 16:** Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, eutanasiados 7 dias após a exposição, conforme legenda (n=30).

A figura 17 apresenta uma comparação geral entre experimentos e grupos, independente do tempo entre a exposição e eutanásia de todos os animais, levando em consideração os animais do grupo controle. Pode-se observar que não existe diferença estatística entre os animais do grupo controle e os expostos ao oxigênio a 100%, e entre aqueles expostos ao halotano e sevoflurano.



**Figura 17:** Mediana dos escores de reação inflamatória pulmonar de camundongos suíços machos adultos expostos a agentes inalatórios e oxigênio, conforme legenda (n=80).

## 5. DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a inocuidade da ação dos anestésicos halogenados no parênquima pulmonar durante os processos de anestesia inalatória. Além disso, foi avaliada a diferença entre os halogenados halotano e sevoflurano no que diz respeito a uma possível reação inflamatória, observando se houve maior grau de injúria pulmonar, em função do anestésico de escolha.

Durante a análise do grupo controle, foi observada pequena presença de neutrófilos, demonstrando que os camundongos deste grupo apresentam uma sutil reação inflamatória. Apesar dos animais serem todos provenientes do biotério da UENF, a utilização da cama de maravalha pode ter sido responsável por esta irritação, em função da produção de gases como a amônia. A cama absorve o componente líquido do resíduo, separando-o dos sólidos, reduzindo a velocidade do processo de decomposição, que produz combinações como amônia e sulfeto de hidrogênio, sendo assim, mínimo o odor nessas instalações (Paulo, 2009). De qualquer forma, este foi o parâmetro de controle usado, considerando-se assim os animais semelhantes a estes, como aqueles em que os anestésicos halogenados não causaram injúria.

Em todos os momentos de experimentação, não houve diferença significativa entre o grupo controle e os grupos expostos a oxigênio 100%, demonstrando a inocuidade do oxigênio no que diz respeito à reação inflamatória pulmonar.

Comparando-se o grupo controle com a utilização de anestésicos halogenados, houve aumento significativo da reação inflamatória entre o grupo controle e os demais grupos expostos, independente do tempo e do tipo de halogenado utilizado. Desta forma, pode-se observar que a utilização de anestésicos causa injúria pulmonar, mesmo quando utilizados em doses adequadas para se obter plano anestésico. Talvez seja este um motivo que se soma a outros possíveis para causar as alterações pós-anestésicas citadas por Pereira (1999), Silva, Gazzana e Knorst (2010), como doença obstrutiva pulmonar, obesidade, duração da cirurgia e comorbidade em humanos. Observa-se ainda que não houve diferença

significativa entre os grupos de experimentação, independente do tipo de anestésico utilizado e tempo de exposição, conforme demonstra a figura 17.

Analisando-se separadamente os anestésicos dentro dos momentos de experimentação diferentes, observa-se que na primeira experimentação, em que os animais sofreram eutanásia imediatamente após a exposição, houve um aumento da presença de neutrófilos acima de 50% nos animais anestesiados com sevoflurano e de 25 a 50% naqueles em que foi utilizado halotano, conforme demonstrado na tabela 3, independente do tempo de exposição. A presença de algumas áreas de atelectasia no primeiro momento de experimentação (que diminui no segundo momento) se justifica pela própria ação anestésica. A atelectasia intraoperatória é definida como o colapso pulmonar que ocorre após indução anestésica e que é clinicamente caracterizado por redução da complacência pulmonar e comprometimento da oxigenação arterial. A ocorrência de atelectasias durante a anestesia é alta, sendo sua incidência estimada entre 50% e 90% nos pacientes adultos submetidos à anestesia geral, tanto em ventilação espontânea quanto em ventilação mecânica, quando se utiliza uma PEEP inadequada (Malbouisson, 2008). Em pacientes anestesiados, o diafragma se desloca cefalicamente em decúbito supino ou prono, o que promove rápido surgimento de atelectasias nas porções dependentes do pulmão (Ramos 2003). A presença destas áreas de atelectasia leva fisiologicamente ao aparecimento de áreas de enfisema. O aparecimento de congestão pode novamente estar relacionado com um processo alérgico que aparece inclusive no grupo controle.

A análise estatística do experimento confirma que houve diferença significativa entre os dois halogenados, conforme se observa na figura 9. Dessa forma, podemos considerar que o sevoflurano causa maior grau de injúria que o halotano, apesar de ter coeficiente alveolar mínimo (CAM), e coeficiente sangue-gás menores (PADDLEFORD, 2001), o que nos sugeriria o contrário, já que em função do baixo coeficiente sangue-gás, o sevoflurano ultrapassa mais rápido o parênquima pulmonar, chegando ao sistema nervoso central, levando a uma rápida indução e recuperação. Além disso, por ter baixa CAM, o sevoflurano é considerado mais potente, sendo necessária uma menor dose deste anestésico comparadamente ao halotano. Neste mesmo momento, devemos observar que há diferença também no que diz respeito ao grupo controle e do oxigênio, não tendo esses causado aumento de reação inflamatória.

No segundo experimento, em que os animais ficaram em repouso 24 horas após a exposição para serem eutanasiados, observa-se que houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo dos halogenados, não havendo, porém, diferença entre os halogenados utilizados e entre o tempo de exposição, conforme observado na figura 12. Dessa forma, pode-se dizer que após 24 horas ainda verifica-se um pequeno grau de injúria, indicando um processo de remissão na reação inflamatória instalada. Este fato relaciona-se provavelmente com a clínica observada após processos anestésicos, em que as alterações respiratórias indesejáveis costumam resolver-se naturalmente neste período, sem necessidade de alguma intervenção.

No último momento de experimentação, observou-se remissão completa do processo inflamatório gerado pela exposição aos gases oxigênio, halotano e sevoflurano, após sete dias de recuperação do procedimento anestésico – quando comparado ao grupo controle – demonstrando que após sete dias do episódio anestésico, todo parênquima pulmonar apresenta-se recuperado, novamente independentemente de haver qualquer intervenção. Não foi verificada diferença entre os grupos controle e os que foram expostos a oxigênio 100%, halotano e sevoflurano, independente do tempo de exposição, conforme demonstrado na figura 16.

A observação dos resultados nos permite assim duas abordagens diferentes. A primeira diz respeito à injúria causada pela utilização de anestésicos inalatórios, sobretudo imediatamente após a exposição, o que pode ser motivo das alterações respiratórias observadas clinicamente após os episódios anestesiológicos. Nesse caso, vale ressaltar o maior grau de injúria observado na utilização do sevoflurano do que com o halotano, contrariando a expectativa do início deste trabalho. Na segunda abordagem, podemos discutir a remissão do processo inflamatório que se iniciou após 24 horas de exposição e se completou totalmente sete dias após a exposição, indicando que talvez episódios seguidos de anestesia não sejam cumulativos para causar lesões, sobretudo nos episódios anestésicos com intervalos superiores a 24 horas.

Fazendo uma associação com a rotina anestésica de pequenos animais, vale lembrar que a avaliação pulmonar em geral fica em segundo plano, quando comparada a exames considerados mais relevantes, como os que avaliam as funções hepática, renal ou cardíaca, deixando de lado alterações pulmonares mais

discretas ou pouco visíveis, que, talvez associadas às injúrias encontradas neste trabalho, possam refletir em danos maiores aos nossos pacientes, sobretudo naqueles animais com problemas pulmonares pré-existentes.

Mas o importante é ressaltar que cães com problemas pulmonares pré-existentes, muitas vezes, não despertando tanta a atenção dos anestesistas, podem apresentar piora no quadro pulmonar posteriormente às anestésias inalatórias. Normalmente, determinamos uma importância relevante na avaliação hepática, renal e cardíaca, seja através de bioquímica sérica, seja através de exames complementares, como ultrassonografia, e nos esquecemos de alterações pulmonares discretas ou pouco visíveis. Um exemplo clássico são cães de pessoas fumantes, predispostos à broncoespasmo ou laringoespasmo.

## 6.CONCLUSÃO

Após o término do trabalho, podemos concluir que:

- Animais de laboratório podem apresentar reação inflamatória pulmonar discreta, provavelmente em função da maravalha;
- Oxigênio não aumenta o grau de injúria;
- Os anestésicos inalatórios estudados podem induzir reação inflamatória pulmonar;
- Sevoflurano causa maior injúria que halotano, sendo o tempo de exposição um fator agravante desse quadro;
- A remissão do processo se inicia em 24 horas e termina após 7 dias da exposição

Novos estudos devem ser feitos com o objetivo de avaliar a reação inflamatória em órgãos importantes na metabolização e eliminação de fármacos anestésicos como fígado e rins; e a observação e registro dos efeitos de agentes inalatórios em animais com doenças pulmonares pré-existentes.

## 7. BIBLIOGRAFIA

ANDRADE, M.C.R. **A utilização de símios do gênero *Callithrix* como modelo experimental.** 2006. Disponível em URL: <<http://www.cobea.org.br/artigo4.htm>>. Acesso em abril de 2010.

BIN-JALIAH, I., DALLAK, M. e HAFFOR, A.S. **Effect of hyperoxia on the ultrastructural pathology of alveolar epithelium in relation to glutathione peroxidase, lactate dehydrogenase activities, and free radical production in rats, *Rattus norvegicus*.** Ultrastructural Pathology, Arábia Saudita: v.33, n.3, p.112-22, 2009.

BURBURAN, S. M. et al. **Lung Mechanics and Histology During Sevoflurane Anesthesia in a Model of Chronic Allergic Asthma.** *Anesthesia & Analgesia*, San Francisco: v. 104, n. 3, Mar. 2007.

CECILIA, M. Rosales et al. **Sevoflurane Concentrations in Blood, Brain, and Lung After Sevoflurane-Induced Death.** *Journal of Forensic Science*, Califórnia: v. 52, n. 6, Nov. 2007.

CHORILLI, M., MICHELIN, D.C. e SALGADO, H.R.N. **Animais de laboratório: o camundongo.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, São Paulo: n.1, v. 28, p.11-23, 2007.

FAGUNDES, D.J. e TAHA, M.O. **Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente.** *Acta Cirúrgica Brasileira*, São Paulo: n.19, v.1, p.59-65, 2004.



FILARDO, F. A., FARESIN, S. M., FERNANDES, A. L. G. **Validade de um Índice Prognóstico para Ocorrência de Complicações Pulmonares no Pós-Operatório de Cirurgia Abdominal Alta.** Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo: v.48, n.3, p.209-16, 2002.

FRANCO, M.G. **Animais de laboratório - o camundongo.** 2006. Disponível em URL: <<http://www.cobea.org.br/animais.htm>>. Acesso em abril de 2010.

**GIRAUD, O. et al. Halothane Reduces the Early Lipopolysaccharide-induced Lung Inflammation in Mechanically Ventilated Rats.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, New York: n. 6, v. 162, p.2278-2286, Dec. 2000.

GOODWIN, N. et al. **A comparison of 8% and 12% sevoflurane for inhalation induction in adults.** Anaesthesia, Great Britain and Ireland: n.59, p. 15-19, 2004.

HIGUCHI, H. et al. **Effects of Sevoflurane and Isoflurane on Renal Function and on Possible Markers of Nephrotoxicity.** Anesthesiology, Flórida: v. 89 - Issue 2 – p. 307–322, Aug 1998.

KOTANI, N. et al. **Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation.** Anesthesiology, Flórida: v.91, p.187–197. 1999.

MALBOUISSON, L.M.S. **Atelectasias durante anestesia: fisiopatologia e tratamento.** Revista Brasileira de Anestesiologia, Campinas :v.58, n.1, Fev. 2008

MORGAN, G.E. e MIKHAIL, M.S.. **Inhalation anesthetics**.Clinical Anesthesiology, Stamford: v.7, p.109-27,1996.

MUIR, W. W. **Manual de Anestesia Veterinaria**. 4 ed. Madrid. Ed Elsevier España. p.187, 2008.

NADER-DJALAL, N. et al. **Reactive oxygen species contribute to oxygen-related lung injury after acid aspiration**.Anesthesia&Analgesia, San Francisco: v.87, n.1, p. 127-33, 1998.

PADDLEFORD, R.R. **Manual de Anestesia em Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo. Ed. Roca. p.69, 2001.

PAULO, R. M. et al.**Avaliação da amônia emitida de camas sobrepostas e piso concretado utilizados na criação de suínos**. Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, Campina Grande: v.13, n.2, p.210–213, 2009.

PEREIRA, E. D. B. et al. **Prospective assessment of the risk of postoperative pulmonary complications in patients submitted to upper abdominal surgery**. Revista Paulista de Medicina, São Paulo: v. 4, n. 117, p. 151-160, 1999.

QUASHA, A.L., EGER II, E.I. e TINKER, J.H.. **Determination and applications of MAC**.Anesthesiology, Flórida: n.53, p.315-34,1980.

RAMOS, G. et al. **Avaliação pré-operatória do pneumopata**.Revista Brasileira deAnestesiologia. Rio de Janeiro: V.53, n.1, p. 114-126. 2003.

RETA, G.S. et al. **Effects of halothane on respiratory mechanics and lung histopathology in normal rats.** British Journal of Anaesthesia, England: n.84, v.3, p. 372-377, 2000.

SANTOS, B.F. **Criação e manejo de camundongos.** In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. *Animais de laboratório: criação e experimentação.* Rio de Janeiro: Fiocruz. p.115-8, 2002.

SILVA, D. R., GAZZANA, M. B. e KNORST, M. M. **Valor dos achados clínicos e da avaliação funcional pulmonar pré-operatórios como preditores das complicações pulmonares pós-operatórias.** Revista da Associação Médica Brasileira, Porto Alegre: v.56, n.5, p.551-7, 2010.

STEPHANOVA, E. et al. **Halothane-induced alterations in cellular structure and proliferation of A549 cells.** Tissue and Cell, Sofia, Bulgária: n.40, p. 397–404, Jun. 2008.

STEURER, M. et al. **The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages.** British Society for Immunology, London: v.155, p. 224–230, 2008.

STRACIERI, L. D. S. **Cuidados e Complicações Pós-Operatórias, Simpósio: Fundamentos Em Clínica Cirúrgica - 2ª Parte.** São Paulo: n.41, v.4, p.465-8, 2008.

SUN, Y. H. et al. **Effects of sevoflurane on membrane permeability of alveolar capillaries in rats with acute lung injury caused by endotoxin.** ZhonghuaWaiKeZaZhi, China: v.42, n.16, p.1014-7, Aug 22, 2004.

TAKALA, R. S. K. et al. **Alveolar integrity and ultrastructure in pigs remain undamaged after exposure to sevoflurane.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica, Finland: n.46, p. 1137–1143, 2002.

YUE, T et al. **Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro.** European Respiratory Journal, Switzerland: p. 118-25, Jan. 2008.