

*Endoscopia Durante o Sono Induzido por Fármacos
(DISE - Drug-induced Sleep Endoscopy)
nas Vias Aéreas Superiores.
Avaliação de Diversos Agentes Anestésicos*

Stacey Ishman

Introdução

Estima-se que entre 1% a 4% das crianças tenham apneia obstrutiva do sono (AOS) sendo a primeira escolha para o tratamento a remoção das tonsilas palatinas e da adenoide. Entretanto, até 33% destas crianças terão a persistência desta condição, mesmo após a adenotonsilectomia.¹ Para as crianças com AOS persistente, vários locais têm sido identificados como passíveis de ainda causarem a obstrução, incluindo a hipertrofia da tonsila lingual, os problemas de sono dependente da laringomalacia, o crescimento recorrente da adenoide, a glossoptose e o colapso da parede lateral. Para personalizar a atenção médica dada a esses pacientes, os cirurgiões muitas vezes realizam o procedimento chamado de *drug-induced sleep endoscopy* - DISE (endoscopia durante o sono induzido por agentes anestésicos) para determinar o(s) local (is) da obstrução em cada indivíduo.

O DISE é uma avaliação da via aérea superior completada durante um estado “semelhante a um sono,” inicialmente usando agentes anestésicos. Em adultos, demonstrou ter boa confiabilidade teste-reteste e confiabilidade entre avaliadores.^{2,3} O propofol é o agente mais comumente usado para anestesiá-los adultos com AOS submetidos à DISE e a análise biespectral (bis) é habitualmente usada para garantir um nível relativamente consistente durante a sedação. No entanto, o propofol é conhecido por ter um efeito dose-dependente na via aérea.⁴ Uma avaliação recente do uso de anestésicos para DISE em programas de otorrinolaringologia pediátrica, constatou que há uma série de diferentes protocolos anestésicos utilizados e não houve consenso quanto a um protocolo padrão único.⁵ À medida que mais centros médicos estabelecem programas de DISE, a necessidade de padronizar esses protocolos é fundamental para comparar os achados entre os centros, e otimizar os resultados nos pacientes.

À luz destas preocupações, revisamos a literatura sobre os efeitos dos anestésicos comuns e dos analgésicos, na possibilidade de causar colapso das vias aéreas superiores.

Efeitos dos Anestésicos nas Vias Aéreas Superiores

Uma revisão sistemática em inglês, de 2016, sobre artigos referentes aos efeitos dos agentes anestésicos na via aérea superior humana, por Ehsan *et al.*, identificou 56 estudos envolvendo 8.540 pacientes que avaliaram uma miríade de desfechos, incluindo resultados de imagem, eletromiografia (EMG) do músculo genioglosso, nível de obstrução pela DISE, resultados polissonográficos (PSG), sinais clínicos de

obstrução (por exemplo, dessaturações de oxigênio) e pressões de fechamento das vias aéreas superiores (Pcrit). Esta revisão seguiu os itens de notificação preferidos para revisões sistemáticas e recomendações de metanálise (PRISMA), incluindo artigos indexados no PubMed (de 1950 a 12 de junho de 2014), o *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (de 1982 a 12 de junho de 2014), revisões de Medicina com Base em Evidências e *Scopus* (de 1996 a 12 de junho de 2014).³

A **lidocaína** é um medicamento tópico com início rápido de ação entre 1-5 minutos, com uma duração de eficácia entre 10 a 15 minutos. Observa-se que atua nos músculos que funcionam como dilatadores e tensores significativos da faringe e da laringe. Esta revisão inclui 10 estudos que avaliaram os efeitos dos anestésicos locais / lidocaína na via aérea superior; três desses estudos relataram que a obstrução das vias aéreas superiores aumentou, com o uso deste agente anestésico local, enquanto que quatro estudos não encontraram efeito significativo sobre a via aérea.⁶⁻¹² Dois estudos adicionais analisaram o efeito de medicamentos anestésicos locais nos parâmetros de polissonografia (PSG); um estudo relatou que a duração média da apneia aumentou, enquanto que um estudo não encontrou efeito da lidocaína, tanto na duração, quanto na frequência das apneias ou hipopneias.^{9,13} O último estudo avaliou os níveis plasmáticos do anestésico, com relação ao ressecamento das vias aéreas superiores e descobriu que havia uma correlação significativa entre os dois parâmetros. No geral, cinco dos 10 artigos encontraram uma relação significativa entre o uso de anestésico local e a obstrução das vias aéreas. À luz desses achados, os autores sugeriram que a lidocaína provavelmente tem um efeito sobre a dinâmica das vias aéreas superiores.

O **propofol** é um agente anestésico intravenoso de curta duração, sendo lipofílico. Ele tem um início curto de ação, de aproximadamente 30 segundos, com redistribuição, depuração e metabolismo rápidos, resultando em uma duração de ação entre 3 - 10 minutos. Sua ação resulta na depressão do sistema nervoso central, como resultado da atividade dos receptores ácido gama-aminobutírico (GABA) e N-metil-D-aspartato (NMDA). Os 12 estudos que analisaram o uso do propofol observaram vários resultados heterogêneos. Quatro desses estudos reforçaram as características da dose-resposta dessa medicação, com diminuição da área seccional das vias aéreas com o aumento da dose.^{15,16} Esses estudos identificaram que a obstrução era mais provável de ocorrer na base da língua, principalmente na direção ântero-posterior.¹⁶ Três estudos adicionais demonstraram uma diminuição na atividade eletromiográfica, com o aumento da dose de medicação.¹⁷⁻¹⁹ Um único estudo que analisou o estadiamento do sono constatou que as pressões de fechamento das vias aéreas superiores (Pcrit), durante a administração de propofol, eram semelhantes ao observado durante o estagio do sono N2.¹⁹ Em geral, o propofol é conhecido por causar efeitos dependentes da dose nas vias aéreas superiores, o que torna mais provável o colapso das vias aéreas com o aumento das doses.

A **dexmedetomidina** é um agente agonista, alfa adrenérgico com efeitos analgésicos, sedativos e ansiolíticos. Seu uso é recomendado, muitas vezes, quando for necessária a preservação da respiração espontânea, sendo disponível nas preparações intravenosa e nasal. Requer uma dose de ataque por 10 minutos, seguida por

infusão contínua. Quatro estudos reportaram os efeitos da dexmedetomidina nas vias aéreas superiores; todos os quatro demonstraram que este agente tem um efeito mínimo na área seccional das vias aéreas. Estes estudos também relataram que há um efeito menor na dinâmica da via aérea em relação ao propofol.²⁰⁻²³ Um único estudo avaliou os estagios do sono, com a sedação pela dexmedetomidina, demonstrando que este agente aproximou o sono do movimento não-rápido dos olhos (*non-rapid eye movement* - NREM), sem promover uma depressão respiratória.²⁴ Portanto, de modo geral, a dexmedetomidina mostrou ter um efeito mínimo na via aérea superior.

O **midazolol** é um benzodiazepínico com um início de ação rápido entre 1-3 minutos e com uma duração entre 15 - 60 minutos. Funciona por meio dos receptores GABA, sendo um ansiolítico e sedativo que causa amnesia. Ele é frequentemente usado como pré-anestésico, quando prepara-se a criança para a anestesia. Seis estudos avaliaram os efeitos do midazolol nas vias respiratorias superiores. Dois destes estudos avaliaram os resultados da PSG: pela primeira vez relataram que o REM estava ausente e que o estágio do sono N3 ficou reduzido nas crianças que receberam 4 - 7,5mg de midazolol.²⁴ Entretanto, um segundo estudo, usou doses menores da medicação (dose média = 2,4 mg), e relatou que todos os estágios do sono foram observados e que os níveis de pressões de fechamento das vias aéreas superiores (Pcrit) foram afetados de maneira mínima.²⁵ Dois outros estudos, avaliando a obstrução das vias aéreas mostraram resultados conflitantes. O primeiro estudo mostrou que as crianças que receberam ambos o midazolol e o óxido nitroso não apresentaram piora da dessaturação, da obstrução da via aerea superior ou da hipoventilação.²⁶ O segundo estudo relatou que crianças que recebiam midazolol durante a adenotonsilectomia tinham uma obstrução da via aérea maior que aquelas que não recebiam esta medicação.²⁷ Como um todo, os dados sugerem que o midazolol pode causar obstrução da via aerea superior, porém não está claro se este efeito está relacionado à dose da medicação.

O **pentobarbital** é um barbitúrico de ação rápida, com pico de ação entre 1 a 5 minutos, sendo sedativo e hipnótico, porém sem a qualidade de provocar a amnesia. Seu mecanismo de ação é por meio da ligação do receptor do GABA e pela inibição dos receptores excitatórios do glutamato. É dado por via oral, sendo frequentemente usado para auxiliar na indução da sedação ou sono. Dois estudos avaliaram seus efeitos na via aerea superior. O primeiro estudo relatou que as pressões de fechamento das vias aéreas superiores (Pcrit) e a função do músculo genioglossos não sofreram alterações, porém percebeu-se que a medicação aumentava o tempo para o despertar e ativava o genioglossos, antes do despertar.²⁸ O segundo avaliou a obstrução do palato mole e descobriu que o pentobarbital tem maior probabilidade de resultar em obstrução em crianças com atraso no desenvolvimento, quando comparado àquelas sem atraso no desenvolvimento.²⁹ Ambos os estudos sugeriram que o pentobarbital pode ter algum efeito nas vias aéreas superiores, mas as evidências são muito limitadas.

A **ketamina (ou cetamina)** é um agonista do receptor NMDA que resulta em anestesia dissociativa com início de ação entre 3 a 5 minutos e recuperação dentro de 45 a 120 minutos, após a administração. Sabe-se que aumenta as secreções orais e tipicamente requer a coadministração de antissialogogos. Três estudos se

concentraram no efeito da ketamina na via aérea superior³⁰⁻³². Esses estudos enfocaram o laringoespasma e concluíram que a ketamina é relativamente segura e a complicação mais comum observada é a hipoxemia leve.

Os anestésicos inalatórios atuam por meio da liberação de múltiplos neurotransmissores do sistema nervoso central e resultam em início rápido (1-3 minutos) da anestesia geral e rápida recuperação. **Os agentes estudados incluem sevoflurano, desflurano, isoflurano, halotano, sendo os dois primeiros também conhecidos por suprimir as respostas à estimulação traqueal. Onze estudos avaliaram o efeito desses agentes nas vias aéreas superiores e seis demonstraram um aumento do colapso das vias aéreas superiores.** Um estudo relatou que o sevoflurano causa uma redução dose-dependente na área da secção transversal, das vias aéreas, enquanto que, dois estudos adicionais sugerem que o sevoflurano representa pouco risco de obstrução das vias aéreas. Um estudo com o isoflurano mostrou que a função dos músculos dilatadores das vias aéreas correlacionava-se com o nível de depressão respiratória, enquanto anestesiados.³³

Os opioides interagem com um ou mais receptores específicos presentes nos centros de controle respiratório do sistema nervoso central, bem como com receptores mecanossensoriais nas vias aéreas. Sabe-se que esses medicamentos deprimem os impulsos neuromotores ventilatórios e faríngeos, resultando na redução da permeabilidade das vias aéreas. Nove estudos em animais e humanos revelam que os opioides aumentam a obstrução das vias aéreas superiores.^{34, 35-42} Seis desses estudos relataram obstrução clínica das vias aéreas superiores, dois relataram que os pacientes que receberam opioides diminuíram os reflexos das vias aéreas superiores^{34,43} e o último relatou diminuição da complacência respiratória com o seu uso.⁴⁴

Agrupando os conhecimentos

Há estudos insuficientes sobre o efeito dos anestésicos nas vias aéreas superiores e poucos estudos que comparam os efeitos dos diferentes agentes anestésicos. Além disso, os desfechos avaliados são numerosos, dificultando comparações diretas.

O propofol é o medicamento mais comumente usado para DISE em adultos, como abordamos nesta revisão; o propofol tem um efeito dose-dependente no colapso das vias aéreas superiores e uma titulação cuidadosa desse medicamento é necessária para assegurar uma profundidade uniforme da sedação, permitindo, assim, avaliar os resultados do tratamento. Outros medicamentos, como a dexmedetomidina, têm efeitos independentes mínimos sobre o controle respiratório e, como tal, podem ser agentes eficazes para a DISE. Da mesma forma, a ketamina tem comprometimento mínimo das vias aéreas, podendo permitir que doses menores de dexmedetomidina sejam usadas para DISE. No entanto, observou-se que agentes como anestésicos inalatórios e opioides resultam em colapso dinâmico exagerado das vias aéreas, sugerindo que eles não seriam ideais para uso nas avaliações das vias aéreas. Além disso, enquanto os anestésicos locais são normalmente usados para diminuir o risco de laringoespasma, eles parecem afetar os reflexos das vias aéreas, e sugerimos que eles sejam usados apenas quando a avaliação traqueal for planejada, como parte da avaliação das vias aéreas superiores.

Referências bibliográficas

1. Friedman M, Wilson M, Lin HC, Chang HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Jun;140(6):800-808.
2. Kezirian EJ, White DP, Malhotra A, Ma W, McCulloch CE, Goldberg AN. Interrater Reliability of Drug-Induced Sleep Endoscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Apr;136(4):393-397.
3. Rodriguez-Bruno K, Goldberg AN, McCulloch CE, Kezirian EJ. Test-retest reliability of drug-induced sleep endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 May;140(5):646-651.
4. Ehsan Z, Mahmoud M, Shott SR, Amin RS, Ishman SL. The effects of anesthesia and opioids on the upper airway: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016 Jan;126(1):270-284.
5. Friedman NR, Parikh SR, Ishman SL, Ruiz AG, El-Hakim H, Ulualp SO, Wooten CT, Koltai PJ, Chan DK. The current state of pediatric drug-induced sleep endoscopy. *Laryngoscope.* 2016 Jun 16. [Epub ahead of print]
6. Nielson DW, Ku PL, Egger M. Topical lidocaine exaggerates laryngomalacia during flexible bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):147-151
7. Arslan IB, Kose I, Ciger E, Demirhan E, Gumussoy M, Cukurova I. Does topical anesthesia using aerosolized lidocaine inhibit the superior laryngeal nerve reflex? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Sep;149(3):466-472.
8. Antoniadis N, Worsnop C. Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy. *Respirology.* 2009 Aug;14(6):873-876.
9. Berry RB, Kouchi KG, Bower JL, Light RW. Effect of upper airway anesthesia on obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jun;151(6):1857-1861.
10. Berry RB, McNellis MI, Kouchi K, Light RW. Upper airway anesthesia reduces phasic genioglossus activity during sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):127-132.
11. Raphael JH, Stanley GD, Langton JA. Effects of topical benzocaine and lignocaine on upper airway reflex sensitivity. *Anaesthesia* 1996 Feb; 51(2):114-118.
12. Redolfi S, Raux M, Donzel-Raynaud C et al. Effects of upper airway anaesthesia on respiratory-related evoked potentials in humans. *Eur Respir J.* 2005 Dec;26(6):1097-1103.
13. Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Apr;151(4):1108-1112.
14. Whittet HB, Hayward AW, Battersby E. Plasma lignocaine levels during paediatric endoscopy of the upper respiratory tract: Relationship with mucosal moistness. *Anaesthesia.* 1988 Jun;43(6):439-442. *Anaesthesia* 1988; 43:439-442.
15. Evans RG, Crawford MW, Noseworthy MD, Yoo SJ. Effect of increasing depth of propofol anesthesia on upper airway configuration in children. *Anesthesiology.* 2003 Sep;99(3):596-602.
16. Crawford MW, Rohan D, Macgowan CK, Yoo SJ, Macpherson BA. Effect of propofol anesthesia and continuous positive airway pressure on upper airway size and configuration in infants. *Anesthesiology.* 2006 Jul;105(1):45-50.
17. Hillman DR, Walsh JH, Maddison K et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology.* 2009 Jul;111(1):63-71.
18. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 2005 Sep;103(3):470-477.
19. Hoshino Y, Ayuse T, Kobayashi M et al. The effects of hormonal status on upper airway patency in normal female subjects during propofol anesthesia. *J Clin Anesth.* 2011 Nov;23(7):527-533.

20. Mahmoud M, Jung D, Salisbury Set al. Effect of increasing depth of dexmedetomidine and propofol anesthesia on upper airway morphology in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *J Clin Anesth.* 2013 Nov;25(7):529-541.
21. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, Wang Y, Nick TG, Sadhasivam S. A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. *Anesth Analg.* 2009 Sep;109(3):745-753.
22. Mahmoud M, Radhakrishman R, Gunter Jet al. Effect of increasing depth of dexmedetomidine anesthesia on upper airway morphology in children. *Paediatric anaesthesia* 2010; 20:506-515.
23. Ma XX, Fang XM, Hou TN. Comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during coblation-assisted upper airway procedure. *Chin Med J (Engl).* 2012 Mar;125(5):869-873.
24. Abdullah VJ, Lee DL, Ha SC, van Hasselt CA. Sleep endoscopy with midazolam: sedation level evaluation with bispectral analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Feb;148(2):331-337.
25. Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MGet al. Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol (1985).* 2011 Nov;111(5):1315-1322.
26. Litman RS, Berkowitz RJ, Ward DS. Levels of consciousness and ventilatory parameters in young children during sedation with oral midazolam and nitrous oxide. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996 Jul;150(7):671-675.
27. Litman RS, Kottra JA, Berkowitz RJ, Ward DS. Upper airway obstruction during midazolam/nitrous oxide sedation in children with enlarged tonsils. *Pediatr Dent.* 1998 Sep-Oct;20(5):318-320.
28. Eikermann M, Eckert DJ, Chamberlin NLet al. Effects of pentobarbital on upper airway patency during sleep. *Eur Respir J.* 2010 Sep;36(3):569-576.
29. Elwood T, Hansen LD, Seely JM. Oropharyngeal airway diameter during sedation in children with and without developmental delay. *J Clin Anesth.* 2001 Nov;13(7):482-485.
30. Green SM, Klooster M, Harris T, Lynch EL, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Jan;32(1):26-33.
31. Melendez E, Bachur R. Serious adverse events during procedural sedation with ketamine. *Pediatr Emerg Care.* 2009 May;25(5):325-328.
32. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM. Safety and efficacy of ketamine sedation for infant flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 2004 Mar; 125(3):1132-1137.
33. Eikermann M, Malhotra A, Fassbender Pet al. Differential effects of isoflurane and propofol on upper airway dilator muscle activity and breathing. *Anesthesiology.* 2008 May;108(5):897-906.
34. Tagaito Y, Isono S, Nishino T. Upper airway reflexes during a combination of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1998 Jun;88(6):1459-1466.
35. Abrams JT, Horrow JC, Bennett JA, Van Riper DF, Storella RJ. Upper airway closure: a primary source of difficult ventilation with sufentanil induction of anesthesia. *Anesth Analg.* 1996 Sep;83(3):629-632.
36. De Oliveira Jr GS, Fitzgerald PC, Ahmad S, Jay Marcus R, McCarthy RJ. Desflurane/fentanyl compared with sevoflurane/fentanyl on awakening and quality of recovery in outpatient surgery using a Laryngeal Mask Airway: A randomized, double-blinded controlled trial. *J Clin Anesth.* 2013 Dec;25(8):651-658.
37. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Jul;47(6):771-774.
38. Khalil SN, Matuszczak ME, Maposa D, Bolos ME, Lingadevaru HS, Chuang AZ. Presurgical fentanyl vs caudal block and the incidence of adverse respiratory events in children after orchidopexy. *Paediatr Anaesth.* 2009 Dec;19(12):1220-1225.

39. Kovoov P, Porter R, Uther JB, Ross DL. Efficacy and safety of a new protocol for continuous infusion of midazolam and fentanyl and its effects on patient distress during electrophysiological studies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997 Nov;20(11):2765-2774.
40. Ni YL, Lo YL, Lin TY, Fang YF, Kuo HP. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. *Chang Gung medical journal* 2010; 33:443-452.
41. Xu J, Yao Z, Li S, Chen L. A non-tracheal intubation (tubeless) anesthetic technique with spontaneous respiration for upper airway surgery. *Clin Invest Med*. 2013 Jun 1;36(3):E151-157.
42. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KMet al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004 Nov;101(5):1066-1076.
43. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Jul;47(6):771-774.
44. Abrams JT, Horrow JC, Bennett JA, Van Riper DF, Storella RJ. Upper airway closure: a primary source of difficult ventilation with sufentanyl induction of anesthesia. *Anesth Analg*. 1996 Sep;83(3):629-632.