

rápido aumento da atividade alfa em relação ao grupo isoflurano, indicando um despertar mais rápido no grupo do sevoflurano.

- **Indução e manutenção da anestesia geral**

Neste estudo, foram comparados procedimentos de anestesia geral realizados com sevoflurano *versus* propofol, tanto para indução quanto para manutenção da anestesia.⁵

Pacientes (n=50) com ASA classes I e II e com idades variando de 17 a 70 anos foram incluídos neste estudo randomizado, controlado, que comparou a facilidade de indução e o tempo necessário para o despertar da anestesia. Concluiu-se que os parâmetros avaliados foram semelhantes em ambos os grupos estudados. (Tabela 3)

| | Sevoflurano | Propofol | P |
|---------------------------------|-------------|-----------|----|
| Abertura dos olhos (minutos) | 9,0 ± 4,4 | 8,0 ± 5,0 | NS |
| Resposta aos comandos (minutos) | 11,2 ± 5,0 | 9,8 ± 6,9 | NS |
| Extubação (minutos) | 9,1 ± 4,5 | 8,6 ± 5,1 | NS |

O sevoflurano permitiu uma rápida indução inalatória e despertar da anestesia geral.

- **Indução e manutenção de anestesia geral na população pediátrica**

Neste estudo, foram comparados os dados de eficácia no despertar e recuperação anestésica com o uso de diferentes anestésicos inalatórios: sevoflurano, desflurano e halotano.⁴

Foram incluídas 80 crianças submetidas à adenoidectomia e miringotomia bilateral com inserção de tubos de ventilação, randomizadas para um dos 4 grupos: Grupo 1 (n = 20) – indução e manutenção com sevoflurano; Grupo 2 (n = 20) – indução com halotano e manutenção com sevoflurano; Grupo 3 (n = 20) – indução e manutenção com halotano; e Grupo 4 (n = 20) – indução com halotano e manutenção com desflurano.

Um observador independente, cego para o esquema anestésico avaliou cada paciente nas fases de emergência e recuperação. Os resultados dos parâmetros avaliados estão na Tabela 4.

| | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 | Grupo 4 | P |
|-----------------------|------------|------------|----------|------------|----------|
| Despertar (minutos) | 11 ± 3,7 | 11 ± 4,0 | 10 ± 4,0 | 5 ± 1,6 | < 0,0001 |
| Recuperação (minutos) | 17 ± 5,5 | 19 ± 7,1 | 21 ± 8,5 | 11 ± 3,9 | < 0,0001 |
| Alta (minutos) | 134 ± 36,9 | 136 ± 53,3 | 123 ± 65 | 142 ± 29,4 | NS |

O despertar e a recuperação da anestesia foram significativamente mais rápidos com o uso do desflurano (grupo 4) comparado com os outros grupos, porém houve maior incidência de agitação e excitação neste grupo (55%) em relação aos grupos que receberam sevoflurano (10%) e halotano (25%), e não houve diferenças entre os grupos para o critério de alta hospitalar.

- **Outros estudos Anestesia em adultos**

Indução: em estudos com adultos nos quais foi realizada indução por máscara, foi demonstrado que sevoflurano promove indução anestésica rápida e suave. Manutenção: em 28 estudos que envolveram 3.591 pacientes adultos (2.022 com sevoflurano, 1.196 com isoflurano, 111 com enflurano, 262 com propofol), ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo para manutenção anestésica. Do mesmo modo, evidenciou-se que sevoflurano é um agente anestésico apropriado para uso em neurocirurgia, cirurgia tipo cesariana, para pacientes submetidos à revascularização cardíaca e para os pacientes não cardiopatas com risco de isquemia miocárdica.

Anestesia pediátrica

Em 5 estudos que envolveram 1.498 pacientes (837 com sevoflurano, 661 com halotano), ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo para indução e manutenção anestésicas. Indução: a indução anestésica por máscara teve um tempo de indução mais curto e incidência de tosse menor do que halotano, de modo estatisticamente significativo.

Segurança

Estudos clínicos foram conduzidos em uma grande variedade de pacientes (adultos, crianças, idosos, nefropatas, hepatopatas, obesos, pacientes submetidos à revascularização cardíaca, pacientes tratados com aminoglicosídeos ou indutores metabólicos, pacientes expostos a repetidas cirurgias, pacientes submetidos a cirurgias com mais de 6 horas de duração). Os resultados dos parâmetros laboratoriais (por exemplo, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica e ureia), bem como a incidência de eventos adversos relatados pelos investigadores em relação às funções renais e hepáticas, demonstraram que sevoflurano não teve efeito clínico significativo sobre as funções renais e hepáticas, nem exacerbou disfunções hepática ou renal previamente existentes nas populações avaliadas (ver subitem “Hepáticas” no item “5. Advertências e precauções” e o item “9. Reações adversas”).

Não houve diferença estatisticamente significante entre sevoflurano e as drogas de referência (isoflurano, halotano, enflurano e propofol) na proporção de pacientes que tiveram alterações nos parâmetros bioquímicos. O impacto na função renal foi comparável entre o sevoflurano e as drogas de referência, entre tipos de circuitos de anestesia, entre taxas de fluxo, e entre pacientes com ou sem as concentrações de fluoreto inorgânico maiores ou iguais a 50 µM. A incidência de disfunção renal foi menor do que 1% tanto para sevoflurano

(0,17%) quanto para drogas de referência (isoflurano, halotano, enflurano, propofol) (0,22%). Em todos os casos existiu uma causa alternativa ou explicação razoável para o aparecimento da disfunção renal.

Uso pediátrico

Estudos em crianças demonstram déficit cognitivo após exposição repetida ou prolongada a agentes anestésicos na primeira infância. Estes estudos têm limitações substanciais, e não está claro se os efeitos observados são devidos à administração de medicamentos anestésicos / sedativos ou outros fatores tais como cirurgia ou doenças subjacentes. Por outro lado, publicações mais recentes desses estudos não confirmaram esses achados.

Estudos em animais com alguns anestésicos / medicamentos sedativos foram publicados reportando os efeitos adversos no desenvolvimento cerebral na primeira infância (ver subitem “Dados de Segurança Pré-Clinica” no item “3. Características farmacológicas”).

Disfunção hepática

Durante a fase de desenvolvimento clínico, o sevoflurano foi efetivo e bem tolerado como agente anestésico primário para manutenção anestésica em pacientes com insuficiência hepática classe Child-Pugh A e B, e não exacerbou doença hepática pré-existente.

Para reações adversas hepáticas verificadas na fase pós-comercialização, ver subitem “Hepáticas” no item “5. Advertências e precauções” e o item “9. Reações adversas”.

Disfunção renal

Em indivíduos portadores de nefropatia, com creatinina sérica basal maior ou igual a 1,5 mg / dL (130 micromole / L), o sevoflurano demonstrou não causar piora da função renal. Baseado na incidência e magnitude das alterações na concentração sérica de creatinina, sevoflurano não piora a função renal.

Referências Bibliográficas:

Seguem abaixo algumas referências bibliográficas citadas de estudos clínicos disponíveis para este medicamento:

¹ Campbell C, Andreen M, Battito MF, Camporesi EM, Goldberg ME, Grounds RM, Hobbahn J, Lumb P, Murray JM, Solanki DR, Heard SO, Coriat P. A phase III, multicenter, open-label, randomized, comparative study evaluating the effect of sevoflurane *versus* isoflurane of the maintenance of anesthesia in adults ASA class I, II e III. J Clin Anesth.1996;8(7):557-63.

² Scholz J, Bischoff P, Szafarczyk W, Heetel S, Schulte J. Comparison of sevoflurane and isoflurane in ambulatory surgery. Results of a multicenter study. Anaesthesist. 1994;43(9):587-93.

³ Lien CA, Hemmings HC, Belmont MR, Abalos A, Hollmann C, Kelly RE. A comparison: the efficacy of sevoflurane-nitous oxide and propofol-nitrous oxide for the induction and maintenance of general anesthesia. J Clin Anesth. 1996;8(8):639-43.

⁴ Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of Emergence and Recovery Characteristics of Sevoflurane, Desflurane, and Halothane in Pediatric Ambulatory Patients. Anesth Analg. 1996; 83:917-20.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O sevoflurano é um agente anestésico líquido fluorado, não inflamável, para uso em anestesia geral inalatória, por meio de vaporização. É um derivado do éter metil isopropílico. O sevoflurano é quimicamente identificado como éter fluorometil 1-(trifluorometil) 2,2,2-trifluoro etílico, possui um peso molecular de 200,05 e apresenta as seguintes propriedades físico-químicas:

Ponto de ebulição a 760 mmHg 58,6°C
Gravidade específica a 20°C 1,520 – 1,525
Pressão de vapor (calculada), em mmHg**
a 20°C 157
a 25°C 197
a 36°C 317

**Equação para cálculo da pressão de vapor (mmHg): Log₁₀ P_{vap} = A + B / T
Onde: A = 8,086; B = -1726,68; T = °C + 273,16°K (Kelvin)

Coefficientes de partição a 37°C:

Água: gás 0,36
Cérebro: gás 1,15
Óleo de oliva: gás 47,2 - 53,9
Sangue: gás 0,63 - 0,69

Coefficientes médios de partição componente/gás a 25°C, para polímeros geralmente usados em equipamentos médicos:

Borracha condutiva: 14,0
Borracha butil: 7,7
Cloreto Polivinílico: 17,4
Polietileno: 1,3

Degradação do sevoflurano

O sevoflurano é estável quando armazenado sob condições normais de luminosidade ambiente. Não ocorre degradação identificável na presença de ácidos fortes ou calor. O sevoflurano não possui efeito corrosivo sobre aço inoxidável, bronze, alumínio, bronze níquel- chapeado, bronze cromochapeado ou à liga de cobre e berílio. Os anestésicos inalatórios podem sofrer degradação sob exposição a absorvente de CO₂, dentro da máquina de anestesia. Quando usado como orientado com absorventes frescos, a degradação do sevoflurano é mínima e os degradantes indetectáveis ou não

tóxicos. A degradação do sevoflurano e a formação do produto subsequente é realçada por aumento da temperatura do absorvente, absorvente de CO₂ dessecado (especialmente que contém hidróxido de potássio), concentração aumentada de sevoflurano e baixo fluxo de gás fresco.

O sevoflurano pode sofrer degradação alcalina por duas vias. A primeira resulta da perda do fluoreto de hidrogênio com a formação do fluorometil pentafluoroisopropenil éter (PIFE, também conhecido como Composto A). A segunda via para a degradação do sevoflurano ocorre somente na presença de absorventes dessecados de CO₂ e conduz à dissociação do sevoflurano em hexafluoroisopropanol (HFIP) e formaldeído. O HFIP é inativo, não é genotóxico, é rapidamente glucuronidado e depurado, e tem toxicidade comparável ao sevoflurano. O formaldeído está presente durante o processo metabólico normal. Uma vez exposto a um absorvente de CO₂ altamente dessecado, o formaldeído pode ainda ser degradado em metanol e formato. Na presença de altas temperaturas, o metabólito formato pode contribuir para a formação do monóxido de carbono. O metanol pode reagir com o Composto A, formando o Composto B por metóxi-adição. O Composto B pode sofrer posteriormente eliminação HF, formando os compostos C, D, e E.

Com absorventes altamente dessecados, especialmente aqueles que contém hidróxido de potássio, pode ocorrer a formação de formaldeído, metanol, monóxido de carbono, Composto A e talvez de alguns de seus produtos de degradação, os Compostos B, C, e D.

Degradação de Ácido de Lewis

Pelo menos 300 ppm de água são adicionados como inibidor de ácido de Lewis. Nenhum outro aditivo ou estabilizante químico é utilizado.

Farmacodinâmica

Estudos com sevoflurano no homem e em diversas espécies animais demonstraram que este agente não é irritativo e tem rápido início de ação. A administração tem sido associada à indução anestésica com perda de consciência rápida e suave, bem como à rápida recuperação após descontinuação da anestesia.

A indução é acompanhada por um mínimo de excitação ou sinais de irritação no trato respiratório superior; não há evidências de secreções excessivas na árvore traqueobrônquica, bem como ausência de estimulação do SNC. Em estudos com pacientes pediátricos que receberam indução anestésica por máscara, a incidência de tosse foi mais baixa com sevoflurano do que com halotano, de modo estatisticamente significativo.

Assim como outros anestésicos inalatórios potentes, sevoflurano deprime a função respiratória e a pressão arterial de forma dose-dependente. Estudos em humanos e animais (cães) demonstraram que o limiar arritmogênico para sevoflurano, induzido por epinefrina, foi comparável ao do isoflurano e maior do que halotano. Estudos em cães demonstraram que sevoflurano não reduz a perfusão colateral do miocárdio. Em estudos clínicos, a incidência de isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, em pacientes com risco de isquemia miocárdica, foram comparáveis entre sevoflurano e isoflurano.

Estudos em animais evidenciam que a circulação sanguínea regional (por exemplo, circulação hepática, cerebral ou renal) mantém-se adequada com sevoflurano. Em estudos com animais (cães e coelhos) e estudos clínicos, as mudanças na hemodinâmica cerebral (pressão intracraniana, fluxo sanguíneo cerebral/velocidade do fluxo sanguíneo, taxa de metabolização cerebral do oxigênio e pressão de perfusão cerebral) foram comparáveis entre sevoflurano e isoflurano. Sevoflurano tem efeito mínimo na pressão intracraniana e preserva a responsividade ao CO₂. Mesmo em exposição anestésica prolongada, até aproximadamente 9 horas, sevoflurano não afeta a capacidade de concentração renal.

Concentração Alveolar Mínima: a concentração alveolar mínima (CAM) é a concentração alveolar na qual 50% dos indivíduos não manifestam resposta motora a um estímulo de incisão/doloroso. De acordo com diferentes grupos etários, há diferentes equivalentes de CAM para sevoflurano.

A CAM de sevoflurano em oxigênio foi determinada em 2,05%, para um indivíduo adulto de 40 anos. Como observado com outros agentes anestésicos halogenados, os valores da CAM diminuem com a idade e na presença de óxido nitroso.

Farmacocinética

Solubilidade: a baixa solubilidade do sevoflurano no sangue poderia sugerir que as concentrações alveolares devessem aumentar rapidamente durante a indução, diminuindo também de forma rápida quando da descontinuação do agente inalado. Isto foi confirmado através de um estudo clínico, no qual as concentrações da inspiração e do final da expiração (F_I e F_A) foram medidas. A taxa de aumento nas concentrações alveolares durante a indução (F_A/F_I) foi 0,85 em 30 minutos e a taxa de diminuição seguindo a descontinuação da inalação (F_A/F_{Ao}) foi de 0,15 em 5 minutos.

Distribuição: os efeitos do sevoflurano no deslocamento de drogas ligadas às proteínas séricas e aos tecidos não foram investigados. Outros anestésicos voláteis fluorados têm demonstrado, in vitro, deslocar drogas ligadas às proteínas séricas e teciduais. O significado clínico deste fato é desconhecido. Sobre este aspecto, estudos clínicos têm demonstrado que não há efeitos indesejáveis quando sevoflurano é administrado a pacientes que fazem uso de outros fármacos que tenham forte ligação proteica e com pequeno volume de distribuição (por exemplo, fenitoína).

Metabolismo: a eliminação pulmonar rápida do sevoflurano minimiza o montante do anestésico disponível para metabolização. Em humanos, menos de 5% do sevoflurano absorvido é metabolizado via citocromo P450 2E1 em hexafluorisopropanol (HFIP), com liberação de fluoretos inorgânicos e dióxido de carbono (ou um fragmento de carbono). Uma vez formado o HFIP, este é

rapidamente conjugado com ácido glucurônico e eliminado como metabólito urinário. Não foram identificadas outras vias metabólicas para o sevoflurano. Sevoflurano é o único anestésico fluorado volátil que não é metabolizado em ácido trifluoroacético.

Íon fluoreto: as concentrações do ion fluoreto são influenciadas pela duração da anestesia, pela concentração do sevoflurano administrado, e pela composição da mistura de gases anestésicos. A desfluoração de sevoflurano não é induzível por barbitúricos. Dos pacientes avaliados em um Programa Clínico, aproximadamente 7% tiveram concentrações de fluoretos inorgânicos maiores do que 50 micromoles; nenhum efeito clínico significativo na função renal foi observado nestes indivíduos (ver subitem “Indutores da CYP2E1” no item “6. Interações medicamentosas”).

Dados de Segurança Pré-Clinica

Estudos de toxicidade foram conduzidos em várias espécies animais, sendo que a indução da anestesia foi rápida e suave, sem resistência, sinais de respiração ofegante (“gasping”) ou outras reações indesejáveis. Mortes por exposição a concentrações letais foram devidas a parada respiratória. Nos animais estudados, a exposição não foi associada a nenhuma toxicidade orgânica específica, nem de desenvolvimento. Uma amostra de 344 ratos Fischer foi anestesiada dentro de 2 a 3 minutos após exposição a 1,4% de sevoflurano por até 10 horas. Nenhum prejuízo funcional ou morfológico decorreu da administração de sevoflurano.

Em um estudo sobre reprodução, o sevoflurano não causou efeitos significativos na capacidade reprodutiva de machos ou fêmeas expostos a concentrações de até 1,0 CAM (2,2%). Estudos posteriores indicam que o sevoflurano não é um elemento tóxico seletivo para a fase de desenvolvimento.

Estudos publicados em animais gestantes e jovens sugerem que o uso de medicamentos anestésicos e sedativos bloqueadores dos receptores NMDA e/ou que potencializam a atividade GABA durante o período de rápido crescimento cerebral ou sinaptogênese podem resultar em perda de células neuronais e oligodendrocitos no cérebro em desenvolvimento e em alterações morfológicas da sinapse e neurogênese quando usados por mais de 3 horas. Esses estudos incluíram agentes anestésicos de diversas classes de drogas. A significância clínica desses achados não clínicos ainda não foi determinada.

Composto A: um estudo de toxicidade aguda em ratos Wistar indicou que a LC₅₀ (concentração letal 50%) do Composto A foi de 1,050 - 1,90 ppm em animais expostos por 1 hora e 400-420 ppm em animais expostos por 3 horas (as concentrações letais médias foram aproximadamente 1070 e 330 para 490 ppm, respectivamente). Os ratos foram expostos a 30, 60 ou 120 ppm do Composto A em um estudo de toxicidade crônica por 8 semanas, envolvendo 24 exposições, com duração de exposição de 3 horas cada. Nenhuma evidência de toxicidade aparente foi observada com esses animais, além de perda de peso corporal, em fêmeas, no último dia do estudo. Em outro estudo, o Composto A foi administrado a ratos Sprague-Dawley por exposição inalatória nasal, em um sistema aberto (25, 50, 100 ou 200 ppm) [0,0025 a 0,02%]; o grupo controle foi exposto ao ar ambiente. O limiar no qual alterações reversíveis nos parâmetros clínicos e urinários indicaram alterações renais (aumentos de ureia, glicose, creatinina, proporção creatinina/ proteína, proporção creatinina/N-acetil- glicosamidas e dose- dependentes) foi de 114 ppm de Composto A. As lesões histológicas foram todas reversíveis. São esperados níveis mais elevados de Composto A (degradado do sevoflurano), ou de 2-bromo-2-cloro-1,1- difluoroetileno (BCDFE) (degradado/metabólito do halotano), em pequenos roedores do que em humanos, pois a captação inalatória é substancialmente maior em ratos do que em humanos. Além disso, a atividade de uma enzima importante (beta-liase), envolvida na nefrototoxicidade haloalcalina, é dez vezes maior em ratos do que em humanos.

Há relatos de aumento das concentrações do Composto A com aumento da temperatura do absorvente de CO₂, com o aumento da concentração de sevoflurano e com a diminuição das taxas de fluxo de gás corrente. Tem sido relatado que a concentração do Composto A aumenta significativamente com a desidratação prolongada da cal baritada. Sob situação clínica, as mais altas concentrações de Composto A no circuito anestésico, com cal sodada como absorvente de CO₂, foram de 15 ppm para pacientes pediátricos e de 32 ppm para adultos. Entretanto, concentrações de 61 ppm foram encontradas em pacientes sob sistemas com cal baricada como absorvente de CO₂. O nível de Composto A no qual ocorre toxicidade para humanos não é conhecido. Embora a exposição a sevoflurano em sistemas de baixo fluxo seja limitada, não há evidência de disfunção renal atribuída ao Composto A.

Composto B: em situações clínicas, a concentração de Composto B detectada no circuito anestésico não excedeu 1,5 ppm. Exposição inalatória ao Composto B, sob concentração até 2.400 ppm (0,24%), por três horas, resultou em ausência de eventos adversos nos parâmetros renais ou na histologia tecidual em ratos Wistar.

Carcinogênese: estudos sobre carcinogenicidade não foram realizados. Nenhum efeito mutagênico foi observado, conforme estudo realizado pelo teste de Ames. Não houve indução de aberrações cromossômicas em culturas de células de mamíferos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O sevoflurano não deve ser utilizado em pacientes com suscetibilidade genética conhecida ou suspeita de hipertermia maligna. O sevoflurano não deve ser utilizado em pacientes com sensibilidade conhecida ou suspeita ao sevoflurano ou a outro agente anestésico inalatório halogenado (por exemplo, histórico de hepatotoxicidade, incluindo geralmente aumento das enzimas hepáticas, febre, leucocitose e/ou eosinofilia temporária relacionada à anestesia com um desses agentes).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O sevoflurano pode causar depressão respiratória, que pode ser agravada por pré-medicação narcótica ou outros agentes que causam depressão respiratória. A respiração deve ser supervisionada e, se necessário, assistida.

O sevoflurano somente deve ser administrado por médicos treinados na administração de anestesia geral. Recursos para a manutenção da patência das vias aéreas, ventilação mecânica, administração de oxigênio e ressuscitação circulatória devem estar disponíveis para uso imediato.

Deve-se conhecer com exatidão a concentração de sevoflurano que está sendo liberada pelo vaporizador. Como anestésicos voláteis diferem em suas propriedades físicas, apenas vaporizadores especificamente calibrados para sevoflurano devem ser utilizados. A administração de anestésicos gerais deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. Hipotensão e depressão respiratória aumentam na medida em que a anestesia é aprofundada. Foram relatados casos isolados de prolongamento do intervalo QT, muito raramente associados à *torsade de pointes* (em casos excepcionais, fatal) Deve-se exercer cautela quando sevoflurano for administrado em pacientes suscetíveis. Também foram relatados casos isolados de arritmia ventricular em pacientes pediátricos com Doença de Pompe. Anestésicos gerais, incluindo o sevoflurano, devem ser administrados com cautela em pacientes com desordem mitocondrial.

Gerais

Durante a manutenção anestésica, o aumento da concentração de sevoflurano produz diminuição dose-dependente na pressão sanguínea. A diminuição excessiva da pressão sanguínea pode estar relacionada ao aprofundamento da anestesia e, nestes casos, pode ser corrigida pela diminuição da concentração de sevoflurano inspirado.

Como com todos os anestésicos, a manutenção da estabilidade hemodinâmica é importante para evitar isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana.

A recuperação da anestesia geral deve ser avaliada com cuidado, antes que os pacientes estejam dispensados da unidade de cuidado pós- anestésica.

Embora a recuperação da consciência geralmente ocorra dentro de minutos após a cessação da administração de sevoflurano, o impacto sobre a função intelectual por 2 ou 3 dias após a anestesia não foi estudado. Como com outros anestésicos, pequenas alterações no humor podem persistir por diversos dias após a administração do anestésico (ver subitem “Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas” no item “5. Advertências e precauções”).

Hepáticas

Casos muito raros de disfunção hepática leve, moderada e severa no pós-operatório ou hepateite com ou sem icterícia têm sido relatados a partir de experiências pós-comercialização. Deve-se realizar uma avaliação clínica quando sevoflurano for administrado em pacientes com uma condição hepática subjacente ou sob tratamento com fármacos conhecidos por causar disfunção hepática (ver item “9. Reações adversas”). Há relatos de que a exposição prévia a anestésicos com hidrocarbonetos halogenados pode aumentar o potencial de lesão hepática, especialmente se esta ocorrer em um intervalo inferior a 3 meses.

Hipertermia maligna

Assim como outros agentes inalatórios, a anestesia com sevoflurano pode causar um estado hipermetabólico da musculatura esquelética em indivíduos suscetíveis, levando a uma elevada demanda de oxigênio e consequente síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. Esta síndrome é caracterizada por hipercapnia e pode incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipeínia, cianose, arritmias e/ou instabilidade da pressão sanguínea. Alguns destes sinais inespecíficos podem aparecer durante uma anestesia leve, hipóxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

Em estudos clínicos, um caso de hipertermia maligna foi relatado. Adicionalmente, houve relatos pós-comercialização de hipertermia maligna. Alguns desses relatos foram fatais.

O tratamento consiste na descontinuação dos agentes causadores (como sevoflurano), administração de dantrolene sódico intravenoso (consulte as informações de prescrição do dantrolene sódico intravenoso para informações adicionais sobre o manejo dos pacientes) e aplicação de medidas de suporte. Tal terapia inclui esforço vigoroso para restaurar a temperatura corpórea a valores normais, suportes respiratório e circulatório como indicado e manejo dos distúrbios ácido-básicos, de fluidos e eletrólitos. Insuficiência renal pode surgir tardiamente e, dentro do possível, o fluxo urinário deve ser monitorado e mantido.

Hipercalemia perioperatória

O uso de agentes anestésicos inalatórios foi associado a raros aumentos nos níveis de potássio sérico que resultaram em arritmias cardíacas e morte de pacientes pediátricos durante o período pós-operatório. Pacientes com doenças neuromusculares latentes ou manifestas, particularmente com distrofia muscular de Duchenne, parecem ser mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina foi associado à maioria destes casos, mas não a todos. Estes pacientes também mostraram elevações significativas dos níveis de creatinoquinase e, em alguns casos, alterações na urina consistentes com miogloblinúria. Apesar da similaridade deste quadro à hipertermia maligna, nenhum destes pacientes exibiu sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico. Intervenção precoce e agressiva para o tratamento da hipercalemia e arritmias resistentes é recomendável, assim como subsequente avaliação de doenças neuromusculares latentes.

Substituição dos absorventes de CO₂ dessecados

Casos raros de calor extremo, fumaça e/ou fogo espontâneo no aparelho de anestesia foram relatados durante o uso de sevoflurano em conjunto com o uso de absorventes de CO₂ dessecados, especificamente aqueles que