

Anestésicos Inalatórios

Renato Ângelo Saraiva, TSA¹

Saraiva RA - Inhalation Anesthetics

Key Words: PHARMACOLOGY: inhalation anesthetics

Atmosfera permite que os seres vivos se desenvolvam em toda plenitude; no entanto, alterações em sua composição modificam as funções orgânicas em maior ou menor intensidade.

Nos mamíferos, e portanto no homem, a redução da concentração de oxigênio e o aumento da concentração de gás carbônico produz inconsciência e analgesia. Da mesma forma a adição de um certo gás ou vapor ao ar atmosférico pode produzir o mesmo efeito. Assim, no século passado, foram utilizados o óxido nitroso e depois o éter dietílico e o clorofórmio como anestésicos inalatórios.

O agente anestésico inalatório deve produzir rapidamente o efeito desejado, com os menores efeitos indesejáveis possíveis. Esta ação precisa ser facilmente reversível.

Dispondo desta flexibilidade os anestésicos inalatórios são largamente utilizados. Pode-se induzir uma anestesia rapidamente ou lentamente, e do mesmo modo fazer a regressão curta ou longa.

A estrutura química determina as propriedades físicas. Existe uma relação entre peso molecular com a solubilidade e ponto de ebulição. A halogenização de hidrocarbonetos promoveu os ensaios de um considerável número de agentes. Isto ocorreu após o grande desenvolvimento da química nuclear com a preparação do hexafluoreto de urânio ("yellow cake") na década de quarenta.

Até esta época havia o óxido nitroso desde 1800, e surgiram o éter dietílico em 1847, o clorofórmio em 1847, o tricloroetileno em 1911 e o ciclopropano em 1933.

Depois dos anos quarenta foram estudados algumas dezenas de novos agentes. Destes, alguns foram usados clinicamente: halotano, metoxiflurano,

fluroxene, fluormar, enflurano e isoflurano. Permanecem halotano, enflurano e isoflurano. Estão sendo introduzidos desflurano e sevoflurano.

Quimicamente existe a regra de que a substituição de átomos de hidrogênio de um hidrocarboneto por flúor aumenta o peso molecular, a solubilidade e também o ponto de ebulição¹. Então, houve a época em que se preferia o agente mais solúvel, porque sendo mais solúvel na gordura, seria mais potente², e por isto menos absorvido e pouco metabolizado. Certamente o consumo também seria menor. Esta preferência dos anos 60 acabou quando se descobriu que o metoxiflurano, altamente solúvel nas gorduras e muito potente, era metabolizado em cerca de 50% da quantidade absorvida. Houve o retorno para o meio termo: agentes com solubilidade menor que o halotano seriam melhor tolerados pelo organismo, considerando a baixa metabolização.

Atualmente a tendência é para os menos solúveis; mesmo que sejam pouco potentes. A justificativa maior é a baixa metabolização.

Sendo pouco potentes, com CAM elevada, para que esta venha a ser atingida, a vaporização do agente é muito grande e, obviamente, o gasto significativamente alto. Este consumo excessivo, às vezes torna inviável o uso clínico do anestésico.

Isto está acontecendo com o desflurano e o sevoflurano, cujo uso está sendo restrito aos Estados Unidos e Japão.

MECANISMO DE AÇÃO

A anestesia geral tem como conceito farmacológico a inibição das sensibilidades associada à hipnose.

Para facilitar a compreensão do mecanismo de ação dos anestésicos inalatórios, se descreve três níveis interrelacionados: o macroscópico, o microscópico e o molecular.

O nível macroscópico envolve os órgãos; o microscópico a estrutura dos neurônios (fibras e sinapses) e o molecular o mecanismo químico, que inibe os potenciais de ação.

¹ Coordenador de Anestesiologia da Associação das Pioneiras Sociais SARAHA - 1993

Correspondência para Renato Ângelo Saraiva
SQS 107 - Bloco J - AP 202 - Asa Sul
70346-100 Brasília - DF

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Nível macroscópico - Sistema Nervoso Central (SNC)

Sendo a anestesia geral um fenômeno que impede a percepção e conscientização de estímulos, o estado de consciência e a sensibilidade dolorosa representam o centro da problemática.

Imaginava-se que a córtex cerebral era o centro do estado de consciência. No entanto, hoje sabe-se que o tronco cerebral, e mais especificamente o Sistema Reticular Ativador Ascendente (SRAA), é a estrutura principal do estado de vigília³.

O indivíduo se mantém acordado, esperto e consciente, devido à contínua percepção e conscientização dos estímulos que emanam das vias sensoriais ao Sistema Lemniscal craneano e espinhal, e destes ao Sistema Reticular Ativador Ascendente, que após modular os impulsos, distribui ao hipotálamo, talámo, sistema límbico e córtex cerebral.

A via de percepção da dor chega aos centros superiores através das vias aferentes, tendo o feixe espinho talâmico lateral como principal condutor medular. Em seguida, após atingir o SRAA, é transmitida ao talamo, onde é percebida e depois projetada à córtex para conscientização.

Na córtex a dor é classificada, o tipo, a intensidade, a frequência e também é mapeada.

No estado de anestesia estas vias estão bloqueadas, especialmente as sinapses do lemnisco com o SRAA; e as sinapses deste com o talamo e córtex cerebral.

Nível Microscópico - Base Celular

Há evidências experimentais de redução da atividade elétrica do SNC com redução da transmissão nervosa durante a anestesia geral inalatória⁴. Estes estudos envolvem a pesquisa do potencial evocado com estímulo de nervo periférico e a transmissão do impulso até o SNC.

O BLOQUEIO SINÁPTICO (POLISINAPSE VS MONOSINAPSE).

Se a ação do anestésico varia na razão inversa ao diâmetro da estrutura da fibra nervosa, certamente o ponto principal desta ação será nas sinapses onde as fibras são mais delgadas. Do mesmo modo, a ação do anestésico é mais pronunciada quando há várias sinapses do que em uma só sinapse. Isto foi comprovado experimentalmente^{5,6}.

Há também evidências de que a ação do anestésico pode ser pré-sináptica ou pós-sináptica, isto depende dos agentes e das sinapses⁷. Esta ação

é descrita por Richards³ como “depressão da transmissão excitatória por diminuição dos terminais pré-sinápticos, liberados pelo transmissor ou por diminuição da sensibilidade da membrana pos sináptica, pela liberação do transmissor, ou ainda por ambos os efeitos juntos”.

Nível Molecular

Classicamente há o conceito de que os anestésicos desenvolvem suas ações farmacológicas devido a dissolução na membrana lipídica. Este conceito teve um grande suporte em trabalho de Eger², que relaciona a potência do anestésico à solubilidade na gordura, expressa pelo coeficiente de partição óleo/gás.

Após a ligação do neurotransmissor à proteína receptora há alteração na configuração desta, abertura do canal iônico, com subsequente modificação na condutância da membrana pós sináptica para alguns íons. Estas alterações apresentam variações de acordo com os anestésicos e os íons.

Existem várias teorias que tentam explicar o mecanismo de ação dos anestésicos. Estas teorias têm embasamento nos mecanismos de níveis macroscópico, microscópico (celular) e molecular. Certamente que todas contribuem de alguma forma para a elucidação do fenômeno, no entanto, nenhuma delas isoladamente o explica.

A teoria unitária defende a ação dos anestésicos em vários pontos do SNC, onde contribuem a afinidade molecular e a lipossolubilidade. A teoria da lipossolubilidade relaciona a potência dos anestésicos com a solubilidade nas gorduras. Teoria hidrofóbica e ação nos canais iônicos considera que há bloqueio nos poros de sódio da membrana e conseqüentemente à água. A teoria da ação na liberação dos neurotransmissores, descreve a inibição na liberação destes das vias vesiculares por ação dos anestésicos, com isto reduz a transmissão sináptica. A teoria dos microtubos, sugere que grandes polímeros em forma de filamentos do citoplasma dos axônios, que são importantes no transporte dos neurotransmissores, são despolimerizados, inibindo a neurotransmissão. A teoria dos hidratos ou cristais considera que os anestésicos em contacto com a água podem formar hidratos em forma de cristais que ocluam os poros da membrana, inibindo as trocas iônicas⁸.

METABOLISMO

Sabe-se que os anestésicos inalatórios são metabolizados em maior ou menor quantidade, de

acordo com suas propriedades físico-químicas.

Metabolitos dos anestésicos podem ser tóxicos para o rim, fígado e outros órgãos; e o ritmo do metabolismo pode influenciar a taxa de captação e conseqüentemente a concentração alveolar.

O metabolismo elevado pode ocorrer, dependendo do agente e do paciente. Um agente de solubilidade elevada, ou medianamente elevada, que sofra influência da indução enzimática, sendo administrado em um paciente adulto, obeso, que usa rotineiramente uma droga que induz a atividade enzimática, certamente sofrerá a influência da metabolização do agente do início ao final da anestesia e também no pós-anestésico.

A determinação da magnitude da metabolização dos anestésicos inalatórios pode ser medida: 1) pela dosagem dos metabólicos e 2) pela diferença entre a quantidade total captada e a quantidade total exalada (técnica do balanço da massa)^{9,10}. A desvantagem da determinação pelo método do balanço da massa é a perda de parte do anestésico não medida, através da incisão cirúrgica, pele, urina e fezes. No entanto, estas perdas são consideradas insignificantes, exceto em grandes feridas operatórias, que são altamente perfundidas. A vantagem do balanço da massa é que a dosagem dos metabolitos é sempre incompleta e por isto subestimada.

Comparando-se e somando-se os resultados das duas técnicas é que pode-se fazer uma estimativa próxima da quantidade de anestésico que é eliminada pelo pulmão e também a que é metabolizada, e ainda a via preferencial de eliminação após a metabolização¹⁰.

Os fatores determinantes do metabolismo dos anestésicos inalatórios são: 1) estrutura química; 2) atividade enzimática hepática; 3) concentração sanguínea do anestésico e 4) fatores genéticos.

- Estrutura química: Oxidação na ligação éter e carbono halogeno é muito freqüente no metabolismo oxidativo.
- Um carbono terminal (terciário) é mais resistente à oxidação quando tem três átomos de flúor do que quando tem dois. Da mesma forma a ligação do carbono com o flúor é mais forte, desprende mais energia do que o carbono com bromo ou cloro.

A ausência de ligação éster descarta a possibilidade de metabolização por hidrólise.

- Atividade enzimática hepática: O citocromo P450, enzima responsável pela metabolização dos anestésicos inalatórios, pode ter sua atividade aumentada por várias drogas, inclusive os próprios agentes inalatórios. É conhecido que pentobarbital, fenilhidantoína, e isoniazida aumentam a defluorinação dos anestésicos inalatórios, especialmente o enflurano. Exposições

curtas (menos de 1 hora) com estimulação cirúrgica, aumentam a atividade enzimática hepática qualquer que seja o agente. De outra forma anestésias prolongadas (acima de 4 horas) podem levar a uma diminuição da atividade enzimática hepática no microsoma¹¹.

- Concentração Sanguínea: considerável porção de anestésico passa pelo fígado. Quanto mais concentrado no sangue, maior é esta porção.

Concentrações equivalentes a 1 CAM, ou seja, quando no alvéolo há 1 CAM, no sangue há quantidade considerável para saturar as enzimas hepáticas e reduzir a fração do anestésico que é metabolizado na passagem pelo fígado. Ao contrário, concentrações baixas, 0,1 CAM, aumentam a atividade enzimática hepática. Sendo o anestésico mais solúvel e conseqüentemente mais lentamente eliminado, certamente que será mais metabolizado^{10,12}.

Fatores genéticos parecem ser muito importantes, começando a analisar que os humanos metabolizam muito mais os anestésicos inalatórios do que os outros animais. Certamente, algumas raças que degradam substâncias semelhantes a estes agentes têm muito mais facilidade em realizar esta metabolização⁹.

METABOLIZAÇÃO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Halotano - é submetido à oxidação em meio rico em oxigênio, podendo ter metabolismo por redução quando há redução na PO₂ do hepatocito.

- Metabolismo oxidativo: ácido trifluoracético, cloretos e brometos são os principais metabolitos do halotano do metabolismo oxidativo.

A ligação carbono-flúor é energeticamente forte, por isso os fluoretos não são encontrados no metabolismo oxidativo do halotano. No entanto, os brometos aparecem em níveis plasmáticos mensuráveis (0,5 mEq.L⁻¹)¹³.

- Metabolismo por redução: Apenas documentado com o halotano quando há hipóxia hepática e indução enzimática.

Há o aparecimento de fluoretos no plasma, no entanto, não existe comprovação que estes ou outros metabolitos, nas concentrações encontradas, produzam por si lesão hepática ou renal⁹.

Enflurano - Através do metabolismo oxidativo, o enflurano libera fluoretos inorgânicos e orgânicos. Estes fluoretos resultam de desalogenização do carbono terminal. Não ocorre oxidação da ligação éter e liberação adicional de fluoretos, mostrando ser esta ligação estável. Da mesma forma, não há desmetilação da molécula, indicando não haver metabolismo por redução.

Indução enzimática aumenta a liberação de fluoretos¹⁴.

Isoflurano - Dos halogenados em uso no país, o isoflurano é o que menos sofre metabolização. A oxidação do carbono-halogeno, ligado ao átomo de carbono alfa, forma um composto instável, que em seguida se decompõe em difluoro metanol e ácido trifluoracético. Estes depois formam fluoretos¹⁴.

O isoflurano não sofre metabolização por redução, a exemplo do enflurano.

O isoflurano é metabolizado em cerca de 0,2% da quantidade captada. O enflurano em 2,4% e o halotano de 11 a 25%¹⁰. Estes dados são descritos para a técnica da medida dos metabolitos recuperados. Usando-se a técnica do balanço de massa, o isoflurano não é metabolizado (0%), o enflurano 8,5% e o halotano 46,1%¹⁰.

Oxido Nitroso - É metabolizado em pequena quantidade. A pseudomona denitrificans, bactéria intestinal, libera o nitrogênio deixando átomo de oxigênio livres que promovem oxidação de algumas substâncias importantes como a vitamina B12, interferindo na formação da enzima metionina sintetase que prejudica a síntese da metionina e conseqüentemente do DNA que é indispensável na reprodução celular, especialmente das hemátias e leucócitos^{26,27}.

FARMACODINÂMICA

Os anestésicos inalatórios desenvolvem suas principais ações farmacológicas no SNC, onde inibem a percepção da sensibilidade. No entanto, exercem também ações secundárias, colaterais, sobre os outros sistemas do organismo.

De um modo geral os anestésicos inalatórios são bem tolerados até a administração da dose anestésica, expressa pela CAM (DA₅₀) ou da CAM - Expandida (DA₉₀). Esta última é a CAM acrescida de um terço (33%)³⁵.

Pode-se dizer que a anestesia é estável e bem mantida quando existe uma boa estabilidade cardiovascular e respiratória. Nestas condições a concentração alveolar é geralmente muito próxima da CAM. Concentração acima da CAM - Expandida (DA₉₀) é sobredose que só é tolerada por alguns pacientes em situações especiais.

Executando-se os casos de hipersensibilidade e tolerância individual que são muito raros, as ações colaterais dos anestésicos inalatórios são dose dependente.

Sistema Respiratório

A ação dos anestésicos inalatórios sobre o

sistema respiratório pode ser avaliada sobre a musculatura brônquica (repercutindo sobre a resistência da via aérea), depressão dos centros nervosos superiores, com conseqüência sobre ventilação alveolar, e vasos pulmonares, influenciando na circulação pulmonar.

Musculatura Brônquica - Via Aérea

No início da administração há uma ação irritante que produz constrição da musculatura brônquica com broncoconstrição e aumento da resistência da via aérea. Esta ação é bem menos pronunciada com o halotano do que os demais agentes anestésicos inalatórios. Além de ser menos pronunciada e de menor duração é seguida de bronco-dilatação. Razão pela qual o halotano é o agente melhor tolerado para indução inalatória¹⁵. Este efeito foi considerado por Fletcher¹⁵ como $\beta 2$ estimulante.

Há evidências de que no início da anestesia, devido a redução na capacidade funcional residual, é encontrada uma hipoxia alveolar de menor ou maior intensidade e repercussão. A vasoconstrição pulmonar é um dos mecanismos de compensação deste fenômeno hipóxico. O halotano, o enflurano e o isoflurano podem interferir nesta vasoconstrição pulmonar quando administrados em altas doses, acima de 2 CAM.

A depressão dos centros respiratórios superiores é sempre dose dependente. Até 1 CAM esta depressão não é significativa. Com 1,5 CAM já estão elevados significativamente os valores da PaCO₂ para qualquer dos agentes inalatórios atualmente em uso, indicando hipoventilação por depressão respiratória¹⁶.

Sistema Cardiovascular

As principais ações dos anestésicos inalatórios sobre o sistema cardiovascular são depressão do miocárdio (redução da força contrátil e do sistema de condução, vasodilatação com redução da resistência vascular periférica e inibição do barorreflexo com repercussão sobre a manutenção da pressão arterial. Todas estas ações são dose dependentes.

Há boa tolerância à administração dos anestésicos que em concentrações alveolares equivalentes a 1 CAM, pouco efeito indesejável produz. No entanto, complicações graves podem ocorrer com a sobredose, principalmente quando a FA > 1,5 CAM.

Os anestésicos inalatórios são potentes depressores do miocárdio por ação direta. Esta ação se relaciona com diminuição da concentração do cálcio em volta do sarcolema (membrana que envolve as fibras cardíacas) em conseqüência da redução na

liberação do retículo sarcoplasmático¹⁷.

Enflurano é o maior depressor miocárdico entre os agentes em uso atualmente no país, seguido do halotano e por último o isoflurano. Em FA $\geq 1,5$ CAM há considerável redução do débito cardíaco com os três agentes.

O halotano tem o maior efeito depressor sobre o cronotropismo miocárdico. O enflurano e isoflurano não têm efeitos pronunciados, menos ainda o óxido nitroso.

Os três agentes têm ação vasodilatadora arterial com queda da resistência vascular periférica. Esta ação também está ligada à liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático¹⁷. Em doses equipotentes o isoflurano tem a maior ação vasodilatadora arterial seguido do enflurano, depois do halotano. O óxido nitroso não produz vasodilatação arterial em concentrações usuais.

Quando ocorre hipotensão arterial durante à anestesia, devido a vasodilatação arterial, o organismo, através de estímulo dos barorreceptores, compensa a vasodilatação com taquicardia e vasoconstrição. Este reflexo pode ser abolido pelos anestésicos inalatórios, principalmente o halotano e o enflurano. O isoflurano e o óxido nitroso têm pouca ação depressora sobre o barorreflexo¹⁷.

Ação sobre o Útero

Todos os agentes halogenados têm ação relaxante sobre o útero, não sendo bem indicados em procedimentos obstétricos que necessitam ao final, a contração uterina, como partos, cesáreas e curetagem.

Ação sobre o Rim

Redução do fluxo plasmático renal com diminuição do ritmo de filtração glomerular e conseqüente débito urinário é ação colateral comum a todos os agentes anestésicos. Esta ação não é devida a liberação de hormônio antidiurético, mas muito mais por alterações hemodinâmicas destes agentes¹⁸. Eventuais modificações da função renal conseqüentes a uma moderada hipotensão arterial durante a anestesia são reversíveis.

Problema maior sobre o rim e a função renal acontece quando há grande liberação de íon flúor e formação de fluoretos, que produzem lesão tubular grave, deixando o rim impossibilitado de concentrar urina¹⁸.

O enflurano é o anestésico halogenado atualmente em uso que mais libera flúor e forma fluoretos.

Ação sobre o Fígado

Há evidências de toxicidade hepática pelos anestésicos inalatórios. A ligação carbono-halogeno por biotransformação produz radicais livres, cujas reações e novas ligações podem formar substâncias hepatotóxicas.

O mecanismo da hepatotoxicidade é diverso. Há os casos de ação direta da droga ou de metabolitos como o clorofórmio¹⁹, e também os casos de ação indireta via hipersensibilidade, como o halotano, cujos metabolitos ligam-se a proteínas (haptenos) e formam antígenos que produzem reação antígeno-anticorpo e na readministração a curto prazo (menos de 3 semanas) levam a lesão hepática com sintomatologia semelhante a da hepatite^{20,21}.

Os metabolitos mais tóxicos dos halogenados são os derivados do metabolismo por redução, ao qual só o halotano é submetido em situações especiais, tais como hipóxia, infecção, longo período de metabolização e indução enzimática.

FARMACOCINÉTICA

Para administrar um agente farmacológico é importante conhecer sua ação principal e suas ações secundárias (colaterais) que constituem a farmacodinâmica.

Certamente o conhecimento do percurso, as vias e o fluxo de um fármaco que chega ao local principal e aos outros locais também é necessário; isto é explicado pela farmacocinética.

Concentração Alveolar

Sendo os anestésicos inalatórios administrados por via pulmonar, chegam à corrente circulatória através da captação nos alvéolos pulmonares pelo sangue.

A medida da concentração (fração ou fracional) alveolar é feita por processo relativamente simples, mediante análise do gás expirado final. Por esta razão é usada como parâmetro fundamental na farmacocinética dos anestésicos inalatórios.

Além disto deve ser considerado que devido a grande perfusão visceral, notadamente o cérebro e demais órgãos do Sistema Nervoso Central (SNC), há um equilíbrio muito rápido entre a concentração (pressão parcial) no alvéolo e nas vísceras (cérebro-SNC). É comum se dizer com ênfase pedagógica de que a "concentração alveolar espelha a concentração cerebral".

O anestésico inalatório é administrado por um sistema de inalação de um aparelho de anestesia. Neste sistema é formada a concentração inspirada,

que é a concentração administrada pelo vaporizador (voláteis) ou fluxômetro (gases) após percorrer o sistema de inalação, sofrer a diluição e entrar nas vias aéreas superiores (boca) em direção ao alvéolo pulmonar.

A concentração inspirada ou fracional inspirada (FI) é o resultado da fracional administrada após a diluição pelo sistema de anestesia. Deste modo o equilíbrio entre a fracional inspirada e a fracional administrada ($FI/FA_d = 1$) depende da relação entre o volume do sistema de inalação e o fluxo de gás fresco que está sendo administrado.

Como exemplos pode-se citar que em um Sistema Circular com capacidade de 6 litros, recebendo um fluxo de 3 litros por minuto, usando-se a aplicação de cálculo exponencial simples, o equilíbrio FI/FA_d será atingido em 8 minutos²³. No entanto se for usado um sistema como o de Magill ou semelhante, com capacidade pouco maior de 3 litros, sendo utilizado um fluxo de gás fresco de 6 litros por minuto, o equilíbrio FI/FA_d ocorrerá em 2 minutos.

Paralelamente através da respiração e mais especificamente da ventilação alveolar o anestésico inalatório é levado das vias aéreas superiores ao alvéolo onde é captado pelo sangue.

Ao chegar ao alvéolo, o anestésico sofre a diluição pelo volume aéreo do pulmão, expresso pela capacidade residual funcional. Assim o equilíbrio entre a fracional alveolar e a fracional inspirada ($FA/FI = 1$) depende da relação entre a capacidade residual funcional e da ventilação alveolar CRF/VA.

Admitindo-se um indivíduo adulto normal com 70 kg de massa corporal e 1,70 m de altura, com CRF = 4 litros e VA = 4 litros por minuto, o equilíbrio FA/FI, com um agente anestésico pouco solúvel, poderia ser atingido em 5 minutos²³.

Certamente que outros fatores interferem neste processo de equilíbrio. Entre eles, o mais importante é a captação do anestésico, que por sua vez depende do débito cardíaco e da solubilidade do anestésico no sangue²³.

Concentração Alveolar Mínima - CAM

No alvéolo o anestésico atinge uma concentração capaz de produzir o efeito anestésico, a CAM. Ao atingir a CAM significa que no sangue e nos tecidos do SNC há uma concentração semelhante, ou uma quantidade de anestésico praticamente igual a do alvéolo em volumes percentuais e pressão parcial suficiente para inibir a sensibilidade dolorosa em 50% dos pacientes²⁴.

A CAM, por definição, pode ser expressa como dose anestésica DA₅₀.

A CAM na qual 95% dos pacientes não reagem a dor é expressa como a DA₉₅.

Alguns fatores podem alterar a CAM, entre eles idade, estado metabólico, drogas estimulantes do SNC, drogas depressoras do SNC, hipotensores, medicação pré-anestésica e drogas coadjuvantes em anestesia²⁵.

Medicação pré-anestésica usual pode reduzir a CAM de 7 a 30%. Uso de agente venoso como tiopental na indução da anestesia pode diminuir a CAM do anestésico inalatório em 15 a 20% nos 15 primeiros minutos.

O óxido nitroso, teoricamente, reduz a CAM na proporção da concentração em que é administrado. Na prática tem sido descrito uma redução da CAM entre 50 a 60% para concentrações de óxido nitroso de 50 a 70%. Os valores são próximos.

Relação FA/CAM

Imaginando-se que na maioria das anestésias inalatórias bem conduzidas a concentração alveolar estaria próxima a CAM (DA₅₀) ou entre esta e a CAM-Expandida (DA₉₅), pode-se dizer que a relação FA/CAM seria de 1,0 a 1,3, considerando-se que a DA₉₅ é cerca de 30% maior do que a DA₅₀.

Deste modo, durante a indução da anestesia, para que venha a ter a inibição da sensibilidade é necessário se obter uma concentração alveolar suficiente, que represente a dose anestésica.

No início da administração o anestésico inalatório sofre duas grandes diluições, a primeira no volume do sistema de inalação e a segunda no volume aéreo do pulmão. Por isto existe uma grande diferença entre a concentração administrada e a concentração alveolar. A medida que o tempo passa esta diferença diminui e vai se processando o equilíbrio cinético. A relação FA/FI vai se aproximando de 1. Embora se saiba que durante uma anestesia clínica clássica, este equilíbrio cinético não se processa, no entanto a relação FA/FI pode ser suficientemente elevada de forma que a relação FA/CAM esteja próximo (pouco abaixo) de 1,3 (CAM-Expandida, DA₉₅).

Efeito do Segundo Gás

Quando administrado em altas concentrações (70%), um agente anestésico como o óxido nitroso promove uma grande transferência de volume do gás alveolar para o sangue, devido ao elevado gradiente de pressão parcial. Em virtude deste rápido deslocamento de volume, a capacidade residual funcional diminui e os gases alveolares remanescentes

aumentam suas concentrações porque perderam uma parte considerável do maior diluente que é o óxido nitroso. Por esta razão, um “segundo gás” administrado com óxido nitroso e oxigênio, nos primeiros minutos se concentram mais no alvéolo do que quando administrados somente com oxigênio. Este fenômeno é conhecido como efeito do segundo gás, e foi observado e descrito por Epstein²⁸ em anestésias com halotano e óxido nitroso.

Efeito da Concentração

Stoelting e Eger explicam o efeito do segundo gás pela elevada concentração do primeiro gás.

A exemplo do óxido nitroso como primeiro gás e halotano como segundo gás, sendo o primeiro gás administrado em baixas concentrações (10 a 20%), o fenômeno não se verifica.

Certamente que a concentração do segundo gás só acontece se o primeiro for transferido em grandes volumes. Então pela diferença de pressão parcial alvéolo-sangue o segundo gás também é captado mais rapidamente pelo sangue²⁹.

CAPTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

Para exercer sua atuação farmacológica o anestésico inalatório captado no alvéolo pelo sangue e distribuído até o SNC.

Além de ser levado para o SNC, o anestésico é também distribuído para todo o organismo.

A captação do anestésico inalatório do alvéolo pelo sangue depende da perfusão sangüínea do alvéolo e da solubilidade do agente no sangue, expressa pelo coeficiente de partição sangue/gás.

A distribuição do anestésico pelo organismo depende da perfusão sangüínea dos vários órgãos, e da solubilidade do agente no sangue. A captação do anestésico pelos tecidos depende da solubilidade do agente nos tecidos, expressa pelo coeficiente de partição tecido/sangue e da massa destes tecidos.

A captação e a distribuição dos anestésicos inalatórios sofrem influência de vários outros fatores. Além da perfusão sangüínea tecidual e da solubilidade do agente deve ser considerado a duração da anestesia, a massa corporal magra e a massa corporal gorda. Estas variáveis influenciam na captação sob diferentes aspectos. A duração da administração de anestésico interfere na captação de um modo geral, ou seja, na quantidade captada total. A massa corporal magra, a somatória da massa das vísceras e da massa muscular, influencia na captação inicial. Sendo estes conjuntos de órgãos bem perfundidos (vísceras) e medianamente perfundidos (músculo), e

ainda, sabendo-se que os anestésicos não são muito solúveis nestes tecidos, a saturação ocorre rapidamente, ou seja, o processo rapidamente fica muito próximo do equilíbrio.

Para facilitar a compreensão da farmacocinética, o organismo é dividido em compartimentos de acordo com a perfusão sangüínea, que é o veículo condutor do anestésico.

Em um indivíduo normal (padrão) com 1,70 altura e 70 kg de massa corporal, as vísceras têm 10% da massa corporal, são altamente perfundidas, recebem cerca de 75% do débito cardíaco. Os músculos têm 50% da massa corporal, são medianamente perfundidos, recebem 10% do débito cardíaco. As gorduras têm 20% da massa corporal são pouco perfundidas e recebem 2,5% do débito cardíaco.

Em um período correspondente à indução da anestesia, cerca de 10 a 15 minutos, é possível se realizar a saturação das vísceras, ou seja, estas entram em equilíbrio com o sangue. Assim, durante o período que corresponde a manutenção da anestesia pode se estabelecer o equilíbrio dos músculos com o sangue logo no início deste período, mais 10 minutos; aos 20 a 25 minutos de administração do anestésico inalatório. A partir deste ponto, a captação é feita essencialmente pelo compartimento gorduroso, no qual os agentes são geralmente muito solúveis e o tecido gorduroso pouco perfundido. Então este compartimento tem a característica de grande capacidade e longa saturação. Por esta razão, quanto mais gordo o indivíduo, maior será seu compartimento gorduroso e conseqüentemente mais longo seu período de saturação.

Tendo maior massa corporal, o indivíduo capta mais anestésico porque tem maior perfusão tecidual. Então a concentração alveolar é sempre mais baixa, comparando com o indivíduo normal ou magro. Isto repercute na relação FA/FI que é mais baixa e conseqüentemente na relação FA/CAM que passa a ter um maior tempo para atingir 1, significando uma indução anestésica inalatória mais longa^{30,35} (Fig 1).

Os volumes dos depósitos dos anestésicos inalatórios no organismo são dependentes da solubilidade dos agentes, da massa corporal (especialmente a gordurosa) e da duração da administração. Deste modo, o obeso submetido a uma longa anestesia com halotano faz um grande depósito deste agente, cuja eliminação será bem longa. Também a metabolização será realizada em uma porção bastante elevada da quantidade absorvida.

A Figura 2 mostra o analógico hidráulico, onde o fluxo de água do cilindro da boca para o

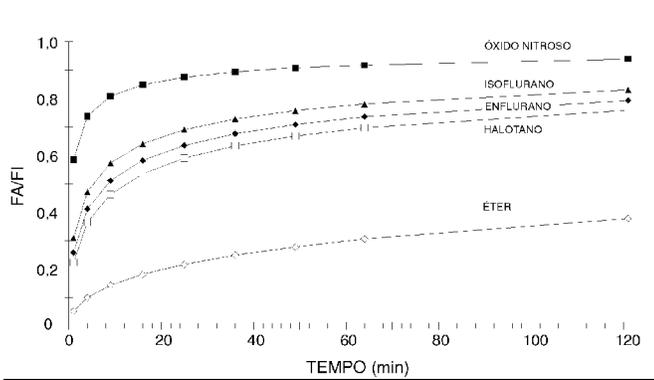


Fig 1 - Modelo exponencial com base na captação em relação ao tempo³⁵

cilindro do pulmão e cilindros dos demais compartimentos representa a captação e distribuição dos anestésicos. O volume do cilindro representa a massa do compartimento e a solubilidade do anestésico. Os diâmetros dos tubos de conexão representam a perfusão sanguínea dos compartimentos e a solubilidade do agente no sangue³⁴.

Solubilidade - Coeficiente de Partição

A solubilidade de um agente é expressa pelos coeficientes de partição.

Por definição, o coeficiente de partição é a relação entre a quantidade (massa) de um agente em dois meios quando se processa o equilíbrio, ou seja, nenhuma molécula passa mais de um para outro meio. Deste modo há o coeficiente de partição sangue/gás e o coeficiente tecido/gás. Sendo o coeficiente de partição tecido/sangue o cálculo da relação entre os dois coeficientes.

Os gases são geralmente pouco solúveis nos meios biológicos. Os líquidos voláteis originados de hidrocarbonetos que são halogenados, são mais solúveis, podendo ser altamente solúveis, como o metoxifluorano e o tricloroetileno, ou medianamente solúveis como o halotano, o enflurano e o isoflurano, e os pouco solúveis como o desflurano e o sevoflurano.

Tabela I -

	Sangue/Gás	Gordura/Gás	CAM
Metoxiflurano	13,00	990,0	0,16
Halotano	2,30	224,0	0,76
Enflurano	1,80	98,0	1,68
Isoflurano	1,40	98,0	1,15
Desflurano	0,42	-	7,00
Sevoflurano	0,60	-	1,76
Óxido nitroso	0,47	1,4	106,00

Dados de coeficiente de partição e concentração alveolar mínima dos agentes anestésicos inalatórios³⁶.

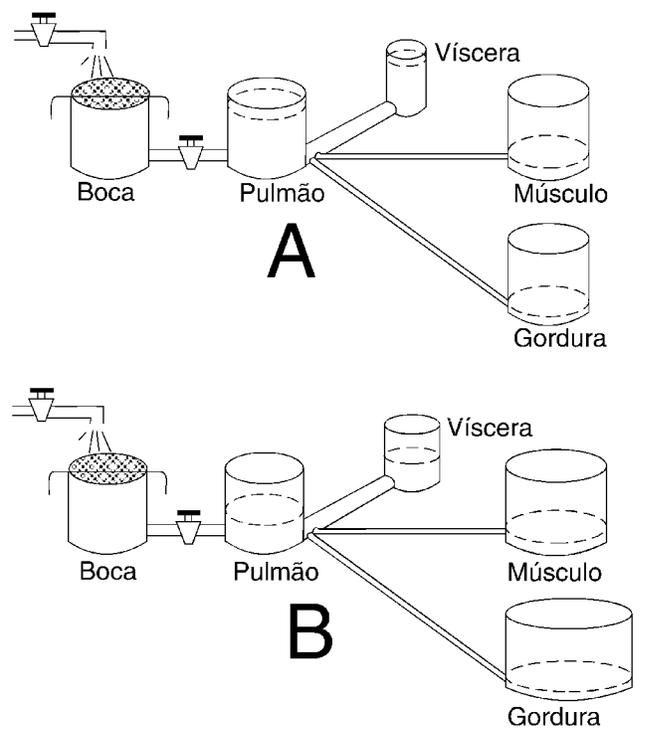


Fig 2 - A- Analógico hidráulico representando o indivíduo normal. B- Analógico hidráulico representando o indivíduo obeso.

ELIMINAÇÃO

Enquanto o anestésico vai sendo eliminado processa-se a regressão da anestesia.

Sendo a anestesia um fenômeno reversível, possui três fases: progressão (indução), manutenção e regressão.

O termo regressão se refere mais especificamente a farmacocinética e está relacionado com os níveis de consciência pós anestésica. O termo recuperação é mais genérico, mais abrangente e envolve todos os aspectos da reversibilidade anestésica, incluindo o estágio de regressão e a estabilidade cardiorrespiratória.

Na anestesia inalatória, sempre que a concentração inspirada é menor do que a concentração alveolar, o anestésico retorna a boca e Sistema de anestesia. Conseqüentemente, passa do sangue para o alvéolo e das células para o sangue por diferença de pressão parcial que é dependente da diferença de concentração.

Ao término da anestesia, quando se interrompe a administração do agente inalatório, a concentração administrada é zero ($F_{Ad} = 0$), a concentração inspirada (FI) começa a diminuir progressivamente, porque o fluxo de gás fresco que chega ao sistema de anestesia não contém mais anestésico. A FI é composta pelo anestésico rema-

nescente no sistema. Quando está sendo usado um sistema circular, parte do anestésico do gás expirado misto (F_E), também compõe a FI. A medida que o anestésico do sistema de anestesia vai sendo eliminado, a FI se aproxima de zero e a FA também vai se aproximando da FI. É o processo de equilíbrio se realizando no sentido inverso para propiciar a reversibilidade rápida do fenômeno da anestesia.

Admitindo-se que em uma anestesia inalatória bem conduzida a FA ao final da administração de anestésico era igual a 1 CAM (relação FA/CAM = 1).

Passado algum tempo de eliminação do anestésico, cerca de 10 minutos, o paciente está quase acordado, capaz de obedecer a comando, abrir os olhos ou a boca quando solicitado. Então ele tem no alvéolo uma concentração anestésica equivalente a meia CAM, que por definição é a CAM-Acordado, ou seja a CAM em que o paciente obedece a comando³¹.

Neste momento, parte considerável do anestésico absorvido foi eliminado. Para que isto acontecesse foi necessário um débito cardíaco capaz de perfundir bem todo o organismo e trazer para o alvéolo pulmonar uma boa porção do anestésico retido no SNC. Completando o processo de eliminação, a ventilação alveolar traz o anestésico do alvéolo para o meio ambiente.

Quando a CAM-Acordado, que corresponde ao 2º Estágio Clínico de Regressão da Anestesia da escala de Saraiva³², é atingido em um período curto, pode-se dizer que estes pacientes estão bem e com estabilidade cárdiorrespiratória. Isto porque nenhum paciente elimina rapidamente um anestésico inalatório medianamente solúvel se não tiver o débito cardíaco e a ventilação alveolar dentro dos parâmetros de normalidade.

Usando-se os dados encontrados por Stoelting³¹ é possível admitir que, na curva de eliminação dos anestésicos inalatórios o ponto que indica o FA no momento em que a CAM-Acordado é atingida corresponde a $T_{1/2\beta}$ da curva de depuração do agente venoso (meia vida)³⁵. A Figura 3 mostra este ponto para os vários agentes inalatórios.

A partir deste ponto, a regressão (recuperação) continua de forma rápida e irreversível.

Clinicamente é importante ter-se certos parâmetros que comprovadamente correspondem a farmacocinética.

Usando-se a escala Saraiva³² é possível concluir que no 1º estágio a concentração alveolar está pouco abaixo da CAM, no 2º estágio é metade da CAM correspondendo a CAM-Acordado, no 3º estágio já bem abaixo da CAM-Acordado, e no 4º

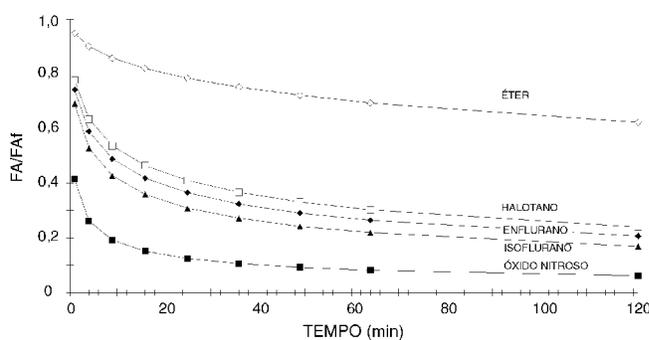


Fig 3 - Modelo exponencial na Regressão da anestesia³⁵.

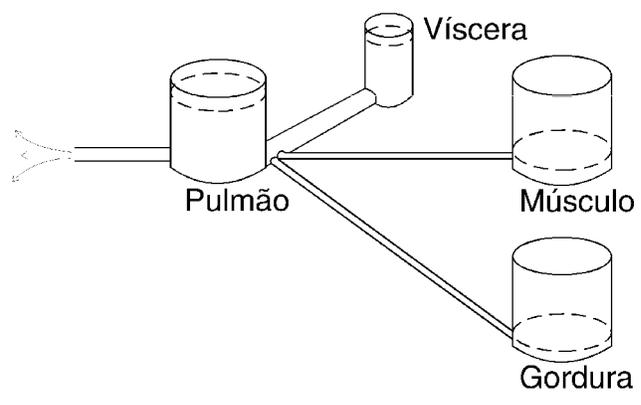


Fig 4 - Analógico hidráulico representando a fase de regressão da anestesia.

estágio a concentração alveolar produz simplesmente sonolência, mas é subanestésica.

Alguns fatores além da perfusão sanguínea e ventilação alveolar, podem interferir na regressão da anestesia. A duração da administração de anestésicos, a massa corporal (especialmente a gordurosa) e a solubilidade do agente são fatores determinantes importantes³³. Quanto maior for o tempo de administração de um agente altamente solúvel nas gorduras maior será a quantidade armazenada no organismo e conseqüentemente mais longa a regressão da anestesia.

Deve ser considerado que a massa corporal magra, as vísceras e os músculos, influenciam mais nos primeiros estágios de regressão da anestesia, devido a grande perfusão sanguínea e baixa solubilidade dos agentes nos tecidos destes compartimentos. O compartimento gorduroso, sendo pouco perfundido e tendo grande capacidade em estocar anestésico pela alta solubilidade dos agentes nas gorduras, influenciam mais nos estágios finais de regressão da anestesia, porque eliminam os anestésicos lentamente e por isto mantém a concentração alveolar apenas subanestésica.

O analógico hidráulico, figura 4, representa todo o processo de eliminação³⁴.

Saraiva RA - Anestésicos Inalatórios

Unitermos: FARMACOLOGIA: anes--tési-
cos inalatórios

REFERÊNCIAS

01. Burns THS, Bracken A - Exploratory and newer compounds, em: Chenoweth MB, Modern Inhalation anesthetics. Spring - Velarg, Berlin, 1972; 409-439.
02. Eger EI, Lund Green C, Miller SL, Stevens WC - Anesthetic potencies of Sulfur hexafluoride, carbon tetrafluoride, Chloroform and ether in dogs -Correlations with hydrate and lipids theories of anesthetic action. Anesthesiology, 1969; 30: 129-135.
03. Richards CD - In search of the mechanisms of anaesthesia. Trends in Neuro Sciences, 1980; (January): 9-13.
04. Darbinjan TM, Golovchinsky VB, Plehotkina SI - Effects of anesthetics on reticular and cortical activity. Anesthesiology, 1971; 34: 219-229.
05. De Jong RM, Robles R, Corbin RW - Effect of inhalational anesthetics on monosynaptic and polysynaptic ganglia. J Neurophysiol, 1952; 15: 91-114.
06. De Jong RH, Nace RA - Nerve impulse conduction and cutaneous receptor responses during general anesthesia. Anesthesiology, 1967; 28: 851-855.
07. Nunn JF - Recent advances in theories of Anesthesia. em: E Hulsz, JA Sanches-Hernandez, G Vasconcelos, Lunn JN - Anaesthesiology,. Exerpta Médica, Amsterdam, 1976; 57-59.
08. Halsey MJ - Mechanism of General Anesthesia, em: EI Eger, The Williams & Wilkins Company, Anesthetic Uptake and Action, Baltimore, 1974; 45-76.
09. Stoelting RK - Inhaled Anesthetics In Pharmacology and Physiology, em: Anesthetic practice. JB Lippincott. Philadelphia, 1991; 33-69.
10. Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, Lunadkat JD, Sheiner LB - The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. Anesthesiology, 1986; 65: 201-5.
11. Loft S, Boel J, Kyst A, Rasmussen B, Hansen SH, Dossing M - Increased hepatic microsomal enzyme activity after surgery under halothane or spinal anesthesia. Anesthesiology, 1985; 62: 11-6.
12. Sawyer DC, Eger EI, Bchlman SH, Cullen BF, Impelman D - Concentration dependence of hepatic halothane metabolism. Anesthesiology, 1971; 34: 230-5.
13. Johnstone RE, Kennell EM, Behar MG, Brummund W, Ebersole RC, Shaw LM - Increased serum bromide concentration after halothane anesthesia in man. Anesthesiology, 1975; 42: 598-601.
14. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt MD - Isodiazid induced enflurane defluorination in humans. Anesthesiology, 1982; 57: 5-8.
15. Fletcher SW, Flacke W, Alper MH - The actions of general anesthetics agents on tracheal smooth muscle. Anesthesiology, 1969; 29: 517.
16. Hicken RF, Severinghaus JW - Regulation of Breathing em: Hornbeing TF, Lung Biology in Health and Disease. Vol 17, Part II, Chap 21. Marcel Dekker, New York, 1981; 25.
17. Pavlin EG, Sn JY - Cardiopulmonary Pharmacology of Inhaled Anesthetics, em: Miller RD, Anesthesia. Vol I, Capítulo 5, 3rd Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990.
18. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT -Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. Anesthesiology, 1977; 46: 265-71.
19. Recknagle RO - Carbon tetrachloride toxicity. Pharmacology Rev, 1967; 19: 145.
20. Van Dyke RA, Chenoweth MP, Van Poznak A - Metabolism of volatile anesthetics. Conversion in vivo of several anesthetics to CO₂. Biochem. Pharmacology, 1968; 13: 1239-48.
21. Walton B, Simpson BR, Strumin L - Unexplained hepatitis following halothane. Br Med J, 1976; 1: 1171-79.
22. Brown RB - Anesthesia in hepatic and biliary tract disease. FA Davis. Philadelphia, 1988; Chapter 8: 93-111.
23. Saraiva RA - Modelo Exponencial na farmacocinética dos anestésicos. Rev Bras Anesthesiol, 1978; 28: 3-18.
24. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B - Minimum alveolar concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology, 1965; 26: 756-63.
25. Eger EI - MAC, em: Anesthetic Uptake and Action. The Williams Wilkins, Baltimore, 1974; 1-22.
26. Hong K, Trudel UR, O'Neil JR, Cohen EN - Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal content. Anesthesiology, 1980; 52: 16-19.
27. Nunn JF, Chanarin I - Nitrous Oxide inactivates methionine Synthetase, em: Eger II EI - Nitrous oxide. Chapter 13. Elsevier, New York, 1985; 210-227.
28. Epstein RM, Rackow H, Salanitro E, Wolf GL - Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: The second gaseffect. Anesthesiology, 1964; 25: 364-371.
29. Stoelting RK, Eger EI - An additional explanation for second gas effect: A concentrating effect. Anesthesiology, 1969; 30: 273-277.
30. Saraiva RA - Influência das condições de nutrição na farmacocinética dos anestésicos. Rev Bras Anesthesiol, 1975; 25: 18-26.
31. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI - Minimum alveolar concentration in man on awakening from metoxiflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia; "MAC-Awake". Anesthesiology, 1970; 33: 5-14.
32. Saraiva RA - Estágios Clínicos de Regressão da Anestesia. Rev Bras Anesthesiol, 1976; 26: 37-46.
33. Saraiva RA - Influência da massa corporal na redistribuição dos anestésicos. Rev Bras Anesthesiol, 1976; 26: 302-310.
34. Saraiva RA - Farmacologia dos Agentes Anestésicos Inalatórios. Rev Bras Anesthesiol, 1980; 30: 113-126.
35. Saraiva RA, Katayama M - Concentração Alveolar dos Anestésicos Inalatórios. Cálculo Exponencial com base na captação. Rev Bras Anesthesiol, 1983; 33: 33-37.
36. Eger EI - New Inhalational Agents. Lecture 126 Annual Refresher Course, ASA 1991.