

Lit. Educ.

Renato Angelo Saraiva,
E.A *

FARMACOLOGIA DOS AGENTES ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

1204

É mostrada a importância da anestesia inalatória como método clássico. São discutidas as relações entre as propriedades farmacológicas e as propriedades físicas, e destas com as características químicas dos anestésicos inalatórios. Os métodos mais usuais de administração são relatados. São descritas as ações destes agentes, sobre os vários aparelhos e sistemas orgânicos.

A farmacocinética dos anestésicos inalatórios é descrita com base no analógico hidráulico e no modelo exponencial que representam qualitativa e quantitativamente as fases da anestesia compreendendo indução, manutenção, e regressão.

Agentes anestésicos inalatórios

A anestesia inalatória foi a pioneira. Atualmente ainda é a mais usada na prática, e reconhecidamente o método clássico. Os agentes são administrados gradativamente na medida em que são tolerados e da mesma forma podem ser eliminados quando deixam de ser necessários.

A ação farmacológica dos anestésicos inalatórios depende muito das suas propriedades físicas, e estas por sua vez estão intimamente relacionadas com as características químicas destes compostos.

A potência de um agente anestésico depende da sua lipossolubilidade ⁶ que por sua vez está relacionada ao seu grau de halogenização ².

Eger II ⁶ demonstrou que a potência de um agente anestésico, expressa pela sua «CAM», definida como a concentração alveolar mínima em que 50% dos pacientes não reagem ao estímulo doloroso, está em função da sua lipossolubilidade, expressa pelo coeficiente de partição óleo/gás. Quanto mais solúvel na gordura mais potente é o agente. Então, quanto menor for a «CAM» maior será o coeficiente de solubilidade. Isto corrobora com a teoria lipóidica da narcose defendida por Overton-Mayer, onde o anestésico sendo dissolvido pelos lipídios dos neurônios e fibras do Sistema Nervoso Central, reduziria suas atividades metabólicas promovendo abolição da dor e inconsciência.

Burns e Bracken ² descreveram que a halogenização de hidrocarbonetos pelo flúor aumenta o peso molecular, o ponto de ebulição e a solubilidade. Naturalmente esta regra depende de outros fatores como o tamanho e a polarização das moléculas.

FARMACOLOGIA DOS AGENTES ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Recebido em 7.12.79

Aceito para publicação em 10.01.80

* Professor Adjunto (Anestesiologia) da Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade de Brasília.

Os agentes mais solúveis nos compostos orgânicos têm ponto de ebulição mais elevado, o que indica terem em sua estrutura molecular uma predominância das forças de atração (coesão) sobre as forças de repulsão (expansão) ^{2,14}.

A tabela I mostra os dados que permitem estabelecer relação entre as ações farmacológicas dos vários agentes anestésicos inalatórios e suas propriedades físicas e químicas.

Um composto com peso molecular menor do que 45g tem ponto de ebulição geralmente abaixo de 0°C e pressão de vapor a 20°C muito baixa ².

Os anestésicos inalatórios gasosos são administrados através de aparelho de anestesia que dispõe de fluxômetro para o agente e também para o oxigênio permitindo usar as concentrações corretamente.

Os anestésicos inalatórios voláteis são administrados através de vaporizadores que fazem parte do aparelho de anestesia. Os vaporizadores podem ser calibrados e não-calibrados. Os calibrados indicam a concentração administrada. Nos não calibrados a concentração deve ser calculada. O Vernitrol é pouco conhecido no Brasil, entretanto é muito usado nos Estados Unidos. Construído de cobre, tem o nome de «Copper Kettle»; o líquido a ser vaporizado recebe todo fluxo administrado, geralmente abaixo de 1 litro, o vapor que sai está saturado de acordo com a temperatura. O fluxo diluente é administrado à parte e determina a concentração a ser administrada. Exemplo: se o fluxo de borbulhamento para o éter dietílico for de 100ml p/min, este terá a 20°C 50% de vapor de éter ou seja 50 ml. Sendo administrado um fluxo de 1 litro por min de óxido nitroso mais 1 litro de oxigênio, o fluxo diluente total é de 2 litros. A concentração administrada será $50 \times 100 / 2.100 = 2,4\%$.

Quando se usa um vaporizador tipo universal a concentração pode ser conhecida por cálculo simples tomando como base o consumo em

AP1536

	Fórmula	Peso Molecular	Ponto de Ebulição	Óleo/gás	CAM
Óxido Nitroso	N ₂ O	44	-88.46	1.4	106
Halotano	C ₂ HF ₃ BrCl	197	50.2	220	0.8
Enflurano	C ₂ Cl ₂ F ₃ OCHF ₂	184	56.5	98	1.6
Éter	(C ₂ H ₅) ₂ O	74	36.5	65	2.0
Metoxifluorano	C ₂ HCl ₂ F ₂ OCH ₃	165	104.6	971	0.16
Tricloreotileno	C ₂ HCl ₃	131	87.0	943	0.17
Ciclo propano	C ₃ H ₆	42.8	-33	11.5	9.2

Dados obtidos de: Steward e Cols.⁴

Miller e Cols.⁵

Eger II.⁶

determinado tempo e o fluxo diluente corrigido pela relação entre o volume molecular do vapor e o peso molecular em condições de temperatura e pressão conhecidas. O autor desenvolveu a seguinte fórmula:

$$\text{Concentração} = \frac{\text{consumo/tempo}}{\text{Fluxo}} \times 100 \times \frac{22.47}{\text{P.Mol.}} \times \frac{(273 + t)}{273} + \frac{760}{\text{P.Atm.}}$$

Existem régua de cálculo e nomogramas para determinar a concentração de agentes voláteis quando se usa o Vernitrol ou vaporizador universal. Indubitavelmente tem grande valor prático entretanto, os cálculos devem ser realizados para desenvolver o raciocínio do profissional.

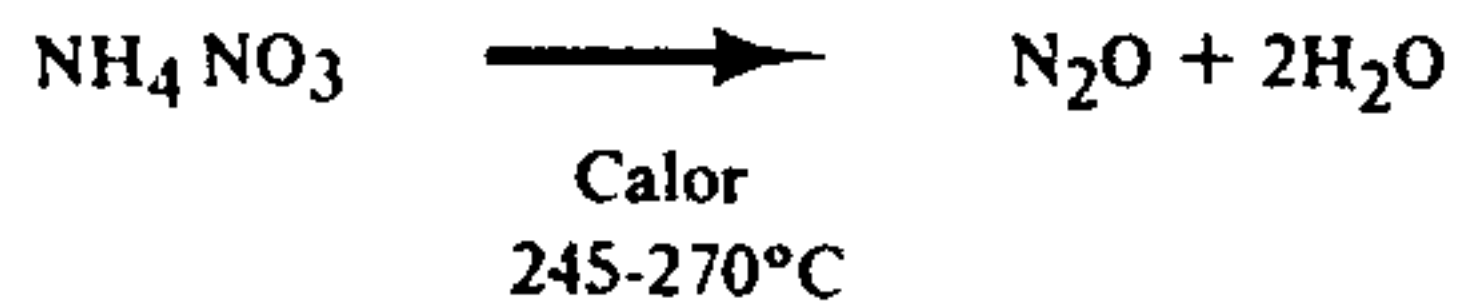
Agentes inalatórios gasosos

1 Óxido nitroso

Este agente foi o primeiro anestésico utilizado e continua sendo um dos mais importantes componentes do arsenal da Anestesiologia.

Em 1772 foi preparado por Priestley, e em 1800 Sir Humphrey Davy demonstrou suas propriedades anestésicas.

É obtido a partir do nitrato de amônio submetido a alta temperatura.



O óxido nitroso é um gás inodoro, não oferece qualquer tipo de incompatibilidade com o material que compõe o aparelho de anestesia e não apresenta interação com demais agentes inalatórios ou venosos em uso corrente.

Sendo um anestésico fraco, o óxido nitroso é usado em concentrações de 50 a 80% especialmente como analgésico em procedimentos que requerem esta conduta ou como coadjuvante de agentes inalatórios e venosos. Pode ser administrado em qualquer sistema de inalação.

Oferece indução muito rápida e recuperação quase imediata.

Prevenção da hipoxia.

Desnitrogenização antes da indução e depuração do óxido nitroso antes da inalação de nitrogênio (ar atmosférico).

Por ser administrado em concentrações elevadas, o óxido nitroso requer algumas precauções para seu uso, desde a indução até a regressão da anestesia. Isto tem como objetivo evitar a hipoxia.

É boa regra antes de iniciar a administração deste agente, desnitrogenizar o paciente usando oxigênio a 100% durante um período mínimo de 3 minutos. Da mesma forma, na regressão da anestesia, antes do paciente reiniciar a respiração com ar atmosférico (80% de nitrogênio e 20% de oxigênio) deve ser inalado oxigênio a 100% pelo menos por 3 minutos para que o nitrogênio atmosférico

rico, chegando ao alvéolo desnitrogenado, dilua mais ainda o oxigênio e além disto, por diferença de pressão parcial, seja captado em grandes volumes pelo sangue que no momento está desnitrogenado, prejudicando a captação de oxigênio. Este fenômeno foi descrito por Fink como «Anoxia por difusão». ⁹ Mochel e Saraiva demonstraram que este tipo de hipoxia não se relaciona com a ventilação e sim com a concentração inspirada de oxigênio. Estes autores demonstraram também que o período crítico desta ocorrência é de 3 minutos ¹⁹.

Efeito do 2º. gás e efeito da concentração

A administração de um agente inalatório em altas concentrações como acontece com o óxido nitroso, promove uma transferência de grande volume de gás do alvéolo para o sangue devido à elevada diferença 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 anestésico» administrado com óxido nitroso e oxigênio nos primeiros minutos se concentra mais no alvéolo do que se for administrado somente com oxigênio. Este fenômeno, conhecido como «efeito do 2º gás», foi observado por Epstein e col. em anestésias com halotano e óxido nitroso-oxigênio ⁸.

O efeito da concentração, descrito por Stoelting e Eger II para explicar o efeito do 2º gás, demonstra que o fenômeno só é observado quando a concentração inspirada do 1º gás é muito alta, a exemplo da concentração do óxido nitroso usada na prática da anestesia.

Somente concentrações inspiradas elevadas estabelecem altas concentrações alveolares e conseqüentemente captação de grande volume de gás pela considerável diferença de pressão entre o alvéolo e o sangue, resultando a maior concentração alveolar e em seguida também maior captação dos outros gases.

Transferência do óxido nitroso para espaços fechados

Eger II e Saidman ⁵ chamaram atenção para problemas que surgem quando o óxido nitroso é administrado em pacientes com pneumotórax ou obstrução intestinal. Isto pode ser generalizado para todos os casos onde há grandes espaços fechados contendo gases pouco solúveis como nitrogênio, hidrogênio, e metano. Devido ao gradiente de pressão o óxido nitroso penetra nesses espaços aumentando consideravelmente o volume devido a alta complacência

das paredes do intestino, piretônio, pleura ou veias no caso de embolia gasosa. Alguns espaços criados por cirurgias como no caso do pneumoperitônio e pneumoencéfalo apresentam o mesmo problema e contra-indicam a administração de óxido nitroso.

Ação farmacológica.

Segundo Winters ^{32,33} o óxido nitroso é um anestésico do tipo cataléptico, não permitindo anestesia profunda sem apresentar efeitos colaterais indesejáveis. Em concentrações usuais (50 a 66%) não ultrapassa o 2º estágio de anestesia de Guedel.

É muito bem tolerado pelo organismo e não altera as funções dos sistemas orgânicos quando administrado nas concentrações recomendadas. Não sofre degradação metabólica, é um gás inerte.

2 Ciclopropano

Preparado em 1882 por Freund, descrito como anestésico em 1929 por Lucas e Henderson, introduzido na prática da anestesia em 1933 por Waters.

É obtido de fontes naturais nos Estados Unidos. Pode ser preparada também através do trimetileno glicol, tratado pelo ácido hidrobromico, resultando o trimetileno dibrometo que tratado pelo zinco produz ciclopropano e dibrometo de zinco.

É um gás de cheiro adocicado e agradável. Só é irritante para o trato respiratório em concentrações acima de 40%. É explosivo nas misturas com ar, oxigênio e óxido nitroso, mesmo em concentrações baixas.

É um anestésico que apresenta grande flexibilidade no seu uso. Produz inconsciência nas concentrações de 5 a 6%, e anestesia superficial é obtida em poucos minutos nas concentrações de 10 a 15%. Na indução é administrado a 50% até o paciente atingir o 3º período de anestesia, em cerca de 1 a 2 minutos. Uma concentração administrada de 50% em 2 minutos produz uma concentração alveolar (FA) de 15%, sendo a CAM 9,2% e a relação FA:CAM = 1,5, suficiente para anestésiar qualquer paciente.

A ação do ciclopropano sobre os vários sistemas orgânicos pode ser resumida como forte depressor respiratório e causador de arritmias, considerando que não tem ação direta sobre os demais sistemas. A depressão respiratória pelo ciclopropano é dose-dependente e de origem central. Bronco constrição foi relatada com uso deste agente. Arritmias são mais freqüentes quando há hipercapnia e liberação de catecolaminas, entre-

tanto Price e col. demonstraram que o ciclopropano tem ação direta sobre o miocárdio aumentando sua excitabilidade, tornando-o mais sensível às alterações metabólicas ou a agentes farmacológicos, notadamente adrenalina e outras aminas ²².

Este agente não é biotransformado.

Por ser explosivo o ciclopropano teve seu uso declinado nos últimos 20 anos. Atualmente quase não é usado. Os centros cirúrgicos têm cada vez mais instrumentos elétricos que, associados ao termo-cautério, reduzem a aplicação desse agente. As companhias transportadoras exigem um preço muito alto além de elevadíssimo seguro para transportá-lo, o que aumenta consideravelmente o custo e torna seu uso ainda mais difícil.

Agentes inalatórios voláteis

1 Halotano

Este é o anestésico inalatório mais usado e mais exaustivamente estudado em todo o mundo. Foi sintetizado por Suckling em 1951, estudado por Raventós em 1956 e introduzido na prática da anestesia por Johnstone no mesmo ano.

É um anestésico de grande flexibilidade a exemplo do ciclopropano: em alguns minutos a anestesia pode ser profunda e em período semelhante pode ser regredida. Não é inflamável nem explosivo. É comum usá-lo em vaporizador calibrado, entretanto pode ser usado no Vernitrol ou em vaporizador universal. Na indução com o paciente respirando espontaneamente é geralmente administrada uma concentração de 3%, até ser atingido o 3º estágio de anestesia. Em cerca de 3 a 5 minutos a concentração deve ser reduzida para 1,5 a 2,0%, depois para 1 a 1,5%. Uma concentração administrada de 5% em 5 minutos produz uma concentração alveolar (FA) de 0,75, próximo da CAM 0,78; em 8 minutos a FA = 1,0 e a relação FA/CAM = 1,3, suficiente para anestésiar quase todos os pacientes.

Este agente tem ação direta sobre o centro respiratório produzindo depressão, dose-dependente. Agindo como β 2 estimulante adrenérgico, é broncodilatador e reduz as contrações uterinas. Tem ação inibidora sobre as fibras lisas, diminuindo a motilidade gástrica e intestinal. É vasodilatador arterial, dose-dependente. Produz arritmias em presença de hipercapnia e liberação de catecolaminas. Em concentrações altas é depressor do miocárdio e eleva a sensibilidade a drogas, especialmente adrenalina e atropina, bem como a alterações metabólicas. A tolerância à digital é consideravelmente aumentada.

As alterações da função renal encontradas durante a anestesia com halotano, dependem das variações do fluxo plasmático renal que

por sua vez interfere no ritmo de filtração glomerular ²³. O HAD e a aldosterona são liberados em maior quantidade durante a sua administração.

A possível ação indireta do halotano sobre o fígado é muito discutida. Alguns casos de hepatite foram relatados. Estas ocorrências eram geralmente após anestésias repetidas e tinham quadro clínico e laboratorial muito semelhante ao da hepatite infecciosa. Há uma coincidência estatística entre a prevalência de hepatite infecciosa na população de uma comunidade e a suposta hepatite pelo halotano em uma população de número igual anestesiada por este agente ²⁰.

O halotano é bio-degradado no organismo humano em cerca de 12% da quantidade captada. O principal metabólito encontrado é o ácido trifluoracético ³¹.

Forma mistura azeotrópica com o éter dietílico na proporção de 66% de halotano e 34% de éter ¹.

2 Enflurano

Introduzido na prática da anestesia por Dobkin e colaboradores em 1968. É um anestésico que não foi muito bem estudado ainda e a experiência mundial ainda não conta uma década. Não é inflamável nem explosivo.

Na prática não oferece grande flexibilidade em seu uso, mesmo sendo um agente que produz indução e regressão rápida; não permite anestesia profunda sem o risco de catalepsia. Segundo Winters, é um anestésico do tipo cataléptico. ^{32,33} Por isso tem sido recomendado usar sempre com óxido nitroso ou analgésicos para diminuir sua «CAM».

Administrado como agente único, embora não recomendado, na concentração de 5% em 10 minutos produz uma concentração alveolar (FA) de 1,75%, tendo uma «CAM» de 1,70; em cerca de 12 minutos atingirá uma FA de 2,0 e uma relação FA/«CAM» = 1,25, suficiente para anestésiar a maioria dos pacientes.

A exemplo de outros anestésicos inalatórios, é depressor respiratório, dose-dependente. Tem também ação depressora sobre o miocárdio e produz arritmias notadamente na presença de hipercapnia e liberação de catecolaminas.

Este agente é biodegradado, entretanto as frações degradadas do total captado pelo organismo são as menores entre os halogenados ¹⁹.

3 Metoxiflurano

Foi estudado inicialmente por Van Poznak e Artusio em 1960. É claro, com cheiro de frutas, não é inflamável e nem explosivo.

Oferece uma indução muito lenta e regressão prolongada com analgesia residual.

Administrado como agente único a 1% somente aos 25 minutos produziria uma concentração alveolar (FA) próxima da sua «CAM», e são necessários cerca de 40 minutos para se estabelecer uma $FA = 0.24$, sendo a «CAM» = 0.16 e a relação $FA/«CAM» = 1.5$; nesta situação todos os pacientes seriam anestesiados.

Diante do exposto acima é fácil concluir que o metoxiflurano é muito pouco flexível, demora muito para aprofundar ou superficializar a anestesia. É geralmente usado com outras drogas. Tiopental na indução, relaxante muscular e óxido nitroso na manutenção.

Este agente, a exemplo dos outros halogenados é depressor respiratório e do miocárdio. Reconhecidamente tem uma menor ação arritmica do que o halotano e o enflurano.

Atualmente seu uso está em declínio e provavelmente terá sua produção desativada devido ao seu efeito tóxico sobre o rim. Inicialmente foi observada no pós-anestésico uma poliúria acentuada a ponto de levar alguns pacientes à desidratação e hipovolemia^{4,21}. Estudos posteriores mostraram ser evidente a lesão tubular devido ao uso do metoxiflurano e que estas lesões encontradas em necrópsias são semelhantes às produzidas experimentalmente^{16,17}.

O metoxiflurano é biodegradado em cerca de 50% da quantidade captada pelo organismo.^{11,12}

4 Éter dietílico

Inicialmente descrito por Valerius Cordus em 1540, somente em 1847 foi popularizado por William Morton. A partir desta época tornou-se o anestésico mais usado em todo o mundo.

É preparado a partir do álcool etílico que tratado pela alumina ou pelo ácido sulfúrico, produz éter dietílico. Ultimamente tem sido usado o tratamento pela alumina (Al_2O_3).

O éter é um líquido claro com odor forte característico. É inflamável em concentrações acima de 2% com ar ou oxigênio. Apresenta indução lenta e regressão longa, entretanto é flexível porque permite anestesia profunda sem grande depressão respiratória. A relação entre a concentração alveolar capaz de produzir apnéia expressa como DT (Dose tóxica) e a concentração alveolar anestésica, ou seja a «CAM» expressa como DA (Dose Anestésica) é elevada, a maior entre os vários agentes anestésicos inalatórios, o que confere uma grande margem de segurança ao seu uso. $DT = 5\% / DA 2\% = 2.5$. Qualquer outro agente produz apnéia antes da concentração alveolar ser igual a duas vezes a «CAM», o que equivale a dizer que têm uma relação $DT/DA < 2$.

A margem de segurança e a flexibilidade, embora lenta, fazem do éter o agente de eleição para o ensino prático da anestesia inalató-

ria. Em uma anestesia pelo éter, bem administrada, é possível observar os quatro estágios e os quatro planos do terceiro estágio, descritos por Guedel.

A anestesia pelo éter oferece boa estabilidade cardiovascular. Não é tóxico para o rim nem ao fígado. Nenhuma ação tóxica sobre a célula de qualquer tecido foi atribuída ao éter durante seu longo tempo de uso. Algumas ações colaterais indesejáveis como por exemplo vômitos, aumentos da pressão líquórica e da glicemia, foram descritas na época em que todos os pacientes recebiam hipnoanalgésicos (opiáceos) no pré-anestésico, e a hipercapnia era comum durante a anestesia. Provavelmente usando tranquilizante (diazepam) no pré-anestésico e mantendo normocapnia durante a anestesia, a prevalência destas ocorrências seria bastante reduzida.

O éter é biodegradado no organismo em quantidade inferior a 10% do total captado³¹.

5 Tricloroetileno

Descrito em 1864 por Fisher e usado como anestésico geral por Schermann em 1911. É um líquido claro de odor agradável semelhante ao clorofórmio; para sua identificação é usado o azul de waxoline na proporção de 1:200.00. Não é inflamável nem explosivo.

É um anestésico de pouca flexibilidade, a indução e a regressão são longas. É considerado por Winters como um anestésico cataléptico^{32,33}. Isto significa que ao aprofundar a anestesia, aparece o estado de catalepsia.

Para que seja atingida uma concentração alveolar igual à sua «CAM» seria necessário ser administrado na concentração de 1% durante 30 minutos, por esta razão é usado sempre com outros agentes, tiopental, óxido nitroso, relaxantes musculares, e mesmo hipnoanalgésicos. Não deve ter contacto com a cal sodada, para evitar a formação de produtos tóxicos como o dicloroacetileno, que produz lesões dos nervos cranianos e sistema nervoso central, podendo levar o paciente à morte.

Em concentrações analgésicas este agente oferece boa estabilidade cardiovascular. Provavelmente as arritmias descritas por alguns autores estariam relacionadas com a anestesia profunda e hiperapnéia.

Em ventilação espontânea o tricloroetileno produz hiperpnéia, delírio e catalepsia, além de poder ser causa de arritmias cardíacas. Tudo isto pode ser evitado usando-o associado ao tiopental para indução, relaxante muscular, óxido nitroso a 66%, oxigênio a 33%, em sistema sem reinalação com ventilação controlada.

Este agente poderia ser mais utilizado principalmente em cirurgias prolongadas.

O tricloroetileno é biodegradado no organismo em cerca de 10% da quantidade capta-

da, aproximadamente 4 a 5% do total administrado ³¹. O principal metabólito é o ácido tricloroacético.

Outros agentes desativados como o clorofórmio e o cloreto de etila, e também aqueles não produzidos no Brasil, não são descritos.

Biodegradação

Por muito tempo se pensou que os anestésicos inalatórios não eram metabolizados. Atualmente já é conhecida a biotransformação dos agentes voláteis; entretanto, os gasosos continuam com o conceito de serem inertes no organismo humano.

Os sistemas enzimáticos dos microsomas hepáticos são os responsáveis pela degradação metabólica dos agentes voláteis, onde o citocromo e as flavoproteínas são oxidados ou reduzidos e, com a participação da NADH, promovem oxidação ou redução da molécula do halogenado, iniciando sua metabolização ¹⁰.

Farmacocinética dos agentes anestésicos inalatórios

A descrição de todos os processos envolvidos na absorção, distribuição, e eliminação

de drogas compreende a farmacocinética. Focalizando os anestésicos inalatórios, pode ser explicado como estes agentes são conduzidos para o pulmão e uma fração é captada pelo sangue para ser distribuída em todo o organismo, e depois retornar ao alveólo, via sangue venoso misto, para ser eliminada.

O estudo da farmacocinética dos anestésicos é relativamente recente embora tenha o suporte dos conhecimentos básicos da absorção e eliminação dos gases inertes iniciados por Zuntz no final do século passado ³⁴. Depois de rever o assunto exaustivamente, Kety em 1951 publicou a «Teoria e aplicação das trocas dos gases inertes no pulmão e nos tecidos» ¹³.

Considerando-se um modelo de dois compartimentos é muito fácil representar e explicar a passagem de um fluido de um compartimento para o outro (Fig. 1). É como imaginar uma anestesia onde o anestésico fosse do sistema de anestesia para o pulmão e vice-versa. Conhecendo-se o volume dos compartimentos, o diâmetro do tubo de comunicação e as características físicas do líquido, é possível saber o volume que flui do compartimento A para o compartimento B na unidade de tempo (Fig. 1).

Sendo o organismo a reunião de vários sistemas orgânicos com características químicas e físicas diferentes, é tipicamente um conjunto

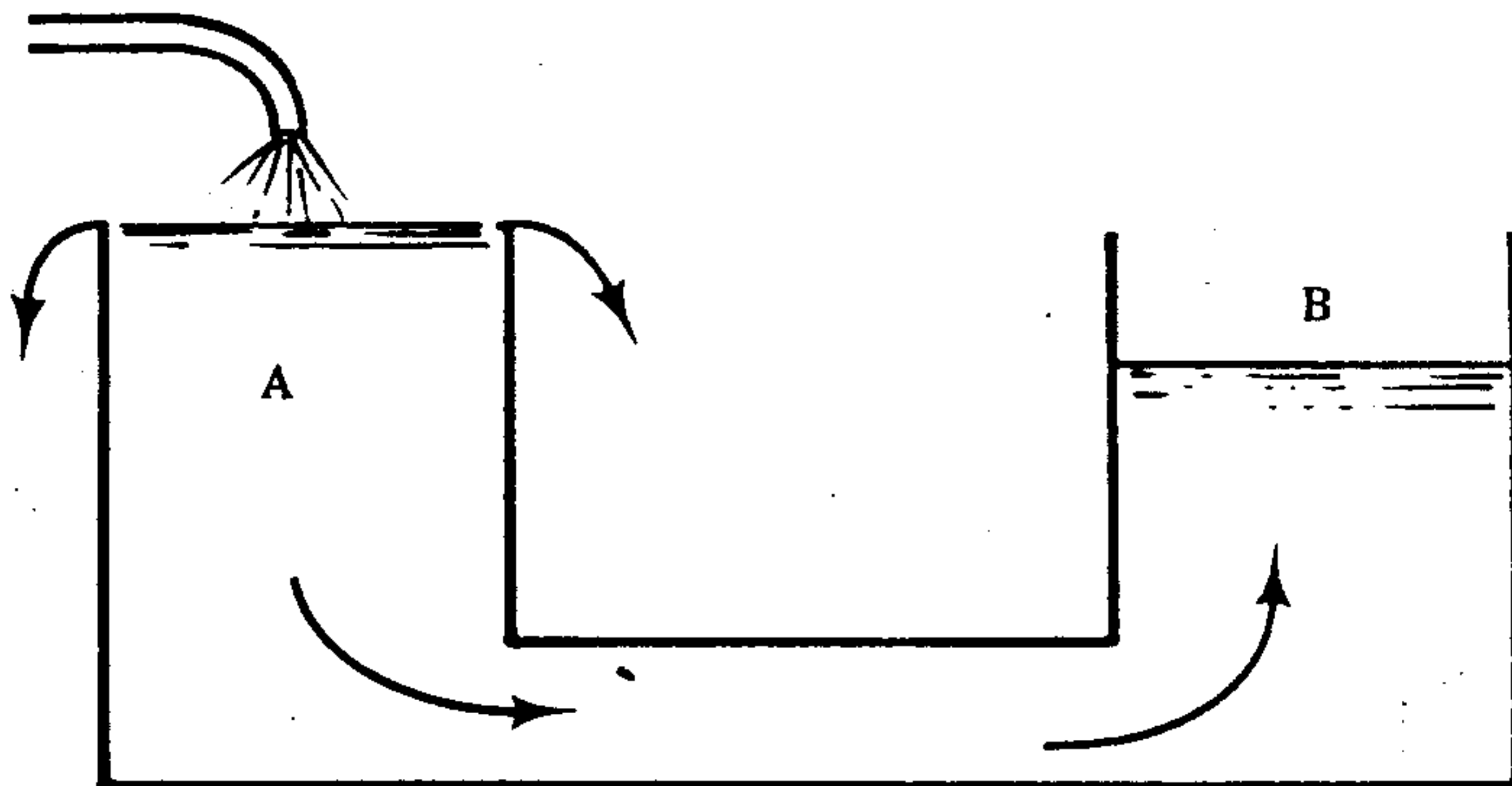


Figura 1 — Modelo Bicompartimental simples

15.24

de compartimentos. A farmacocinética dos agentes inalatórios pode ser explicada por um modelo bicompartimental. Entretanto, só pode ser representada por um modelo multicompartimental que inclusive é capaz de expressar a quantidade de anestésico captada em cada um dos compartimentos na unidade de tempo.

Com objetivos de ensino os modelos devem ser simplificados. Mapleson ¹⁵ em 1972 desenvolveu o Analógico Hidráulico, cujas bases

foram utilizadas por Saraiva para modelar analógicos para os vários estados nutricionais com massas corporais diferentes ²⁴.

Este analógico consiste de cilindros reservatórios da mesma altura, abertos em sua parte superior e interligados por tubos. Estes cilindros representam os vários compartimentos do corpo: boca (sistema de anestesia), pulmão, víscera, músculo, e gordura. Os tubos simulam a circulação do anestésico entre os compartimentos. O

tubo que comunica os cilindros representativos da boca e do pulmão representa a ventilação pulmonar. (Fig.2).

A água (anestésico inalatório), fluindo continuamente para a boca mantém sempre o

mesmo nível de enchimento deste cilindro (concentração inspirada), circula para o pulmão através do tubo representativo da ventilação e em seguida se distribui aos demais cilindros (víscera, músculo e gordura). O cilindro da víscera (cérebro) por estar suprido através de um tubo de largo

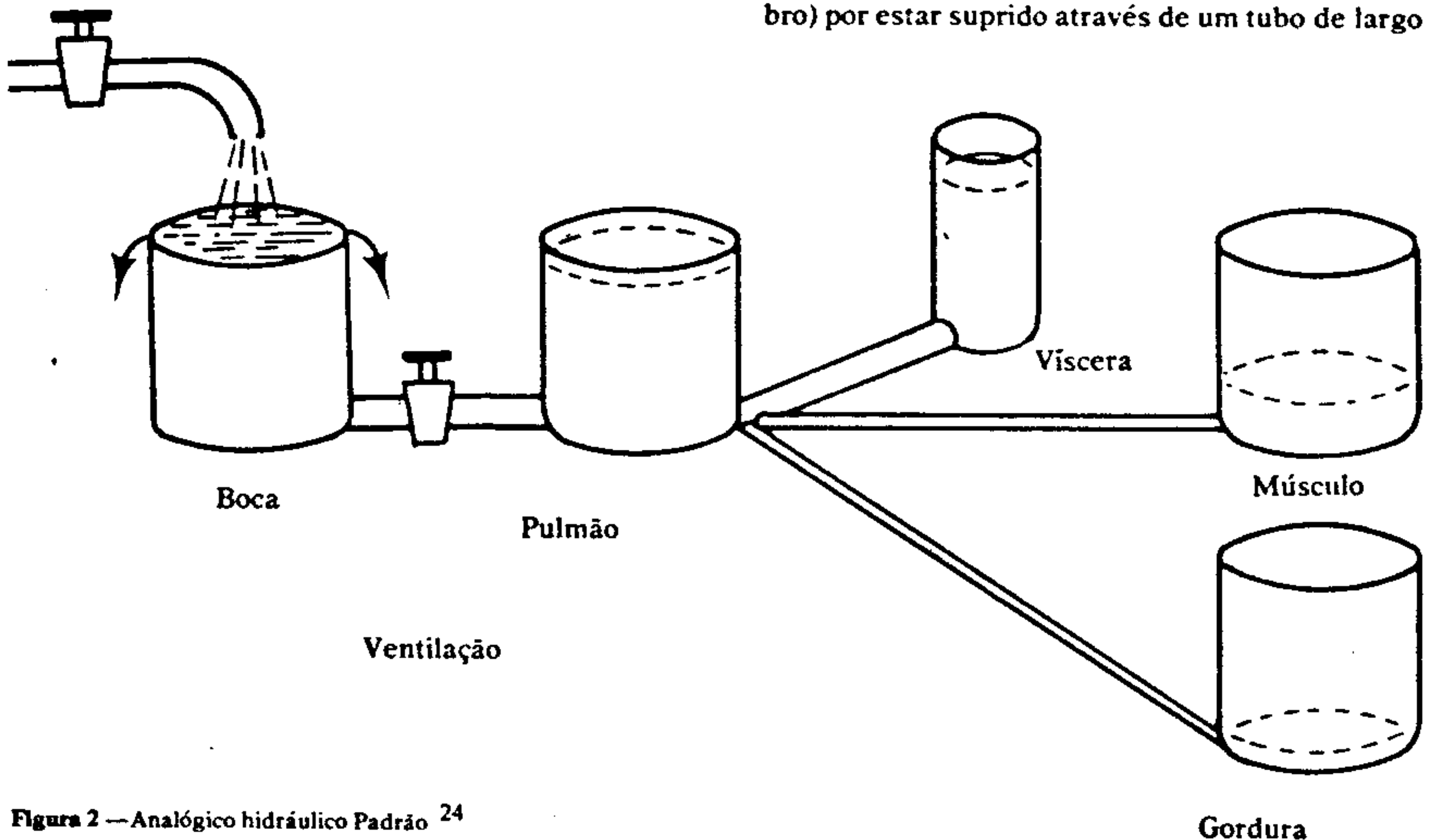


Figura 2 — Analógico hidráulico Padrão ²⁴

diâmetro, logo atinge o mesmo nível de água do pulmão. Os cilindros do músculo e da gordura supridos por tubos de diâmetro estreito demoram para entrar em equilíbrio (mesmo nível de água) com os demais cilindros.

A capacidade dos cilindros (da mesma altura) é expressa pelos seus diâmetros, sendo estes o produto do «volume do tecido» pela «solubilidade do anestésico no tecido». A condutibili-

dade é expressa pelos diâmetros dos tubos de conexão, sendo estes o produto do «fluxo sanguíneo para o tecido» pela «solubilidade do anestésico no sangue». Deste modo pode ser explicado porque os compartimentos do músculo e da gordura são supridos por tubos estreitos. Estes compartimentos, embora tendo uma grande parte da massa corporal, recebem uma fração muito pequena do débito cardíaco ²⁴ (Tabela 2).

Tabela II — Relação volume e perfusão dos compartimentos orgânicos ²⁴

	Gordura	Músculo	Víscera
Volume em litros	12.2	39.2	6.2
Perfusão sanguínea ml/minuto	260	670	3900

Considerando anestésicos de diferentes coeficientes de partição no sangue e nos tecidos, os cilindros reservatórios e os tubos de

conexão podem ser representados de modo diverso. Os agentes inalatórios mais solúveis (coeficiente de partição mais elevado) têm cilindros de

maior capacidade e tubos de conexão mais largos (Fig. 3 e Tabela III).

O nível do cilindro que representa o pulmão (concentração alveolar) depende da venti-

lação, representada pelo tubo que liga o cilindro da boca ao do pulmão. Os níveis dos demais cilindros dependem da sua capacidade (volume e solubilidade dos anestésicos nos seus tecidos) e da

Tabela III -

Coefficientes de partição tecido/gás dos vários anestésicos. O compartimento da viscera tem os valores médios dos coeficientes tecido/gás de cérebro, coração, rim, e fígado ²⁴.

	Sangue	Gordura	Músculo	Viscera
Oxido nitroso	0.47	1.1	0.4	0.44
Ciclopropano	0.55	8	0.4	0.8
Halotano	2.42	155	6	6
Éter	12	50	10	11
Metoxifluorano	11	670	20	25
Tricloroetileno	9	600	12	20
Enflurano	1.9	68	3.2	3.5

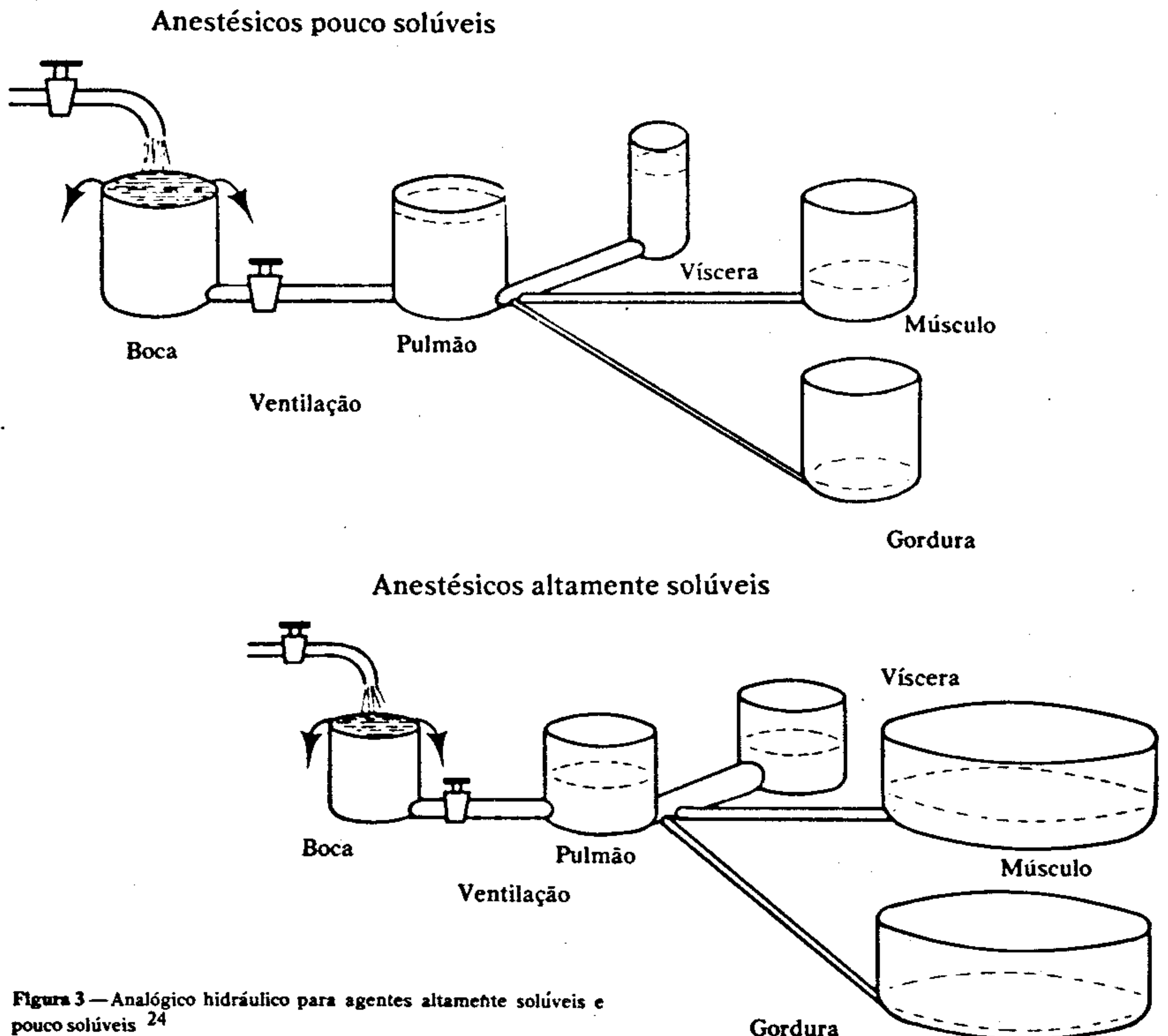


Figura 3 — Analógico hidráulico para agentes altamente solúveis e pouco solúveis ²⁴

condutibilidade (perfução sanguínea e solubilidade do anestésico no sangue). Um agente muito solúvel no sangue e nos tecidos flui em grande quantidade do cilindro do pulmão para os demais, e mesmo considerando que o fluxo para a viscera (cérebro) é alto, o músculo e a gordura recebem grandes quantidades de anestésicos, fazendo com que o nível do pulmão (concentração alveolar) seja mais baixo e a fração distribuída ao cérebro seja menor, então a indução da anestesia é mais longa.

Na regressão da anestesia, a eliminação do anestésico depende da quantidade armazenada nos vários compartimentos da perfusão sanguínea dos compartimentos até o alvéolo de onde será eliminado. Então do mesmo modo terão grande influência a capacidade dos cilindros e os diâmetros dos tubos de conexão. Desfeita a conexão do sistema de anestesia, retirado o cilindro representativo (boca), o analógico hidráulico passa a representar o período de regressão (Fig. 4).

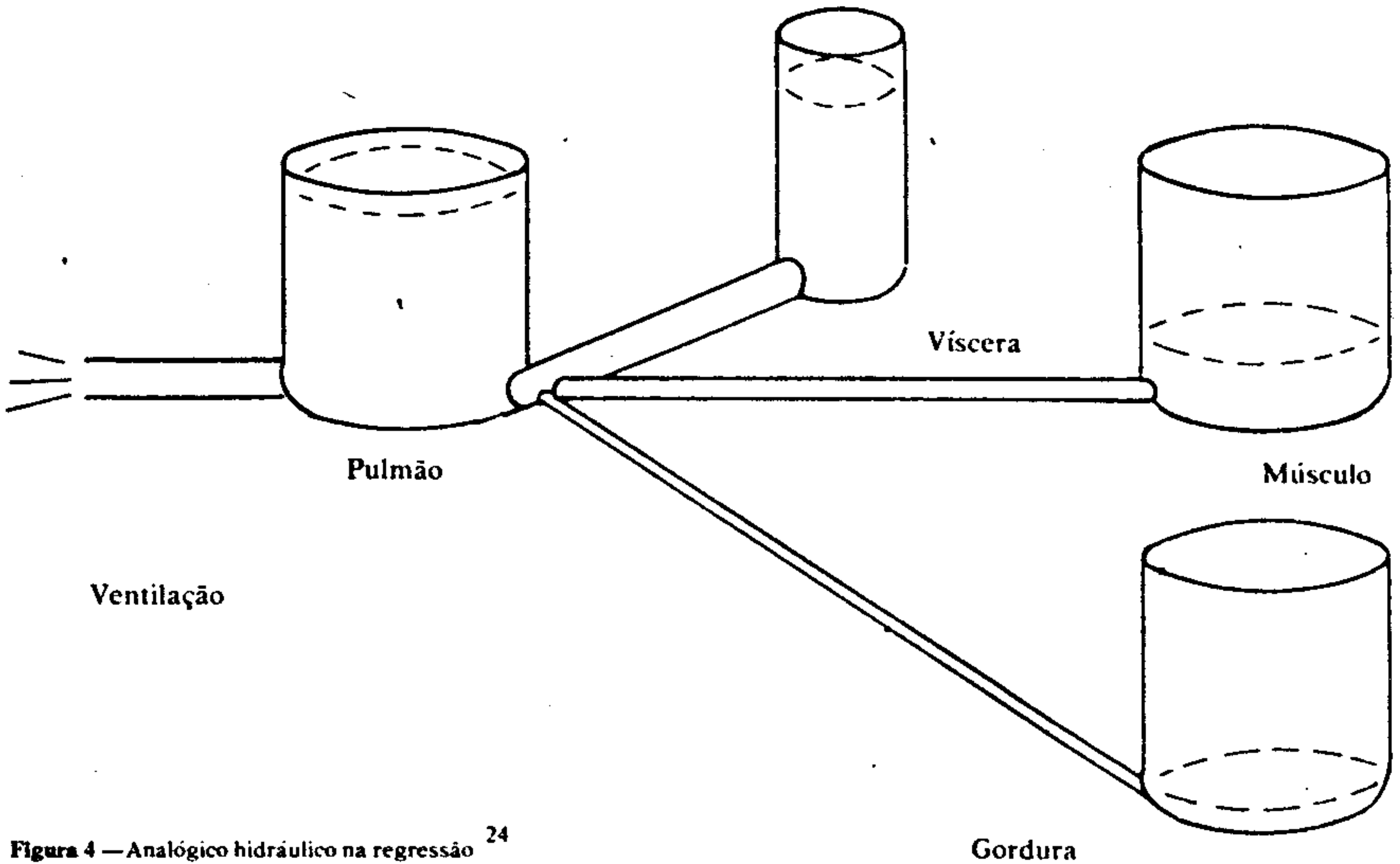


Figura 4 — Analógico hidráulico na regressão ²⁴

Quanto maior for a quantidade de anestésico armazenada nos compartimentos, maior será a quantidade redistribuída que mantém a concentração alveolar elevada e prolonga a regressão da anestesia. Um agente que tem coeficiente de solubilidade elevado tem usualmente a concentração alveolar mais baixa no final da anestesia, então o nível do cilindro do pulmão baixa rapidamente para concentrações subanestésicas e a regressão inicial é rápida. Depende basicamente do nível dos cilindros do pulmão e da viscera, que são interligados por tubo de largo diâmetro e representam a massa corporal magra; entretanto a regressão completa depende do cilindro da gordura que retém grande quantidade dos anestésicos que são altamente solúveis.

Coeficiente de partição

Chama-se coeficiente de partição a relação entre as quantidades de um agente dissol-

vido em dois meios (fases) após ter sido estabelecido o equilíbrio entre as pressões parciais.

Quando se estudam anestésicos inalatórios usa-se geralmente a relação entre um determinado meio e a fase gasosa porque é este o meio em que estes agentes são administrados. Então a solubilidade no sangue, por exemplo, é dada pelo coeficiente de partição sangue/gás da mesma forma que a solubilidade nos tecidos é dada pelo coeficiente de partição tecido/gás.

O coeficiente de partição depende da composição química do agente e do meio. Quanto mais moléculas com cadeias abertas, e mais espaços intermoleculares tiver o meio, maior será sua capacidade para dissolver o agente na sua massa. No caso das gorduras, por exemplo, e mais especificamente aquelas ricas em polímeros de triglicérides com cadeias abertas e grandes espaços intermoleculares, o coeficiente de partição gordura/gás é alto (Fig. 5). Um outro meio que é rico em água, sais minerais, e polímeros de aminoácidos

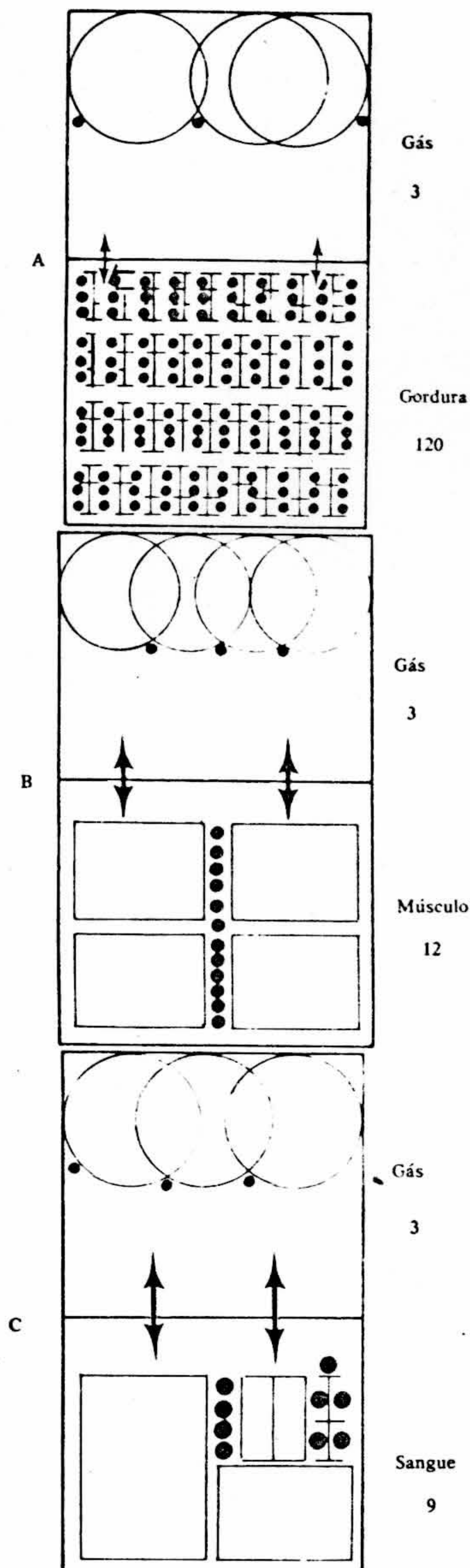


Figura 5 — Analógico Exponencial - Equilíbrio cinético dos vários agentes inalatórios na indução e manutenção da anestesia. 27

com poucos espaços intermoleculares, tem menor coeficiente de partição tecido/gás. (Fig. 5B).

Os gases têm poucos espaços intermoleculares e são solventes pobres para os agentes voláteis, ao contrário de outros meios. (Fig. 5C).

Os coeficientes de partição são geralmente expressos por letras gregas. O coeficiente de Bunzen (partição a 0°C) é expresso por α . O coeficiente de Ostwald (partição a 37°C) é expresso por λ .

Relação entre a concentração administrada (FAD) e a concentração alveolar de anestésico inalado (FA)

A concentração administrada, antes de chegar às vias aéreas superiores do paciente (concentração inspirada) é diluída pelo volume de gás contido no sistema de anestesia. É também reduzida porque parte do agente é captado pela borracha do sistema de inalação. O fluxo de gás fresco que leva a mistura anestésica para o sistema tem grande influência no equilíbrio entre a fração inspirada e a fração administrada. 27

A fração inspirada (FI) por sua vez é diluída pela expirada final (FE) que no início da inspiração se encontra nas vias aéreas superiores. Ao chegar no alvéolo é novamente diluída pelo volume residual. Sendo a ventilação o veículo que leva o agente do sistema de anestesia para o alvéolo, quanto mais ventilado for o paciente mais rapidamente se estabelecerá o equilíbrio entre a fração inspirada (FI) e a fração alveolar (FA). A captação do anestésico do alvéolo pelo sangue reduz a fração alveolar; então quanto mais solúvel o agente, mais captado ele será e consequentemente sua fração alveolar é mais baixa e mais longo será o período em que se estabelecerá o equilíbrio entre a inspirada e a alveolar.

Relação entre a fracional alveolar e a «CAM»

A medida da fracional alveolar tem sido usada para estabelecer doses de anestésicos inalatórios. A «CAM» corresponde à DA 50 enquanto que uma relação $FA/CAM = 1.4$ (1.4 CAM) corresponde à DA 95 e em termos prá-

tivos $FA/CAM = 1.5$ (1.5 CAM) corresponde à DA 99²⁷.

A concentração administrada pode ser conhecida através de medida direta, uso de vaporizador calibrado ou também calculada por regras ou fórmulas clássicas já descritas acima.

A fracional alveolar também pode ser medida diretamente, através do gás expirado final²⁵ ou estimada através de cálculos. Usando-se o modelo exponencial descrito por Saraiva²⁷ é possível se estabelecer a relação entre a fracional alveolar e a inspirada (Fig. 6).

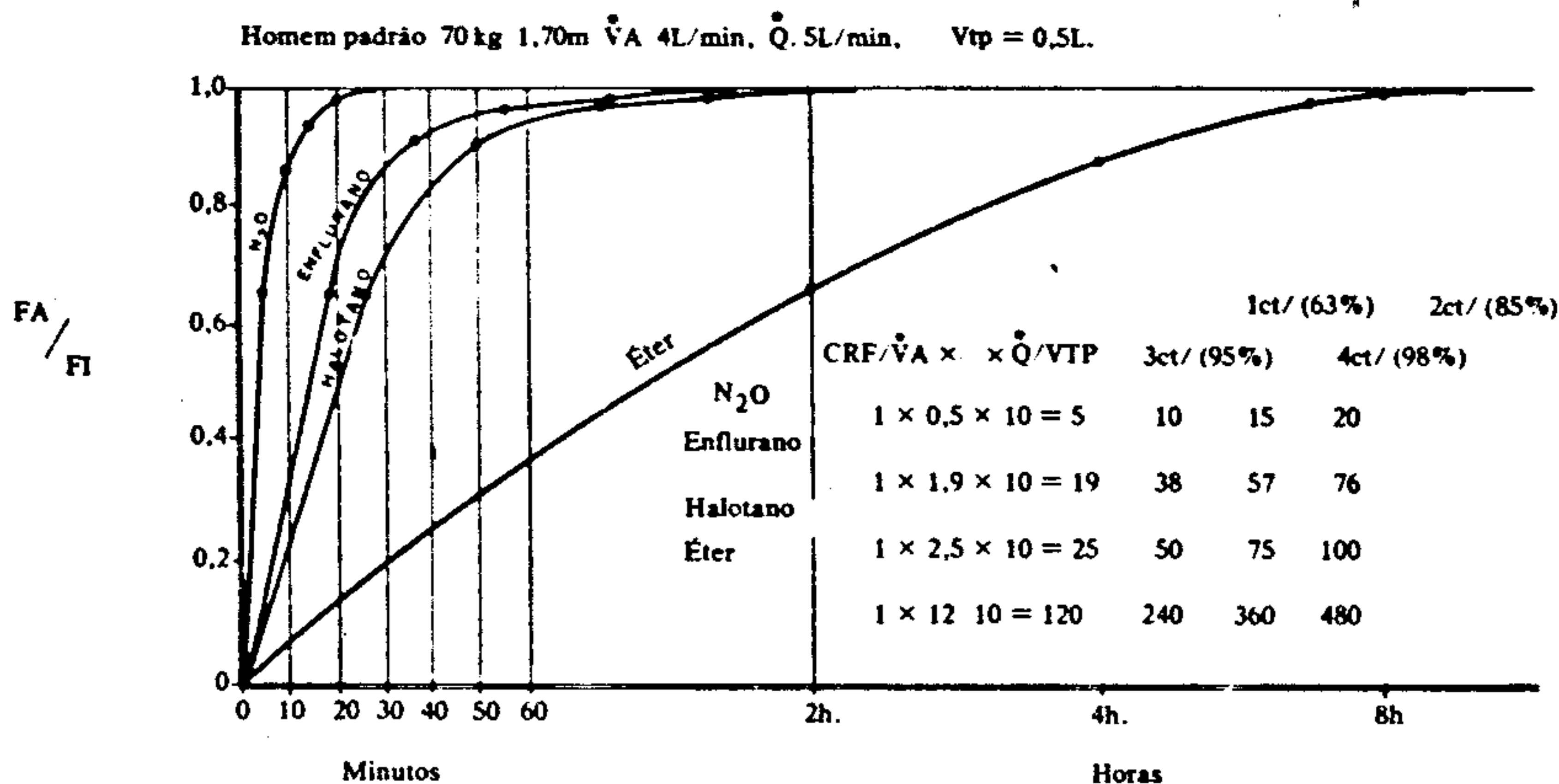


Figura 6 — Modelo Exponencial - Equilíbrio cinético dos vários agentes inalatórios na regressão da anestesia²⁷

Usando-se as curvas da figura 5 e conhecendo-se a «CAM» dos anestésicos é possível

saber qual a concentração a ser administrada para se obter uma $FA/CAM = 1.0$ ou 1.5 Tabela IV.

Tabela IV - Indicação das concentrações de administração (FAD) necessárias para obtenção de 1.0 CAM e 1.5 CAM durante a indução da anestesia.

	FA/FA	$FA=1,0CAM$	$FA=1,5CAM$	$FAdp/1,0CAM$	$FAdp/1,5CAM$
Óxido nitroso*	0.9	106	153		
Halotano	0.3	0.75	1.1	2.5	3.6
Enflurano	0.3	1.7	2.6	4.2	6.5
Éter	0.2	1.9	2.8	9.5	14.0

* O óxido nitroso não é usado como agente exclusivo.

Indicação das concentrações de administração necessárias para obtenção de 1.0 CAM 1.5 CAM durante manutenção da anestesia.

Óxido nitroso	Em equilíbrio				
Halotano	0.7	0.75	1.1	1.1	1.4
Enflurano	0.8	1.7	2.6	2.1	3.2
Éter	0.3	1.9	2.8	6.3	9.3

Deve ser considerado que a «CAM» pode sofrer alterações para mais ou para menos⁷. Então pode ser compreendido que a «CAM» de um determinado anestésico não é necessariamente a mesma para todos os pacientes. É importante lembrar que a «CAM» deve ser estimada

para cada paciente, e também que pode ser reduzida por:

- 1 - Medicação pré anestésica com hipnalgésicos ou tranquilizantes, em 10 a 15% durante a segunda hora após a administração;
- 2 - Indução venosa com barbitúrico de ação ultra

curta, diazepam e outros hipnóticos em 5 a 30% durante 15 minutos:

3 - Óxido nitroso em proporção e duração iguais à sua utilização na mistura anestésica.

Numa anestesia considerada satisfatória e segura, a relação FA/CAM deve estar entre 1.0 e 1.5. Em termos práticos iniciar sempre com FA/CAM = 1.0 e aumentar se for necessário.

Regressão da anestesia. Relação entre a fracional alveolar no final da anestesia e os estágios clínicos de regressão.

De acordo com os estágios clínicos de regressão da anestesia propostos por Davies, modificados e descritos por Saraiva²⁶, o 1º estágio (resposta a estímulo doloroso) é atingido quando a concentração alveolar está um pouco abaixo da CAM, e o 2º estágio (obedece a comando) quando esta concentração é aproximadamente 0.5 CAM, descrito por Stoelting e Eger II³⁰ como «CAM»-Acordado. O 3º estágio (resposta a perguntas simples) e o 4º estágio (bem orientado no tempo e no espaço) representam fases finais da regressão. (Tabela V).

Tabela V - Estágios de regressão que são atingidos após 15 a 20 minutos de eliminação de anestésico administrado durante 1 hora, sendo a relação FAf/CAM = 1.0. 26

	FA/CAM	FA	Estágio de regressão
Óxido nitroso	0.14	14	4º (final)
Halotano	0.5	0.37	2º (médio)
Enflurano	0.4	0.68	2º a 3º (médio, avançado)
Éter	0.75	1.42	1º (inicial)

Considerando que ao final da anestesia de uma hora de duração estava sendo obtida uma concentração alveolar (FAf) igual à CAM, dos 15 a 20 minutos a regressão seria como mostra a tabela V.

Sempre que possível o paciente deve ser transferido da sala de operações para o centro

de recuperação pós-anestésica quando este atingir o 2º estágio clínico de regressão (obedecer a comando). Neste momento já retornaram os reflexos protetores de tosse e deglutição. (Fig. 7).

Após suspender a administração do anestésico seria necessário uma espera de 5 minutos para o óxido nitroso, 15 minutos para o enflu-

Homen padrão 70 kg, 1.70m CRF = 4L, $\dot{V}_A = 4L$, $\dot{Q} = 5L/min$.

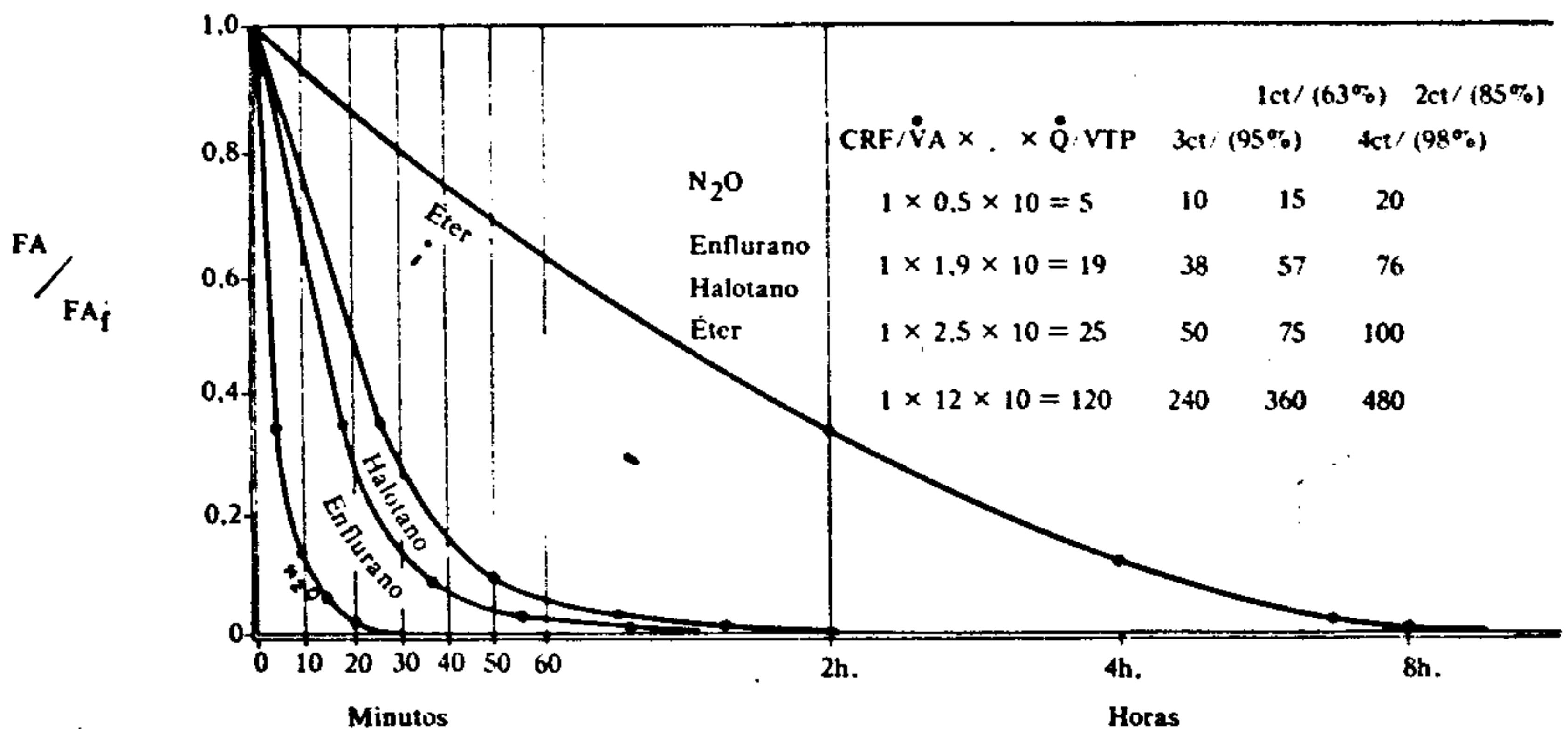


Figura 7 — Coeficientes de Partição

rano, 20 minutos para o halotano e 90 minutos para o éter (Fig. 7). No caso específico deste último agente, quando usado por mais de uma hora com relação FA/CAM = 1.0, deve ser fechado o

vaporizador 15 a 30 minutos (de acordo com a duração da anestesia) antes do término da operação, principalmente quando é usado como agente exclusivo.

SUMMARY

Pharmacology of inhalation anesthetic agents.

It is presented the importance of inhalation anesthesia as a classic method. There are shown the relationships between the pharmacological properties and physical properties of the inhalation anesthetics and also between these properties and their chemical characteristics. There are described the methods more useful for administration of these agents and their action on the various organic systems.

The pharmacokinetics of inhalation agents is presented with basis the hydraulic analog and exponential model which represent (qualitatively and quantitatively) the phases of anesthesia, including: induction, maintenance, and regression.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida Neto JM & Saraiva RA. Halotano e Éter em mistura azeotrópica - Uma velha mistura como nova opção. Trabalho realizado na Unidade de Anestesiologia do Departamento de Medicina Complementar da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Aceito para Publicação. *Rev Bras Anest* 31:1, 1980.
2. Burns THS & Bracken A. Exploratory and Nerver Compounds, em *Modern Inhalation Anesthetics*, Editor Chenoweth MB. Spring-Verlag 1972 Berlin-Heidelberg-New York pg 409-439.
3. Chase RE, Holaday DA & Fiserona-Bergerona V. The biotransformation of Ethane in man. *Anesthesiology* 35: 262, 1971.
4. Crandell WB, Pappas SG & Mac Donald A. Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 27: 591, 1966.
5. Eger II EI & Saidman LJ. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 26: 61-66, 1965.
6. Eger II EI, Lundgren C, Miller SL & Stevens WC. Anesthetic potencies of sulfur hexafluoride, carbon tetrafluoride chloroform and etran in dogs. Correlations with the hydrate and lipid theories of anesthetic action. *Anesthesiology* 30: 129-135, 1969.
7. Eger II EI. *Anesthetic Uptake and Action*. The Williams & Wilkins Company, 1974. Baltimore pg 5.
8. Epstein RM, Rackow H, Salanitro E & Wolf GL. Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: the second gas effect. *Anesthesiology* 25: 364-371, 1964.
9. Fink BR. Diffusion anoxia. *Anesthesiology* 16: 511, 1955.
10. Goldstein A, Aronow L & Kalman SM. *Principles of drug Action*. Harper International Edition. Harper & Row Publishers, 1969. New York pg 218-222.
11. Halsey MJ, Sawyer DC, Eger II EI, Bahlman SH & Impelman DJK. Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, Ethrane and Forane in miniature swine. *Anesthesiology* 35: 43, 1971.
12. Holaday DA, Rudofsky S & Treeunhaft PS. Metabolic degradation of metoxyflurane in man. *Anesthesiology* 33: 593, 1970.
13. Kety SS. Theory and Applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 3: 1, 1951.
14. MacIntosh R, Mushin WW & Epstein HG. *Physics for the Anaesthetist*. Blackwell Scientific Publications Brd Edition. 1972. Oxford pg 1-5.
15. Mapleson WW. Kinetics in *Handbook of experimental Pharmacology*, volume XXX. *Modern Inhalation Anesthetics*, Editor B. Chenoweth, Spring Verlag Berlin 1972 pg 226.
16. Mazze RI, Shue GL & Jackson SH. Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia. A randomized prospective clinical evaluation. *JAMA* 216: 278-288, 1971.
17. Mazze RI, Cousins MJ & Kosek JC. Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in Rats. *Anesthesiology* 36: 571, 1972.
18. Miller KW, Paton WDM & Smith BE. The anaesthetic pressure of certain fluorine containing Br *J Anaesth* 39: 910-918, 1967.
19. Mochel JA & Saraiva RA. Efeitos da ventilação sobre a hipóxia por difusão *Rev Bras Anes* 26: 728, 1976.
20. Mushin WW, Rosen M, Bowen DJ & Campbell H. Halothane and liver dysfunction, a retrospective study. *Br Med J* 2: 329, 1964. 29, 1964.
21. Pezzi PJ, Frobese AS & Greenberg SR. Methoxyflurane and renal toxicity. *Lancet* I: 823, 1966.
22. Price HL, Warden JC, Cooperman LH & Price ML. Enhancement by cyclopropane and halothane of heart rate responses to sympathetic stimulation. *Anesthesiology* 29: 478, 1968.
23. Saraiva RA, Coelho-Neto A, Araujo JBC & Vieira ZEG. Alterações da função renal durante a anestesia pelo halotano. *Rev Bras Anes* 22: 143, 1972.
24. Saraiva RA. Farmacocinética dos anestésicos inalatórios e, pacientes normais, obesos, e subnutridos. Representação pelo analogo hidráulico. *Rev Bras Anest* 25: 301, 1975.
25. Saraiva RA. Influência das condições de nutrição na Farmacocinética dos anestésicos. *Rev Bras Anest* 25: 18, 1975.
26. Saraiva RA. Estágios Clínicos de regressão da anestesia. *Rev Bras Anest* 26: 37, 1976.
27. Saraiva RA. Modelo Exponencial na Farmacocinética dos anestésicos inalatórios. *Rev Bras Anest* 28: 3-18, 1978.
28. Steward A, Allott PR & Mapleson WW. Solubility Coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil, and biological media *Br J Anaesth* 45: 287, 1973.
29. Stoelting RK & Eger II EI. An additional explanation for second gas effect: A concentrating effect. *Anesthesiology* 30: 273-277, 1969.
30. Stoelting RK, Longnecker DE & Eger II EI. Minimum alveolar concentration in man on awakening from methoxyflurane, halotane, Ether and fluroxene anesthesia: MAC-Awake *Anesthesiology* 33: 5, 1970.

31. Van Dyke RA. Biotransformation, in «Modern Inhalation Anesthetics. Spring-Verlag 1972 Berlin-Heidelberg-New York pg 347-348.

32. Winters WD, Mori K & Spooner CE. The neurophysiology of anesthesia. *Anesthesiology* 28: 65-80, 1967.

33. Winters WD. Epilepsy or Anesthesia with Ketamine. *Anesthesiology* 36: 309, 1972.

34. Zuntz N. Zur Pathogenere and Therapie der durch rasche luftdruckanderungen erzeugten Krankleiten. *Fortschur. Med* 15: 632, 1897.

Resumo de Literatura

TRATAMENTO DA DOR COM INJEÇÃO INTRATECAL DE MORFINA

Wang JK, Nauss LA & Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 50: 149 - 151, 1979.

Os autores administraram morfina no espaço subaracnóideo para tratamento de dor incurável (câncer inoperável) em oito pacientes, alternando as injeções deste narcótico com pelo menos uma injeção de solução salina para controle. As doses de morfina injetadas foram de ordem de 0,5 a 1,0 mg. O estudo foi duplo-cego: o autor da punção desconhecia a natureza da solução injetada, o mesmo ocorrendo com o paciente, que foi o ponto de referência para avaliação da intensidade da dor. As injeções foram repetidas tantas vezes quantas assim desejavam os pacientes. Obteve-se um total de 17 injeções de morfina e 12 de solução fisiológica. Dois pacientes acusaram remissão completa da dor tanto após a morfina como após a solução salina, embora a duração do alívio da dor pós-morfina tenha sido o dobro da duração do alívio da dor pós-solução fisiológica. Os outros seis pacientes acusaram remissão completa da dor pós morfina e ausência deste efeito após a solução fisiológica. A duração da remissão foi de 12 a 24 horas, com média de 20 horas. O tempo de latência para instalação do alívio da dor variou de 15 a 45 minutos. O aumento da dose de morfina até 1,0 mg não aumentou a duração do alívio da dor proporcionalmente. Não se registraram alterações ventilatórias ou circulatórias com as doses de morfina utilizadas. Os autores comentam que, devido ao pequeno número de casos observados, as conclusões não podem ser definidas, embora os resultados tenham sido encorajadores.

C.A.: O método merece ser aplicado em outros centros para tratamento de dor incurável para uma avaliação mais ampla, principalmente tendo em vista as recentes aquisições sobre receptores de narcóticos, identificados tanto no cérebro como na substância gelatinosa da medula espinhal.

(Nocite, JR)