

AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA (*)

DR. THEODORE C. SMITH (**)

O conceito de "depressão respiratória" dos anestesistas, é adquirido pela prática diária, e expressa um dado qualitativo, que com o advento de novas drogas usadas em anestesia, não é o bastante para observação clínica.

Com a finalidade de melhorar e firmar os conceitos de fisiologia e farmacologia, propõem-se uma avaliação quantitativa do grau de depressão respiratória.

Isto pode ser feito por meio de um diagrama de ventilação/dióxido de carbono e as técnicas farmacológicas, relacionando-se uma dose-efeito.

Os parâmetros a serem medidos são: em um eixo horizontal a tensão alveolar ou arterial de dióxido de carbono, isto é, quantidades que estimulam a respiração; e no eixo vertical a resposta ao estímulo, cuja expressão é a ventilometria.

AP 2120

O anestesista tem um conceito intuitivo de "depressão respiratória" que ele adquire naturalmente pelo uso diário de drogas e pelas situações em que ela aparece. Conforme progredirem as bases científicas da anestesiologia torna-se necessário saber avaliar quantitativamente o grau de depressão respiratória para observar a experimentação com os procedimentos e drogas anestésicas. Este estudo mostra como se pode firmar conceitos de fisiologia e farmacologia para melhorar a avaliação quantitativa do grau de depressão respiratória e entender por outro lado estas condições. Os conceitos fisiológicos estão representados em um diagrama ventilação-dióxido de carbono e as técnicas farmacológicas que dizem respeito e envolvem a relação dose-efeito.

O dióxido de carbono representa um dos maiores estímulos para a respiração, podendo atuar diretamente nos recep-

(*) Conferência realizada no XX Congresso Brasileiro de Anestesiologia, São Paulo — Novembro de 1973.

(**) Do Departamento de Anestesia do Hospital da Universidade da Pensilvânia, Filadélfia — Pa., USA.

tores de CO_2 ou indiretamente por hidratação, por dissociação e produção de ions hidrogênio. A maioria dos anestésicos e adjuvantes usados pelos anestesistas podem ter uma correspondência direta na resposta ao efeito do CO_2 ou modificar esta resposta. Portanto, a descrição de relação entre ventilação e dióxido de carbono é um ponto inicial de informação. Esta relação pode ser representada mais convenientemente em um gráfico (veja figura 1) onde o eixo horizontal representa uma medida da quantidade de dióxido de carbono que estimula a respiração (tanto a tensão alveolar e arterial de dióxido de carbono podem ser marcadas neste eixo). O eixo vertical deste gráfico representa a resposta ao estímulo e é geralmente a ventilação respiratória minuto ou alguma variedade dela derivada. Este gráfico é chamado diagrama ventilação-dióxido de carbono.

Do ponto de vista teórico os eixos mais adequados seriam a tensão de dióxido de carbono nos quimiorreceptores e a ventilação alveolar. Mas estes valores não podem ser diretamente medidos. Portanto a forma usada na figura 1 é simples e adequada.

Dois diferentes tipos de linhas podem ser traçadas no diagrama ventilação-dióxido de carbono. A primeira é a curva com a forma matemática de uma hipérbole retangular, mostrado como uma linha cheia no diagrama. Esta linha descreve todos os possíveis pares de valores no que diz respeito a ventilação e a tensão de dióxido de carbono para um indivíduo em equilíbrio, isto é, a excreção de dióxido de carbono pulmonar, é exatamente igual à produção de dióxido de carbono. Assim, por exemplo, se a PCO_2 é 40 e o volume respiratório minuto, 6 l/minuto, e a relação espaço morto volume corrente (V_D/V_T) é 1/3, o paciente eliminará 210 ml de dióxido de carbono nas CNTP. Ele eliminará exatamente a mesma quantidade de CO_2 à 12 l/minuto se a PCO_2 for 20 e exatamente o mesmo a 24 l/minuto se a PCO_2 for 10. Pode também chegar a um estado de equilíbrio a 3 l/minuto quando a PCO_2 atingir a 80. Qualquer destes valores bem como os intermediários na hipérbole de eliminação de CO_2 resultará num estado de equilíbrio quando os tecidos do paciente produzirem 210 ml de dióxido de carbono.

Se tal paciente em algum momento tiver uma ventilação e uma PCO_2 que, quando marcados no diagrama se localizam abaixo ou para a esquerda da hipérbole, a eliminação respiratória de CO_2 será menor que a produção metabólica. Isto fará com que a tensão de CO_2 seja menor que a produção metabólica, acarretando aumento da tensão de CO_2 à medida que mais CO_2 seja produzida nos tecidos corporais. Do mesmo modo se o ponto marcado para um par de valores de

ventilação e CO_2 estiver acima ou à direita da hipérbole, isto indica que o paciente está escretando mais CO_2 que seus tecidos estão produzindo. Este CO_2 extra pode provir somente da reserva corporal de CO_2 , de modo que a tensão tecidual cairá.

Há hipérbóles um pouco diferentes para cada produção metabólica de CO_2 . A espessura da hipérbole na figura 1 foi desenhada para indicar uma variação de 10% na produção de dióxido de carbono. Isto foi escolhido uma vez que a anestesia geralmente causa um decréscimo de 10% no metabolismo. Essa análise também significa que não há mudança aguda na relação entre espaço morto e o volume corrente. A hipérbole é diferente para pessoas de diversos tamanhos. Mas a hipérbole apropriada pode ser calculada facilmente pelo conhecimento de que uma pessoa produz 3 ml de CO_2 /kg/peso usando a equação:

Produção de CO_2 = Ventilação alveolar \times Concentração alveolar de CO_2 .

A ventilação alveolar é calculada pela multiplicação da medida do volume minuto por $(1 - V_D/V_T)$. A concentração de CO_2 é calculada dividindo a tensão de CO_2 alveolar pela pressão barométrica. Um valor normal aproximado para V_D/V_T é de 1/3 no homem acordado e de 1/2 em pacientes entubados e anestesiados.

O conhecimento da relação hiperbólica entre eliminação de CO_2 e ventilação é útil no cuidado do paciente em terapia ventilatória prolongada. Supondo-se um paciente em ventilados ajustado para 8 l/minuto e supondo-se que a medida da PCO_2 revelou 50 torr, isto é, 25% mais que o normal. Se for desejado baixar a PCO_2 para 40 torr, isto é conseguido com o aumento da ventilação em 25%, isto é, para 10 e l/minuto. Levará algum tempo para este aumento ventilatório baixar a PCO_2 arterial, mas aproximadamente 45 a 60 minutos, após a mudança do ventilador, em geral, se encontrará a PCO_2 muito próxima da desejada.

A segunda linha que pode ser traçada no diagrama ventilação-dióxido de carbono não pode ser calculada, mas pode ser determinada experimentalmente. Essa linha é geralmente chamada de "resposta ventilatória ao dióxido de carbono" e é normalmente uma linha reta com apenas uma pequena curva na parte de baixo. Começa no ponto de repouso que está na hipérbole para pacientes em estado de equilíbrio. A resposta é determinada dando-se quantidades maiores de CO_2 para respirar excluindo-se o CO_2 absorvido do circuito espirométrico ou dando para o paciente respirar ar ou oxigênio enriquecido em CO_2 , de um cilindro. Como o aumento de CO_2 inspirado causa um aumento do CO_2 arterial e al-

veolar, a estimulação dos quimiorreceptores causa um aumento da ventilação. Uma resposta ventilatória normal está mostrada pela linha mais à esquerda na figura 1.

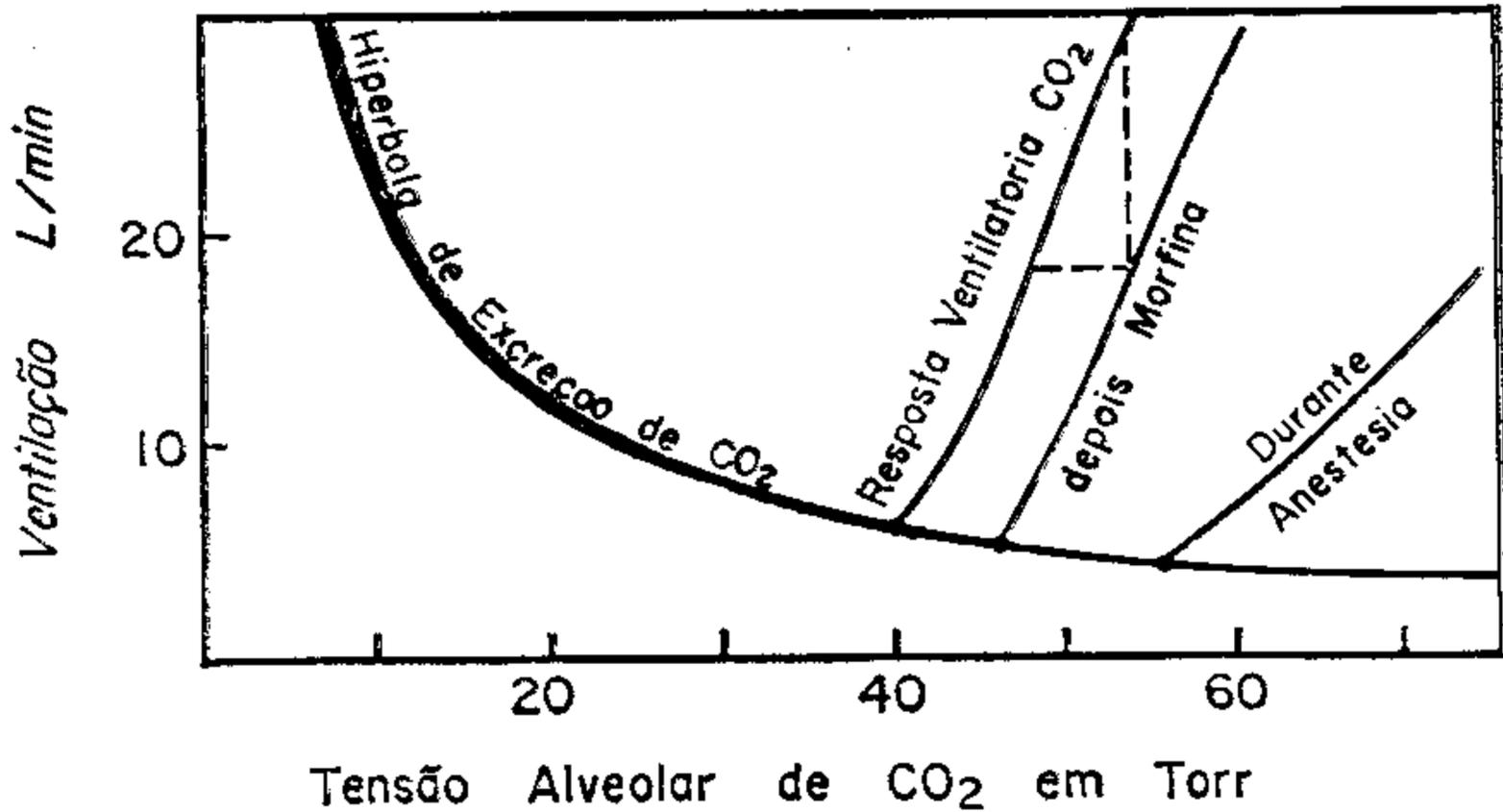


FIGURA 1

O Diagrama Ventilação- CO_2 . A hiperbole de excreção de CO_2 é traçada para pessoa de 70 kg com espaço morto normal com uma espessura representando uma variação de 10% no metabolismo. As 3 respostas ventilatórias ao CO_2 representam da esquerda para a direita, uma resposta normal típica, o efeito da pré-medicação com morfina e o efeito da anestesia cirúrgica com halotano.

A posição da linha reta da resposta ventilatória pode ser caracterizada matematicamente por dois parâmetros, uma alça e uma posição paramétrica. Uma alça normal está entre 1.5 e 31/minuto/torr. A posição da curva pode ser encontrada por extrapolação para ventilação zero, o assim chamado "limiar de apnéia", que é aproximadamente 35 torr. Pode também ser expressa como a PCO_2 em ventilação normal não estimulada, geralmente 25 l/minuto onde a PCO_2 deverá estar cerca de 45 torr.

Os anestesistas utilizam drogas com efeitos em ambos os parâmetros desta resposta ventilatória. Drogas semelhantes a morfina levam a resposta para a direita sem modificar a alça, desde que a dose esteja abaixo da que produza inconsciência, e que o paciente não chegue a dormir. A linha na figura 1 chamada "após morfina" mostra o efeito de uma dose normal de morfina de 10 a 15 mg aproximadamente, na pré-medicação. Durante o sono e particularmente durante a anestesia geral por inalação a alça da resposta ventilatória se modifica tornando-se cada vez mais achatado com o au-

mento da profundidade da anestesia. A linha na figura 1 chamada "durante anestesia" representa uma resposta típica durante níveis cirúrgicos de anestesia com halotano ou enflurano.

Assim para medir o efeito quantitativo de uma droga é necessário determinar ambas as alças e a posição de resposta ventilatória e a modificação reduzida pela droga. Como uma regra geral quando são dadas drogas depressoras em quantidades menores que a que causa perda de consciência, a alça não se modifica. A alça de uma linha é medida pela relação entre uma modificação na ventilação e uma modificação, na PCO_2 , mostrada na figura 1 com uma linha tracejada formando um triângulo entre a resposta normal e a após morfina.

Em situações onde a alça não se modifica, o efeito da droga pode ser quantificado tanto pela mudança na ventilação numa PCO_2 constante como ou mudança no CO_2 em ventilação constante. É tecnicamente mais simples controlar a PCO_2 alveolar através alteração no CO_2 inspirado, que manter em ventilação constante, uma vez que os analisadores infra-vermelhos, de CO_2 indiquem pequenas alterações na PCO_2 a cada respiração. Isso nos permite planejar experiências para obter a curva dose resposta de doses cada vez maiores de um depressor medindo as alterações na ventilação. Tal experiência é mostrada na figura 2. Nesta experiência uma resposta de controle ventilatório foi primeiro determinada por um método de equilíbrio. A linha chamada controle, é desenhada entre os pontos médios de 6 indivíduos inspirando 3 a 5% de CO_2 em O_2 . A PCO_2 é então mantida constante em 48 e 49 torr por leves ajustamentos na concentração de CO_2 feito em base de cada movimento respiratório. Então, em intervalos de 10 min. cinco doses do narcótico sintético "talwin" foram injetados e o decréscimo da ventilação medida como está indicado pelos símbolos quadrados denominados 1, 2, 3, 4 e 5. As doses foram escalonadas logaritmicamente, e eram de 0.09, 0.15, 0.25, 0.42 e 0.70 mg/kg, por via venosa. Após a última dose, a tensão de CO_2 foi aumentada adicionando mais CO_2 inspirado e a alça da resposta ventilatória era redeterminada. Esta experiência demonstra que aumentando múltiplos de dose de talwin produz em decréscimo linear de ventilação estimulada. A maior dose, aproximadamente de 50 mg em uma pessoa de tamanho médio, diminui a ventilação cerca de 9 l/m. Logo pode-se predizer que numa pessoa média uma dose venosa súbita de cerca de 50 mg de tolueno produziria um curto período de apnéia. Como o CO_2 aumenta aproximadamente 6 a 7 torr no 1.º meio

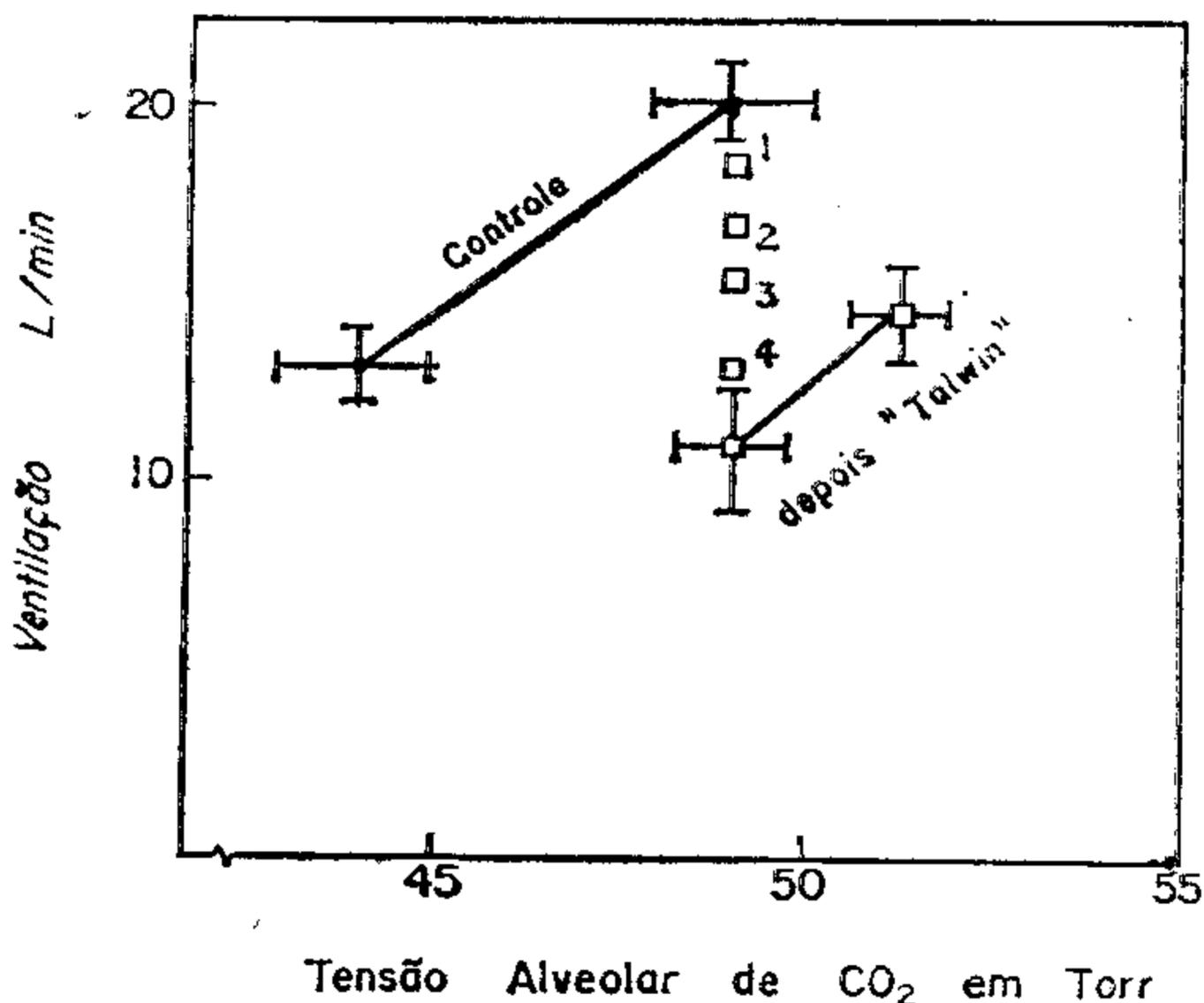


FIGURA 2

Diagrama Ventilação- CO_2 para um estudo dose-resposta de Talwin em 6 voluntários normais. Após respostas controle para 3% e 5% de CO_2 , 5 doses de Talwin espaçadas logaritmicamente num total de 0,7 mg/kg, foram dadas controlando a tensão alveolar de CO_2 entre 48 e 49 torr (símbolos quadrados). Após a resposta isohiperapnética para a última dose, o CO_2 foi novamente elevado afim de re-determinar a alça. Como não houve alteração, a diminuição na ventilação representa o dado de dose-resposta válido.

minuto de apnéia não se pode esperar que o paciente fique apnéico por muito mais que isto.

Durante a anestesia geral verifica-se que a alça de resposta ventilatória é influenciada de uma maneira relacionada com a dose. Isto é mostrado na figura 3 onde o decréscimo porcentual na alça em várias profundidades (planos) de anestesia gravado para certo número de diferentes anestésicos (dados coletados de literatura). Estes anestésicos incluem halotano, metoxifluorano, enflurano e isofluorano. Pode ser visto que há uma mudança bem uniforme na alça de resposta ventilatória de anestesia com ou aumento da profundidade de anestesia para estes vários agentes halogenados, por extrapolação pode-se dizer que na anestesia profunda, aproximadamente 3 vezes a concentração mínima anestésica, os pacientes não mais respondem ao CO_2 . Isto significa que quando uma depressão ventilatória é causada pela

anestesia profunda e o CO_2 aumente, que não se deve esperar que os pacientes hiperventilem mesmo que o CO_2 atinja a valores muito elevados. Os pacientes podem estar apnéicos ou eles podem estar respirando superficialmente devido a outros estímulos para respiração, incluindo hipoxia e estimulação cirúrgica. Isso é uma forma mais séria de depressão respiratória do que a induzida por doses amplas de opiáceos.

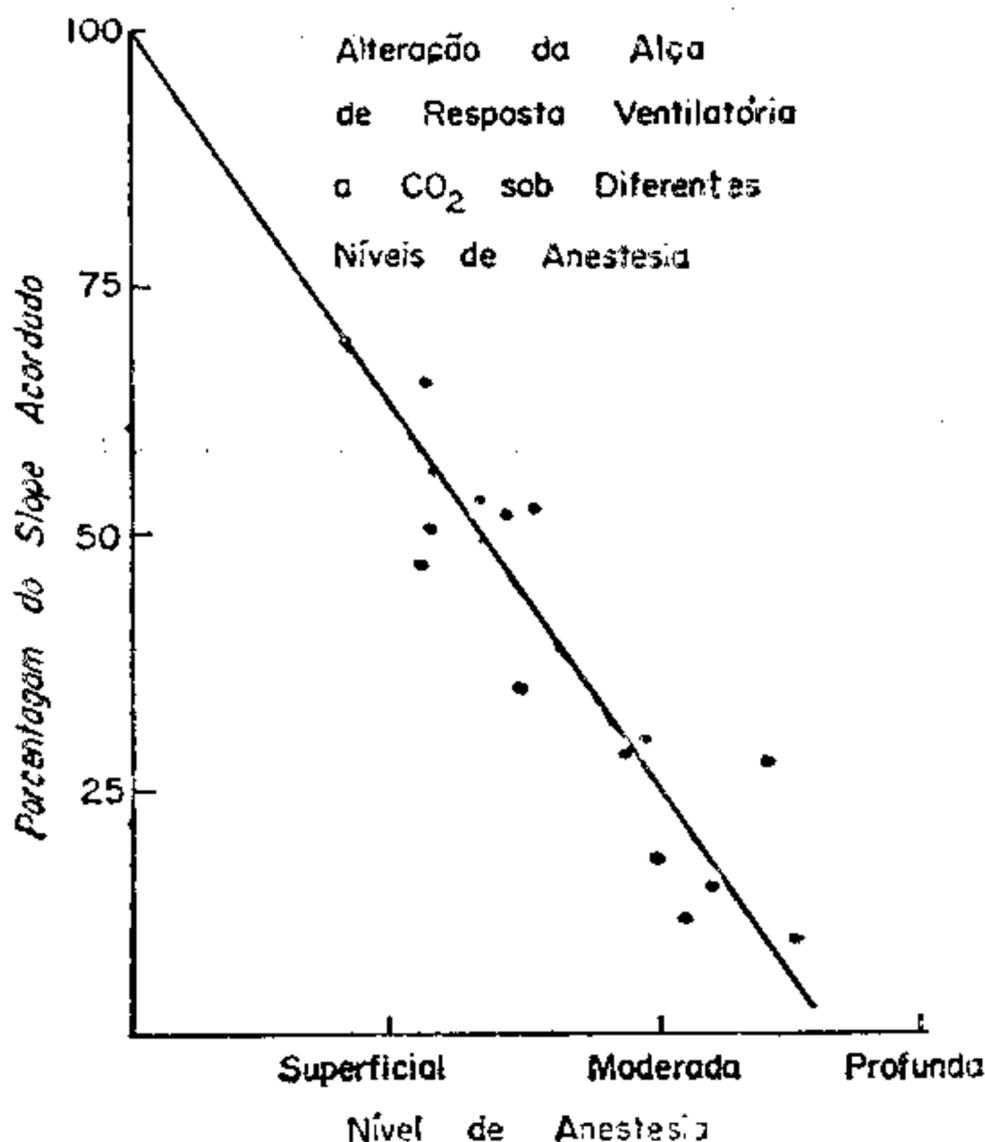


FIGURA 3

A alteração na dose-resposta na alça da Resposta Ventilatória ao CO_2 durante anestesia em homem (dados de literatura, bem como do meu laboratório). Cada ponto representa quatro ou mais indivíduos, estudados por métodos estabilizados, acordados e em dois ou mais planos de anestesia superficial correspondente a cerca de 1.1 vezes MAC e profundo a cerca de 3 x MAC. Entre os agentes incluem-se Halothano, Fluoroxeno, Enflurano e Isoflurano, cada um deles estudados em dois laboratoriais diferentes (exceto no que diz respeito ao Fluoroxeno). É clara a correlação existente entre a alça decrescente com o aumento de profundidade. Não existem diferenças importantes entre os agentes.

O valor da utilização do diafragma ventilação CO_2 quando se interpreta dados experimentais está mostrado na figura 4. Esses números mostram duas diferentes maneiras de avaliação num estudo experimental de depressores. Os pacientes foram anestesiados com tiopental e óxido nitroso e permitidos respirar espontâneos. Quando a ventilação parecia estável foi medido o volume minuto respiratório e acha-

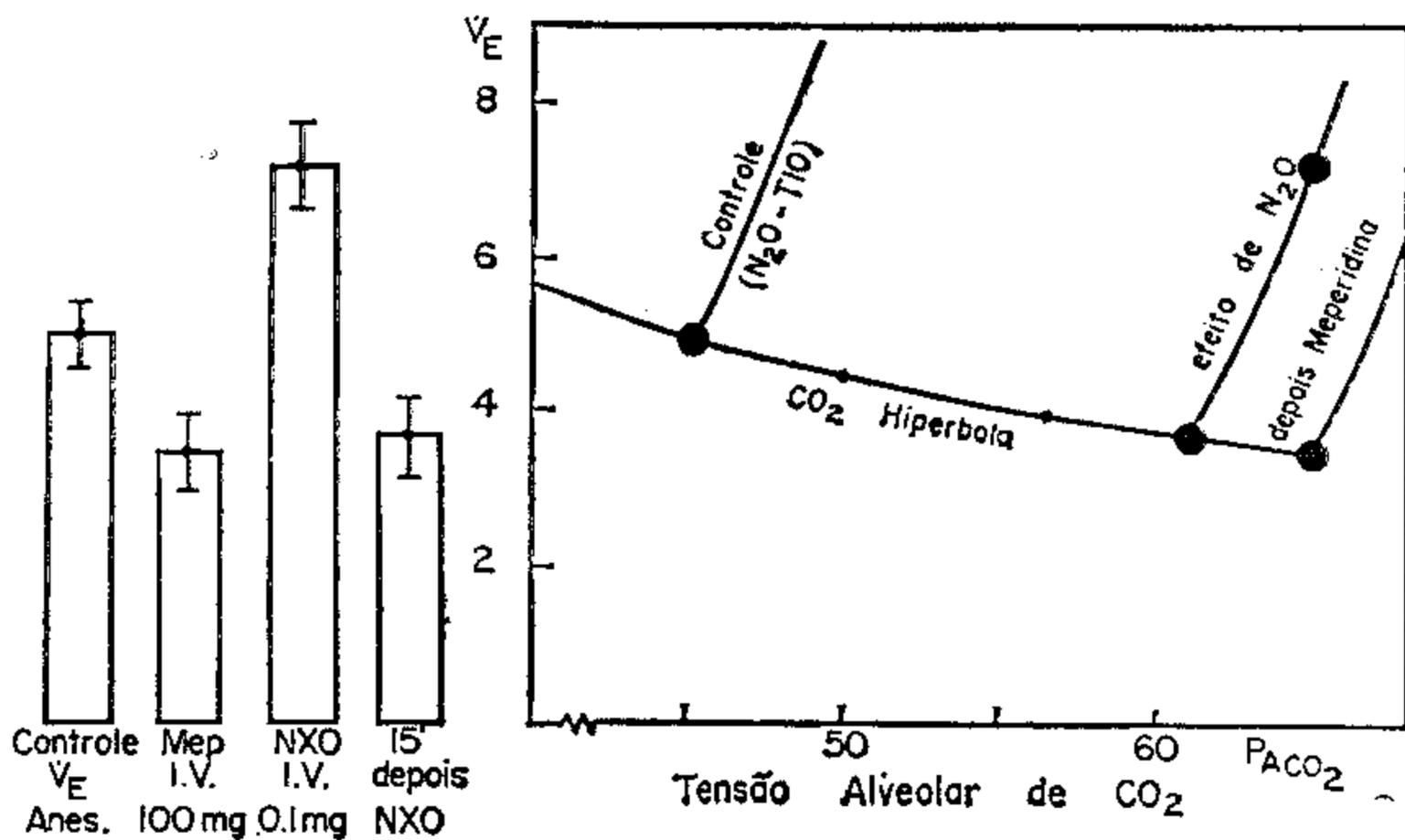


FIGURA 4

Duas formas de avaliação de drogas intra-operatórias. À esquerda estão quatro histogramas com mais ou menos erro padrão que parecem mostrar que após a depressão decorrente de meperidina, uma pequena dose de naloxeno (NXO, 0,1 mg) mais do que «reverte completamente» o efeito da meperidina (Mep IV 100 mg), mas que se «desgasta» rapidamente (15 min. após NXO). Entretanto, quando os resultados são transcritos no diagrama ventilação CO₂. Observa-se que apenas cerca de 20% de depressão de meperidina foi antagonizada. A ventilação elevada inicial após o naloxone deve-se a PaCO₂ elevada. A respiração aumentada elimina rapidamente parte dos depósitos orgânicos de CO₂, baixando a PaCO₂. Antagonismo verdadeiro de meperidina estimularia muito a hiperventilação acima de 20 l/min. que poderia perturbar a cirurgia. O paciente poderia ainda acordar e reclamar a operação.

do esta cerca de 5 l/min. O lado esquerdo da figura 4 mostra medidas experimentais do volume minuto. Uma dose adicional de meperidina foi então dada e quando a ventilação parecia outra vez estar estável foi encontrado ser aproximadamente 3 1/2 l/min. Depois foi feita uma dose venosa de 0,1 mg de *naloxane* e a ventilação melhorou muito rapidamente para mais de 7 l/min. Como isto estava acima da medida de mente a depressão respiratória da meperidina. Entretanto controle de 5 l/min, foi dito que o *naloxone* reverteu total-15 minutos após a ventilação foi novamente medida sem uso de droga adicional ou modificação na anestesia e a ventilação foi observada ter diminuído para 3,7 l/min. A interpretação desta medida foi que o *naloxone* tinha um efeito extremamente potente mas uma duração muito curta. O erro nesta interpretação é mostrado claramente quando os resultados são transcritos para o diagrama ventilação CO₂ na por-

ção direita da figura 4. A escala vertical, 1/min, é a mesma para ambos os lados da figura. O pontilhado cheio no lado direito representa a medida da ventilação mostrada como barras histogramáticas no lado esquerdo. As PCO_2 arteriais não foram medidas nesta experiência, podendo, contudo, ser avaliadas a partir das informações de que a ventilação manteve-se estável no estado controle, de tal forma que a ventilação do paciente e o ponto de CO_2 deve-se encontrar na hiperbole do CO_2 . Isto daria um valor de PCO_2 da ordem de cerca de 45 torr que poderia ser esperado em anestesia superficial com tiopental e óxido nitroso. Ao ser administrada meperidina venosa, a resposta ventilatória ao CO_2 foi desviada para a direita e conseqüentemente a ventilação caiu abaixo de 4 1/min conforme evidenciado pela linha chamada de naloxene foi de apenas 20% do necessário para reversão completa do efeito de meperidina. Entretanto, no momento em que a injeção de naloxene atingiu o cérebro, a PCO_2 deveria estar um pouco acima de 60. A linha chamada de efeito do naloxene é tracejada cerca de 20% da trajetória da linha após meperidina em relação à linha controle. Assim sendo, a injeção venosa de naloxene elevou a ventilação a 7 1/min. Essa ventilação extra retirou rapidamente o dióxido de carbono do organismo e a ventilação deve ter caído ao longo da linha correspondente ao efeito do naloxene até que o paciente retornasse ao estado de equilíbrio na hiperbole do CO_2 . Neste momento a ventilação estava abaixo de 4 1/min, estatisticamente indiferenciável do efeito decorrido da meperidina.

Observa-se, assim, que a afirmativa de que "o naloxene antagoniza completamente o efeito de meperidina por um curto período de tempo" constitui um erro. As alterações podem facilmente serem observadas e serem devido às alterações dinâmicas induzidas pela brusca estimulação da ventilação em presença de CO_2 muito alto. O diagrama sugere ainda a dificuldade que pode ser encontrada ao ser revertido de forma real e completa o efeito do narcótico em paciente estável cuja PCO_2 esteja em torno de 60. Se for promovida de forma súbita uma resposta ventilatória normal pela injeção de uma dose de naxolene capaz de promover reversão completa quando a PCO_2 está muito elevada, o paciente será estimulado a respirar em volumes minuto muito elevados com estímulo adicional pela PCO_2 alta, o que poderá fazer com que desperte com sensação de mal-estar e ansiedade. Desta forma a explicação adequada para os resultados experimentais é que uma pequena dose de naloxene, suficiente para corrigir 20% da depressão induzida pela meperidina, elevará a ventilação por um curto espaço de tempo, até que a ventila-

ção extra tenha removido parte do excesso de CO_2 acumulado. Em conseqüência a PCO_2 cairá em 4 ou 5 torr. Caso se deseje provocar uma queda adicional da PCO_2 , poder-se-á administrar uma pequena dose adicional de naloxene, sendo seu resultado aguardado no espaço de 5 a 19 minutos.

Devido ao perigo de provocar subitamente uma resposta normal em CO_2 na presença de PCO_2 elevada, esta é a forma racional para o uso de naloxene, ou seja, a administração de pequenas doses crescentes durante um certo tempo a fim de corrigir lentamente a acidose respiratória.

Tal informação sobre a curva dose resposta de várias drogas depressoras e estimulantes, e na cinética das trocas de CO_2 com súbita alteração da ventilação, está sendo atualmente acumulada em laboratórios de todo o mundo. Tais informações contribuirão para o reconhecimento dos diferentes tipos de depressão respiratória, ajudando na avaliação das alterações quantitativas, que levarão à melhoria no tratamento aos pacientes. Num determinado paciente, a medida da ventilação ou da tensão de CO_2 arterial não é tão útil quanto a medida de ambos simultaneamente.

SUMMARY

A QUANTITATIVE EVALUATION OF RESPIRATORY DEPRESSION

The meaning of «respiratory depression», a word in daily use by the anesthesiologist, expresses only a qualitative effect, but new drugs are being evaluated, which made it necessary to obtain more accurate measurements.

In order to increase the exactness of physiologic and pharmacologic concepts, a quantitative evaluation of respiratory depression is proposed. This may be accomplished by the use of a diagram relating carbon dioxide tension and ventilatory response before and after the use of certain drugs (dose-response to pharmacologic techniques). Arterial or alveolar carbon dioxide tensions are represented on the vertical axis while the ventilatory response (ventilometry) is represented on the horizontal axis. Dose-response curves are obtained when the effects of drugs are plotted on this diagram.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellville J M, Seed J C — The effect of drugs on the respiratory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 21:727, 1960.
2. Hudson H E, Harber P I, Smith T C — Respiratory depression from alkalosis and opioid interaction in man. *Anesthesiology* 40:543, 1974.
3. Lambertsen C J — Carbon dioxide and respiration in acid-base homeostasis. *Anesthesiology* 21:642, 1960.
4. Larson C P, Eger II E I, Murllem M, Buechel D R, Muson E S, Eisele J H — The effects of diethyl ether and methoxyflurane on ventilation: II. A comparative study in man *Anesthesiology* 30:174, 1969.
5. Muson E S, Larson C P, Badad A A, Regan M J, Buechel D R, Eger II E Z — The effects of halothane, fluroxene and cydopropane on ventilation: a comparative study in man. *Anesthesiology* 27:716, 1966.