

Figura 8. Modelo monocompartimental. Na ilustração a lidocaína é aplicada no tecido gorduroso, casos de lipoaspiração, desta forma a absorção ( $K_{21}$ ) se dá tão vagarosamente que a eliminação ( $K_{el}$ ) se dá a partir do compartimento central.

- **MULTICOMPARTIMENTAIS:** Os modelos de DOIS (BICOMPARTIMENTAL) ou TRÊS (TRICOMPARTIMENTAIS) compartimentos são os mais usados em anestesia. No modelo Bicompartimental (Figura 9) após a injeção do agente venoso a droga se distribui ( $K_{12}$ ) rapidamente para os tecidos (fase de distribuição), após a diminuição da concentração do fármaco no compartimento central ocorrida pela eliminação da droga ( $K_{el}$ ) pelo metabolismo e excreção o agente deixa os tecidos ( $K_{21}$ ) e volta ao compartimento central. Nos modelos tricompartimentais (Figura 10) a 1ª fase de declínio da concentração é devido à distribuição do fármaco aos tecidos mais vascularizados ( $K_{12}$ ), após esta fase ocorre à redistribuição ( $K_{13}$  e  $K_{21}$ ) responsável pela 2ª fase de declínio e por fim a eliminação ( $K_{el}$ ) responsável pela 3ª fase.

## Modelos Compartmentais

### bicompartmental

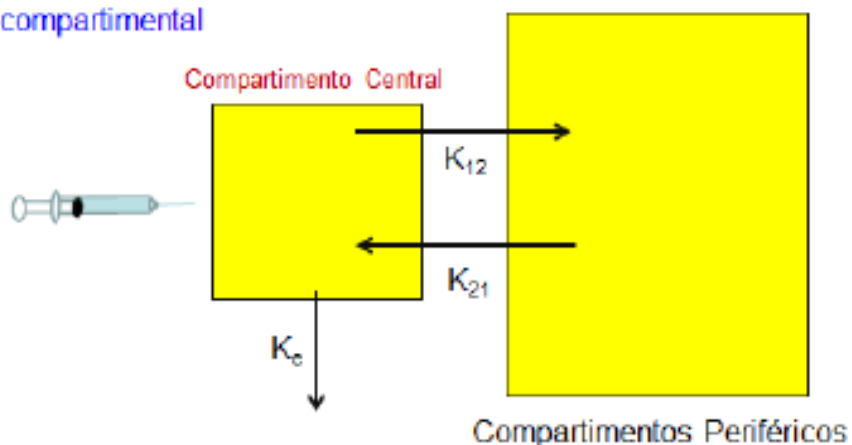


Figura 9. Modelo bicompartmental. Na ilustração a droga sofre duas etapas de declínio, sendo uma pela distribuição aos tecido ( $K_{12}$ ) e a segunda pela eliminação ( $K_{el}$ ).

## Modelos Compartmentais

### tricompartimental

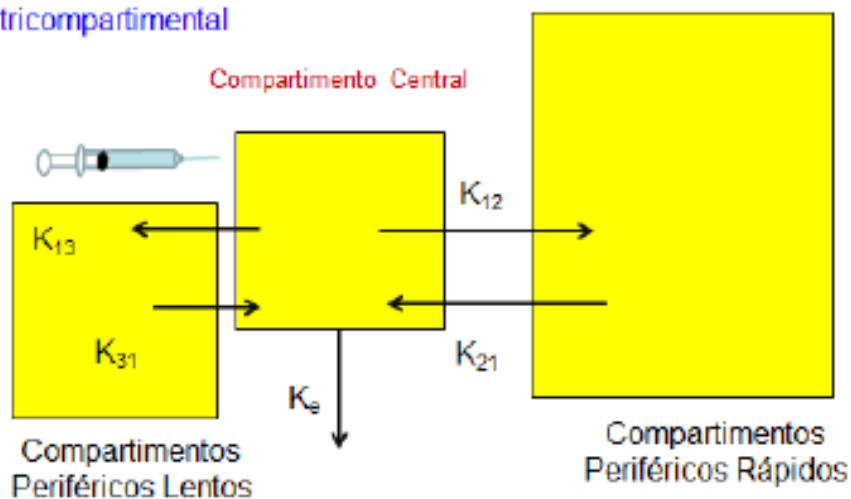


Figura 10. Modelo tricompartimental. Na ilustração a droga sofre três etapas de declínio, sendo uma pela distribuição aos tecidos ( $K_{12}$ ), a segunda pela redistribuição ( $K_{13}$  e  $K_{21}$ ) e finalmente a eliminação ( $K_{el}$ ) responsável pela 3ª fase.

Os modelos bicompartmentais são mais usados para os agentes venosos usados em dose única ou apenas uma aplicação. Já os modelos de três compartimentos são usados para agentes em doses repetidas. Outro conceito

importante são as chamadas meia-vidas de: distribuição ( $t_{1/2}$  alfa) e eliminação ( $t_{1/2}$  beta).

- ( $t_{1/2}$  alfa): Tempo necessário para que 50% da droga se distribua nos tecidos. Em modelos tricompartimentais esta meia vida ainda se divide em: distribuição rápida ( $\pi$ ) – tecidos ricamente vascularizados e lenta ( $\beta$ ) – tecidos pobremente vascularizados (Figura 11).
- ( $t_{1/2}$  beta): Tempo necessário para que 50% da droga seja eliminada do organismo:
- Meia vida CONTEXTO-SENSITIVA: tempo necessário para que a concentração plasmática de uma droga diminua para 50% após a interrupção da infusão contínua.

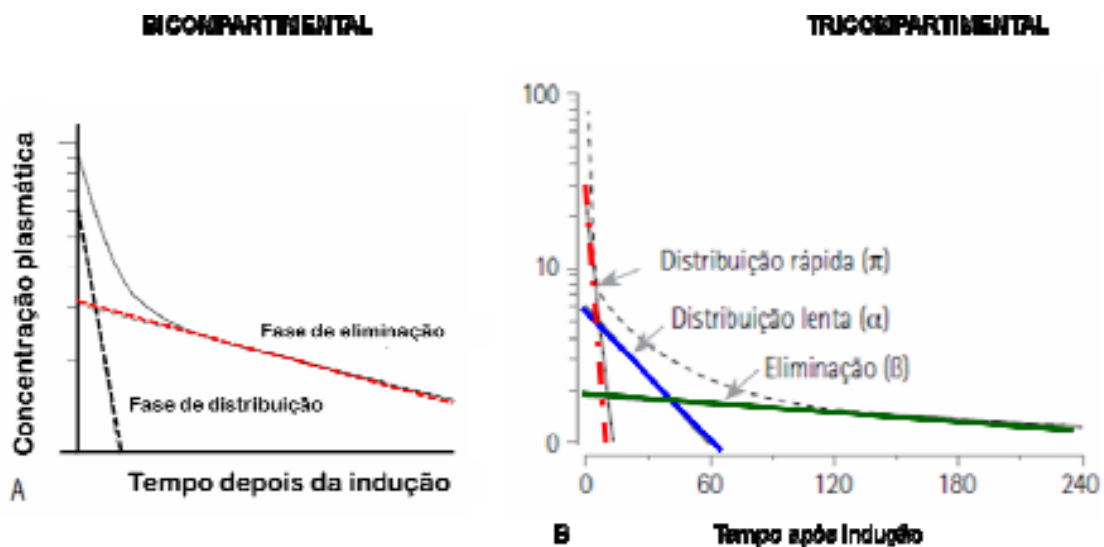


Figura 11. Meia-vidas de distribuição ( $t_{1/2}$  alfa) e eliminação ( $t_{1/2}$  beta)(A). Em B modelos tricompartimentais: distribuição rápida ( $\pi$ ) – tecidos ricamente vascularizados e lenta ( $\beta$ ) – tecidos pobremente vascularizados.

## JANELA TERAPÊUTICA

Outro conceito importante diz respeito à janela terapêutica. Esta representa o intervalo de dose ou área (ou faixa) entre a dose eficaz mínima, e, a dose máxima permitida. Portanto, corresponde a uma faixa plasmática aceitável na qual os resultados terapêuticos são positivos. (Figura 12).

### Janela Terapêutica

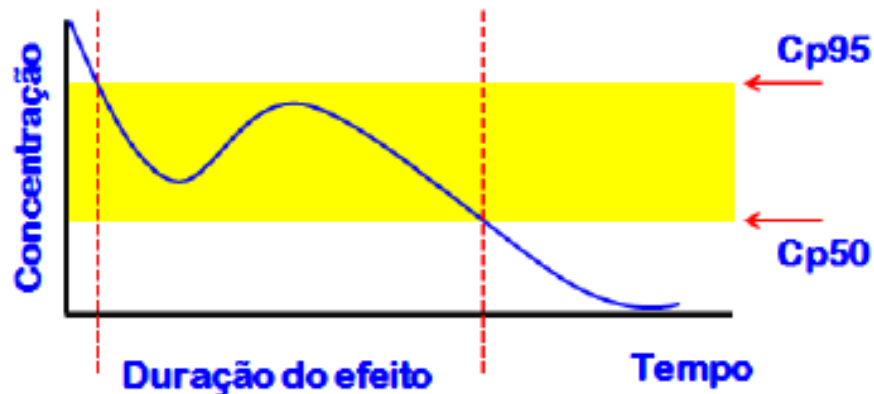


Figura 12. Faixa) entre a dose eficaz mínima (Cp50), e, a dose máxima permitida (Cp95). Portanto, corresponde a uma faixa plasmática aceitável na qual os resultados terapêuticos são positivos, ou seja, ocorre anestesia.

## METABOLISMO E EXCREÇÃO

Também chamado de CLEARANCE, o termo refere-se a capacidade que o organismo tem de retirar fármaco do plasma, sendo esta eliminação por meio do metabolismo, geralmente hepático, e excreção dos metabólitos, porém em alguns casos estas drogas podem ser eliminadas de forma inalterada.

## ASPECTOS DA FARMACODINÂMICA

**MECANISMO DE AÇÃO** – O (Quadro 3) apresenta resumidamente os prováveis mecanismos de ação para o efeito hipnótico e anestésico dos agentes venosos.

Quadro 3. Mecanismo de ação dos agentes venosos: GABA – potencialização ou mimetismo da ação deste neurotransmissor; Os demais neurotransmissores o efeito é de inibição; alterações iônicas

MEC. DE AÇÃO	
• GABA;	
• GLICINA;	
• GLUTAMATO;	
• Receptores excitatórios: nicotínicos da Acetilcolina e Serotonina (5HT <sub>3</sub> );	
• ÍONS : Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Mg <sup>++</sup>	ocupando o sítio de ligação ou modificando o canal.

**CLASSIFICAÇÃO:** Devido à importância dos barbitúricos para a anestesia geral intravenosa, ela é classificada em:

- ❖ Barbitúrica: Pentobarbital Sódico e Tiopental Sódico;
- ❖ Não barbitúrica: Etomidato (imidazólico) e Propofol (alquilfenol).

### ANESTESIA GERAL INTRAVENOSA BARBITÚRICA

O ácido barbitúrico é formado pela condensação do ácido malônico e da uréia (Figura 13-A). A substituição do oxigênio por uma molécula de enxofre (S) (Figura 13-B) dá origem ao tiobarbiturados.

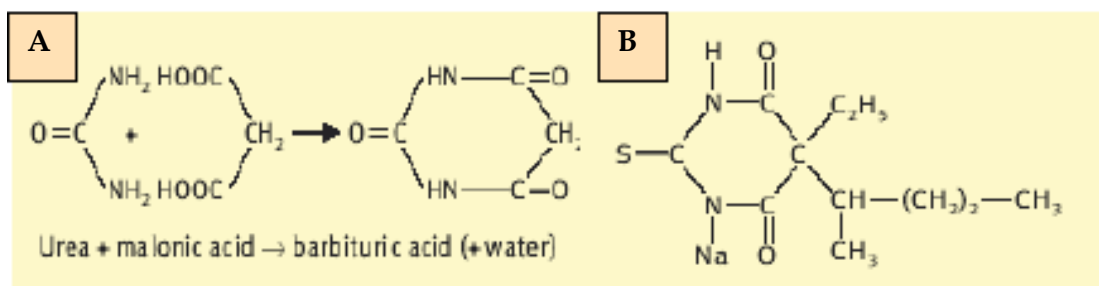


Figura 13. Representação química da obtenção do Tiopental Sódico pelo acréscimo de enxofre no ácido barbitúrico, derivado a união de uréia e a ácido malônico. Fonte: (PANDIT, 2007)

**Representantes:** Tiopental Sódico e Pentobarbital.

**Ações no Sistema Nervoso:** causam diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (PIC), com ou nenhuma ação analgésica; pode causar, em doses baixas, leve sedação até mesmo o coma anestésico (doses altas).

**No sistema cardiovascular:** são depressores dose dependentes; sensibilizam o coração à ação das catecolaminas, diminuem a pressão sanguínea, levando a hipotensão diminuindo o débito cardíaco. Favorecem o aparecimento de arritmias cardíacas, acarretam em estimulação tanto simpática quanto parassimpática, levando a desordem cardiovascular, em pequenos animais concentrações acima de 2,5% podem levar ao aparecimento de tromboflebite.

**No sistema respiratório:** podem determinar depressão respiratória considerada, pode ocorrer apnéia transitória, portanto devemos ter sempre a mão suporte ventilatório, em associação a outros fármacos depressores sua ação é mais perigosa ainda. A literatura cita o aparecimento de laringoespasma, porém em nossa experiência nunca observamos tal efeito, sendo este ainda minimizado com o uso de MPA.

**Outras ações:** Após a diluição o tiopental sódico pode permanecer por refrigeração até por 48 horas, esta solução tem pH em torno de 11 a 12, conferindo a este fármaco extrema alcalinidade, portanto com ação bacteriostática, devido esta característica o tiopental é incompatível com outros fármacos e muito irritante dos tecidos. Podem ocasionar desta forma quando injetados fora dos vasos necrose tecidual e tromboflebite. Os barbitúricos de forma em geral, em doses baixas, podem desencadear indução enzimática, com doses maiores há uma desordem deste metabolismo, aumentando o tempo de ação por baixa eliminação e grande redistribuição, levando ao prolongamento do tempo de eliminação, por isso seu efeito cumulativo. Metabolismo hepático com metabólitos inativos, curta duração de ação, porém meio vida contexto sensitiva é alta, faz rápida redistribuição e possui efeito cumulativo, ou seja, não se presta a infusão contínua ou a doses repetidas.

**Usos:** Tiopental Sódico: indução da anestesia e cirurgias de curta duração (15min), procedimentos não invasivos, como raio-x, drenagem de abscessos, etc. Já o Pentobarbital Sódico tem seu uso muito mais voltado a anestesia de animais de laboratório.

## ANESTESIA GERAL INTRAVENOSA NÃO BARBITÚRICA

Os anestésicos gerais intravenosos não barbitúricos são representados pelo Alquilfenol, Propofol e pelo derivado Imidazólico, Etomidato, estes dois representantes, em Medicina Veterinária, possuem indicação específica.

### PROPOFOL

O 2,6 diisopropilfenol (propofol) é um anestésico geral que apresenta características desejáveis como efeito ultra-curto, metabolismo rápido e baixa toxidez, podendo ser utilizado para indução ou manutenção da anestesia. Está apresentado numa emulsão que contém óleo de soja (10%), clara de ovo fosfatada e purificada (1,2%) e glicerol (2,5%), esta solução é estável em temperatura ambiente e não sofre ação da luz.

Assim como os demais anestésicos gerais age também na estabilização de membranas e potencialização do GABA. Assim como o Tiopental, também tem fraca ação analgésica. No sistema cardiovascular determina as mesmas ações do Tiopental, porém segundo (NATALINI, 2007) o Propofol não determina arritmias e taquicardias. Em trabalho realizado com cães intubados sob anestesia geral com propofol ou tiopental, os autores não observaram diferenças significativas entre os dois fármacos quanto ao aparecimento de arritmias durante o ato da intubação (VEIGA et al, 2000).

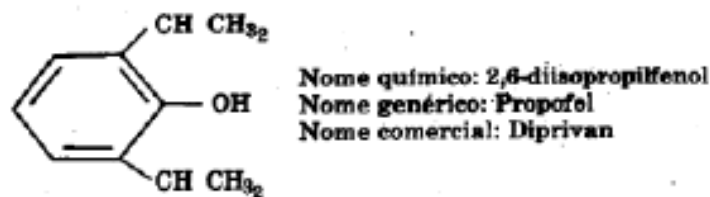


Figura 14. Estrutura química do Propofol (Fonte: (CHEIBUB; MAGELLA, 1990))

Nos sistema respiratório o propofol determina depressão acentuada, igual ou superior ao Tiopental, as chances de apnéia com este fármaco estão aumentadas, porém se sua aplicação for lenta a chance deste fato acontecer é rara.

Após administração venosa em dose única, as concentrações sanguíneas do propofol declinam rapidamente, devido à sua rápida distribuição o que o faz ter rápido início de ação, outra característica importante do propofol, que o coloca em posição de destaque, é sua capacidade de não ter efeito cumulativo, quando administrado em doses sucessivas, sua rápida metabolização hepática, seus

grandes reservatórios de drogas, e sua lenta redistribuição, garantem que os níveis plasmáticos nunca alcancem níveis anestésicos.

Outro fato importante é que o propofol pode causar dor à injeção, em alguns casos os animais durante a indução chegam a puxar o membro ou até mesmo a reagir agressivamente à aplicação do propofol, desta forma devem ser evitadas veias de pequeno calibre. Outra solução é a sua aplicação juntamente com analgésicos opióides.

## ETOMIDATO

O etomidato é um hipnótico de curta duração para uso intravenoso e de ampla margem de segurança, sintetizado na década de 70, é farmacologicamente um derivado imidazólico, hidrossolúvel com pH ácido. A indução do sono pelo etomidato é rápida, tem curta duração e seu efeito é menos dependente da redistribuição do que os barbitúricos de curta duração. O etomidato não deprime a função ventilatória nas doses clínicas habituais, apesar de exibir uma apnéia transitória após sua administração. Não é liberador de histamina nem se conhece caso de reações anafilatóides. Sua grande utilização em Medicina Veterinária se prende ao fato de fazer parte do arsenal de fármacos utilizados na anestesia de pacientes com cardiopatias, devido a sua natureza de não alterar a estabilidade do miocárdio.

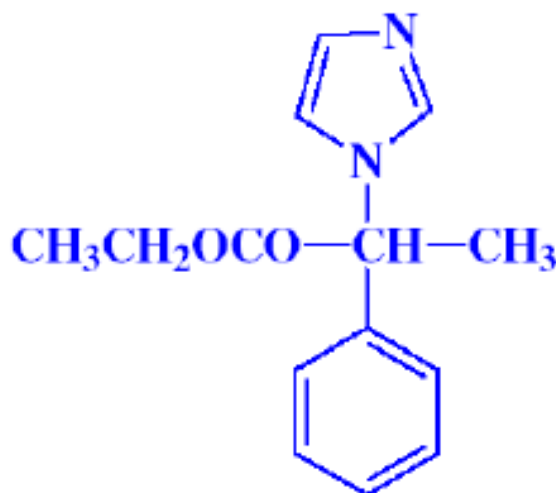


Figura 15. Estrutura Química do Etomidato .

O etomidato, quando utilizado para indução de anestesia, produz uma redução do cortisol e da aldosterona plasmática, que permanecem suprimidas por 6 a 8 horas. As suas concentrações, usualmente, retornam aos níveis basais dentro de



24 horas. O etomidato parece ser um inibidor reversível específico da 11-beta-hidroxilação da síntese de esteróides supra-renais. Por estas características, este fármaco, possui atividade imunodepressora, o que pode se tornar um risco em cirurgias.

## **ANESTESIA GERAL INALATÓRIA**

A Anestesia Geral Inalatória compreende a aplicação de um agente anestésico volátil ou um gás anestésico por via pulmonar, uma das suas principais vantagens é a sua baixa taxa de metabolização, aliada a segurança na manutenção dos planos anestésicos.

### **PROPRIEDADES DE UM ANESTÉSICO GERAL INALATÓRIO IDEAL**

- ❖ Não deve formar misturas inflamáveis ou explosivas com ar, oxigênio ou óxido nítrico.
- ❖ Deve possuir estabilidade molecular intrínseca, não sendo decomposto pela luz ou pela cal sodada, nem exigir a adição de preservativos para seu armazenamento.
- ❖ Deve ser relativamente potente, permitindo o emprego de altas concentrações de oxigênio.
- ❖ Deve possuir baixa solubilidade sangüínea, de modo a proporcionar indução e reversão rápidas.
- ❖ Não deve ter odor desagradável nem ser irritante para as vias aéreas, permitindo suave indução da anestesia.
- ❖ Não deve sofrer biotransformação nem apresentar toxicidade específica para órgãos, mesmo quando ocorrer exposição crônica a baixas concentrações como nas salas cirúrgicas.
- ❖ Mínima depressão cardiovascular e respiratória.
- ❖ Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central prontamente reversíveis, associando algum grau de analgesia a hipnose; ausência de efeitos excitatórios sobre o Sistema Nervoso Central.
- ❖ Não deve sensibilizar o miocárdio às catecolaminas nem apresentar interações adversas com outros fármacos.

## CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES INALATÓRIOS

São classificados quanto a sua estrutura química em:

✓ **HALOGENADOS**: CLOROFÓRMIO, HALOTANO,  
ISOFLUORANO, SEVOFLUORANO e DESFLUORANO;

✓ **NÃO HALOGENADOS**: ÉTER DIETÍLICO e  
ÓXIDO NITROSO (GÁS)

## CONCEITOS FARMACOLÓGICOS BÁSICOS

**ABSORÇÃO**: corresponde à passagem de anestésico do alvéolo ao sangue. O modelo cardiopulmonar da absorção de anestésico dos alvéolos para a circulação e da distribuição do anestésico da circulação para os tecidos permite determinar a velocidade de aumento da pressão parcial do anestésico no SNC. Desta forma, a absorção sofre influência do:

- Débito cardíaco (fluxo sanguíneo pulmonar);
- Ventilação pulmonar;
- Velocidade de passagem do anestésico do aparelho ao alvéolo.

Para entendimento do mecanismo de absorção dos anestésicos inalatórios é importante o conhecimento do conceito da: **PRESSÃO PARCIAL DE UM GÁS**: esta é a pressão que esse gás exerce no meio (sangue ou tecidos). Em **EQUILÍBRIO** as pressões **PARCIAIS** dos gases, não importa o estado, **SÃO SEMPRE IGUAIS**, embora possam estar em concentrações diferentes. À medida que fornecemos a mistura gasosa, de anestésico ao paciente, as pressões parciais destes gases vão aumentando nos diversos meios, até que estas atinjam o equilíbrio.

Temos então: ao iniciarmos a administração do agente anestésico a Pressão Parcial deste é maior no aparelho de anestesia, vale lembrar que estes gases se difundem sempre de forma passiva, de onde tem mais para onde tem menos. Sendo assim, gradativamente as pressões parciais no ar inspirado ( $P_I$ ) vão aumentando e conseqüentemente a pressão parcial do alvéolo ( $P_{alv}$ ) também aumentará até que