

Farmacologia dos Anestésicos Gerais

Jacob Wouden e Keith W. Miller

Introdução

Caso

Farmacodinâmica dos Anestésicos Inalatórios

A Concentração Alveolar Mínima (CAM)

Índices Terapêuticos e Analgésicos

A Regra de Meyer-Overton

Farmacocinética dos Anestésicos Inalatórios

Conceitos da Fisiologia Respiratória

Equilíbrio Local

Equilíbrio Global

O Modelo de Absorção

Equilíbrio entre a Pressão Parcial Alveolar e a Pressão Parcial

Inspirada

Equilíbrio entre a Pressão Parcial nos Tecidos e a Pressão Parcial

Alveolar

A Etapa Limitante da Taxa

Aplicações do Modelo de Absorção

Efeitos das Alterações Ventilatórias

Efeitos das Alterações no Débito Cardíaco

Efeitos da Idade

Efeitos dos Estados Anormais

Controle da Indução

Recuperação

Farmacologia dos Anestésicos Gerais e Adjuvantes

Anestésicos Inalatórios

Anestésicos Intravenosos

Fármacos Adjuvantes

Anestesia Balanceada

Mecanismo de Ação dos Anestésicos Gerais

A Regra de Meyer-Overton e a Hipótese de Lipossolubilidade

Efeitos sobre os Canais Iônicos

Conclusão e Perspectivas Futuras

Leituras Sugeridas

Apêndice A: Abreviaturas e Símbolos

Apêndice B: Equações

INTRODUÇÃO

Antes da descoberta dos **anestésicos gerais**, a dor e o choque reduziam muito a possibilidade de intervenção cirúrgica. Houve grande redução da mortalidade pós-operatória após a primeira demonstração pública do uso de **éter dietílico** no Massachusetts General Hospital em 1846. Desde então, a administração de substâncias para a indução e a manutenção da anestesia tornou-se uma especialidade médica separada. O anestesiológico moderno é responsável por todos os aspectos da saúde do paciente durante a cirurgia. Como parte desse processo, o anestesiológico controla a profundidade da anestesia e mantém o equilíbrio homeostático com um arsenal de anestésicos inalatórios e intravenosos, além de muitos fármacos adjuvantes.

Os anestésicos gerais induzem a depressão generalizada e reversível do sistema nervoso central (SNC). A anestesia geral provoca a perda da percepção de todas as sensações. O estado anestésico inclui perda da consciência, amnésia e imobilidade (ausência de resposta a estímulos nocivos), mas não necessariamente analgesia completa. Outros efeitos desejáveis provocados pelos anestésicos ou adjuvantes durante a cirurgia incluem relaxamento muscular, perda dos reflexos autônomos, analgesia e ansiólise. Todos esses efeitos facilitam a execução segura e indolor do procedimento; alguns efeitos são mais importantes em certos tipos de cirurgia do que outros. Por exemplo, a cirur-

gia abdominal requer relaxamento quase total dos músculos abdominais, ao passo que a neurocirurgia costuma demandar anestesia leve, que possa ser interrompida rapidamente quando o neurocirurgião precisar avaliar a capacidade do paciente de responder a comandos.

A estrutura deste capítulo permite compreender a farmacodinâmica e a farmacocinética dos anestésicos gerais no contexto das variáveis fisiológicas e fisiopatológicas. Após apresentar a farmacologia de agentes específicos e como alcançar uma anestesia balanceada, o capítulo analisa os conhecimentos atuais sobre o mecanismo de ação dos anestésicos gerais.

■ Caso

Matthew tem 7 anos, pesa 20 kg e vem sendo submetido a poliquimioterapia para tratamento de um osteossarcoma agressivo no fêmur direito. Agora chegou o momento da ressecção cirúrgica.

- 20h (véspera da cirurgia): Dr. Snow, o anestesiológico, tranquiliza o paciente e recorda a importância do jejum após a meia-noite para evitar aspiração do conteúdo gástrico durante a anestesia geral.
- 6h30: Matthew agarra-se à mãe e está ansioso, debilitado e com um pouco de dor. Os sinais vitais são estáveis com pulso acelerado de 120 e pressão arterial de 110/75. Administra-se uma dose oral de midazolam (um benzodiazepínico; ver Cap.

- 11) para aliviar a ansiedade e permitir que Matthew se separe dos pais.
- 7h: O Dr. Snow injeta uma pequena quantidade de lidocaína no tecido subcutâneo (um anestésico local; ver Cap. 10) antes de inserir um cateter intravenoso (que ele esconde cuidadosamente de Matthew até o último momento). Através do cateter, o Dr. Snow administra uma infusão de sulfato de morfina (um opióide; ver Cap. 16) para produzir analgesia.
 - 7h30: O Dr. Snow induz rapidamente a anestesia com um bolo intravenoso de 60 mg (3 mg/kg) de tiopental (um barbitúrico; ver Cap. 11). Em 45 segundos, Matthew está em estado de anestesia profunda. O médico acrescenta uma dose intravenosa de succinilcolina (um relaxante muscular despolarizante; ver Cap. 8) para facilitar a intubação e inicia respiração artificial.
 - 7h32: Uma mistura de anestésicos gerais inalatórios, contendo isoflurano a 2%, óxido nitroso a 50% e oxigênio a 48%, é administrada por meio do ventilador para manter a anestesia.
 - 7h50: Matthew não responde, nem por movimento nem por aumento do tônus simpático (p. ex., aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial), à primeira incisão cirúrgica.
 - 8h20: O Dr. Snow nota sobressaltado que o pulso de Matthew caiu para 55 e a pressão arterial para 85/45. Autocensurando-se por ter esquecido de diminuir a pressão parcial inspirada do anestésico quando sua pressão parcial no sangue venoso misto aumentou, ele reduz o nível de isoflurano inspirado para 0,8% enquanto mantém o nível de óxido nitroso em 50%. O pulso e a pressão arterial de Matthew voltam ao normal em 15 minutos.
 - 12h35: Após uma longa cirurgia, o Dr. Snow interrompe a administração de isoflurano e óxido nitroso e passa a administrar oxigênio puro durante alguns minutos.
 - 12h45: Em menos de 10 minutos, Matthew está respirando espontaneamente e pode responder a perguntas, embora ainda esteja um pouco atordoado. Os pais de Matthew estão aliviados por vê-lo desperto e alerta após mais de 5 horas de anestesia.

QUESTÕES

1. O que determina a taxa de indução e recuperação da anestesia? Quais as diferenças entre crianças e adultos?
2. Por que é necessário reduzir a pressão parcial inspirada de isoflurano alguns minutos após o início do procedimento (o que inicialmente o Dr. Snow esqueceu)?
3. Quais são as vantagens de usar uma mistura de dois anestésicos (nesse exemplo, óxido nitroso e isoflurano) em vez de apenas um deles?
4. Por que o Dr. Snow administrou oxigênio puro durante alguns minutos após a interrupção do anestésico?

FARMACODINÂMICA DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os anestésicos gerais são bem distribuídos em todas as partes do corpo, havendo maior concentração no tecido adiposo. O SNC é o principal local de ação dos anestésicos. O mais provável é que a perda da consciência e a amnésia sejam decorrentes da ação supra-espinal (isto é, no tronco encefálico, mesencéfalo e córtex cerebral), e a imobilidade em resposta a estímulos nocivos seja causada por depressão das vias sensoriais e motoras supra-espinais e espinais. Os anestésicos gerais agem de

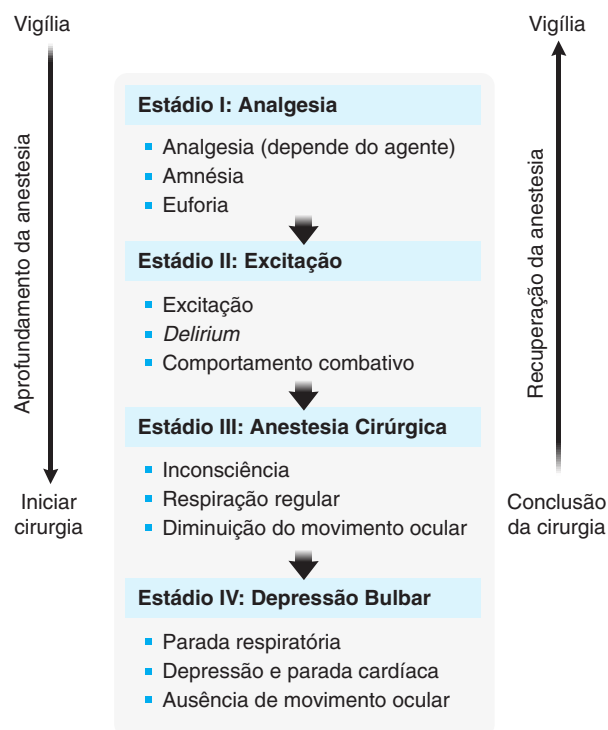


Fig. 15.1 Os estágios da anestesia. O estado de aprofundamento da anestesia pode ser dividido em quatro estágios, baseados em observações com o éter dietílico. A analgesia do estágio I é variável e depende do anestésico específico. Com indução rápida, o paciente passa rapidamente pela indesejável fase de "excitação" (estádio II). A cirurgia geralmente é realizada no estágio III. O anestesiológista deve ter cuidado para evitar o estágio IV, que começa com parada respiratória. A parada cardíaca ocorre mais tarde no estágio IV. Durante a recuperação da anestesia, o paciente passa por esses estágios na ordem inversa.

forma diferente nas diversas partes do SNC, dando origem aos estágios clássicos observados com o aprofundamento do plano anestésico (Fig. 15.1).

A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM)

O anestesiológista, para controlar a profundidade da anestesia, deve regular com muita precisão o nível de anestésico no SNC. Esse nível é indicado pela pressão parcial do anestésico no SNC, também chamada de **pressão parcial no SNC**, P_{SNC} . (Ver no Boxe 15.1 uma análise das pressões parciais comparadas às concentrações e, no Apêndice A, um glossário de abreviaturas e símbolos.) O anestesiológista mantém a P_{SNC} dentro da faixa desejada variando a **pressão parcial inspirada**, P_I . Como não é possível monitorar diretamente a P_{SNC} , costuma-se calculá-la a partir da **pressão parcial alveolar**, P_{alv} . A pressão parcial alveolar é útil como substituta da P_{SNC} , porque a P_{SNC} acompanha a P_{alv} com apenas um pequeno retardo (ver adiante). A P_{alv} pode ser medida diretamente como a pressão parcial do anestésico no gás expirado final, quando o espaço morto não contribui mais para o gás expirado.

A pressão parcial alveolar que resulta na anestesia mais leve possível é denominada **concentração alveolar mínima (CAM)**. Especificamente, a CAM é a pressão parcial alveolar que extingue o movimento em resposta a uma incisão cirúrgica em 50% dos pacientes. A potência de um anestésico está inversamente relacionada à sua CAM. Se a CAM é pequena, a potência é alta, e uma pressão parcial relativamente baixa será suficiente para causar anestesia. Por exemplo, o **isoflurano**

BOXE 15.1 Pressão Parcial Versus Concentração

A **pressão parcial** do gás A em uma mistura de gases é a parte da pressão total representada pelo gás A. Nos gases ideais, a pressão parcial do gás A é calculada multiplicando-se a pressão total pela fração molar de A na mistura (isto é, a fração de moléculas na mistura representada pelo gás A). A concentração de gás A na mistura ($[A]_{\text{mistura}}$) é o número de moles de gás A (n_A) dividido pelo volume (V); $[A]$ mistura também pode ser calculada pela equação do gás ideal dividindo-se a pressão parcial do gás A (P_A) pela temperatura (T) e a constante universal dos gases (R).

$$[A]_{\text{mistura}} = n_A/V = P_A/RT$$

Os anestésicos inalatórios dissolvem-se nos tecidos do corpo, como o sangue e o encéfalo. A pressão parcial de um gás dissolvido em um líquido é igual à pressão parcial do gás livre em equilíbrio com aquele líquido. No caso dos gases, as pressões parciais são convenientes porque as pressões parciais em todos os compartimentos são iguais em equilíbrio. Isso é verdade, não importa se os compartimentos contêm o gás na forma gasosa (alvéolos) ou dissolvida (tecidos). Em contrapartida, as concentrações nos diferentes compartimentos não serão iguais em equilíbrio. Para converter a pressão parcial de um gás dissolvido em sua concentração no solvente, a pressão parcial é multiplicada por uma medida da solubilidade conhecida como **coeficiente de partição solvente/gás**.

— que tem uma CAM de 0,0114 atm — é muito mais potente do que o **óxido nitroso** — que tem uma CAM de 1,01 atm (Quadro 15.1).

ÍNDICES TERAPÊUTICOS E ANALGÉSICOS

A abolição da resposta a estímulos muito nocivos, como a intubação endotraqueal, requer uma pressão parcial de anestésico maior do que a necessária para a perda de resposta a uma incisão cirúrgica (Fig. 15.2). Pressões parciais ainda maiores de anestésico causam depressão bulbar. Em geral, porém, os anestésicos têm **curvas dose-resposta** íngremes e baixos índices terapêuticos, definidos como a razão entre a DL_{50} (a pressão parcial que é letal em 50% das pessoas) e a CAM (que é análoga à DE_{50} ; ver Cap. 2). Além disso, a variabilidade de

resposta dos pacientes a uma determinada dose de anestésico é pequena. Portanto, em todos os pacientes, os níveis de anestésico que causam parada respiratória e cardíaca não são muito maiores do que os níveis que causam anestesia geral. Também deve ser notado que não existem antagonistas farmacológicos dos anestésicos gerais para neutralizar níveis acidentalmente altos do anestésico. Embora essas desvantagens sejam parcialmente compensadas pela capacidade de controlar a P_{SNC} através do controle da P_i , a combinação de baixo índice terapêutico e ausência de antagonista significa que os anestésicos são fármacos perigosos que exigem treinamento especializado para administração apropriada e segura.

O alívio da dor (analgesia) pode ou não ocorrer com uma pressão parcial menor do que a necessária para anestesia cirúrgica. A pressão parcial em que 50% das pessoas perdem a nocicepção é a PA_{50} (pressão parcial que provoca analgesia em 50% dos pacientes), e o **índice analgésico** é a razão entre CAM e PA_{50} . Um índice analgésico alto significa que a analgesia é induzida em uma pressão parcial de anestésico muito menor do que a necessária para anestesia cirúrgica. Por exemplo, o óxido nitroso tem um alto índice analgésico e é um bom analgésico, ao passo que o **halotano** tem baixo índice analgésico e é um analgésico insatisfatório.

A REGRA DE MEYER-OVERTON

A potência de um anestésico pode ser prevista a partir de suas características físico-químicas. O previsor mais fidedigno foi a solubilidade do anestésico em azeite de oliva (ou em outro solvente lipofílico, como o octanol), indicado pelo **coeficiente de partição óleo/gás**, $\lambda(\text{óleo/gás})$ (Boxe 15.2). Especificamente, *a potência de um anestésico é diretamente proporcional à sua lipossolubilidade*. Ou seja, *quando o $\lambda(\text{óleo/gás})$ aumenta, a CAM diminui*.

A relação entre CAM e $\lambda(\text{óleo/gás})$ é tal que a CAM multiplicada pelo $\lambda(\text{óleo/gás})$ é quase constante, seja qual for a identidade do anestésico. Como a multiplicação do coeficiente de partição pela pressão parcial determina a concentração do anestésico (Boxe 15.2), isso equivale a dizer que, em CAM igual a 1, a concentração do anestésico em um solvente lipofílico (como o azeite de oliva) é quase constante para todos os anestésicos. Assim, a CAM, que varia com a identidade do anestésico, é, na verdade, a pressão parcial necessária para obter uma concentração específica do anestésico em um meio lipofílico, como as duplas camadas lipídicas no SNC. Essa correlação,

QUADRO 15.1 Propriedades dos Anestésicos Inalados

ANESTÉSICO	CAM (atm)	COEFICIENTES DE PARTIÇÃO SOLVENTE/GÁS		CONCENTRAÇÃO EM ÓLEO A 1 CAM $\lambda(\text{óleo/gás}) \times \text{CAM}$ ($L_{\text{gás}} L_{\text{tecido}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$)
		$\lambda(\text{óleo/gás})$ ($L_{\text{gás}} L_{\text{tecido}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$)	$\lambda(\text{sangue/gás})$ ($L_{\text{gás}} L_{\text{tecido}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$)	
Óxido nitroso	1,01	1,4	0,47	1,4
Desflurano	0,06	19	0,45	1,1
Sevoflurano	0,02	51	0,65	1,0
Éter dietílico	0,019	65	12	1,2
Enflurano	0,0168	98	1,8	1,6
Isoflurano	0,0114	98	1,4	1,1
Halotano	0,0077	224	2,3	1,7

Os anestésicos inalatórios usados com frequência são listados em ordem crescente de potência (ou decrescente de CAM). Também são listados os importantes coeficientes de partição solvente/gás $\lambda(\text{óleo/gás})$ e $\lambda(\text{sangue/gás})$. O $\lambda(\text{óleo/gás})$ define a potência do anestésico (quanto maior, mais potente), ao passo que o $\lambda(\text{sangue/gás})$ define a taxa de indução e recuperação da anestesia (quanto menor, mais rápido). O produto do $\lambda(\text{óleo/gás})$ pela CAM para esses anestésicos tem um valor bastante constante de $1,3 L_{\text{gás}} L_{\text{tecido}}^{-1}$ (com um desvio padrão de 0,27). Isso é uma ilustração da Regra de Meyer-Overtton; outra ilustração da regra é mostrada na Fig. 15.3. Observe também a tendência geral de anestésicos com maior $\lambda(\text{óleo/gás})$ apresentarem maior $\lambda(\text{sangue/gás})$; isso significa que frequentemente há um equilíbrio entre potência e velocidade de indução dos anestésicos inalatórios. As estruturas desses agentes são mostradas na Fig. 15.14.

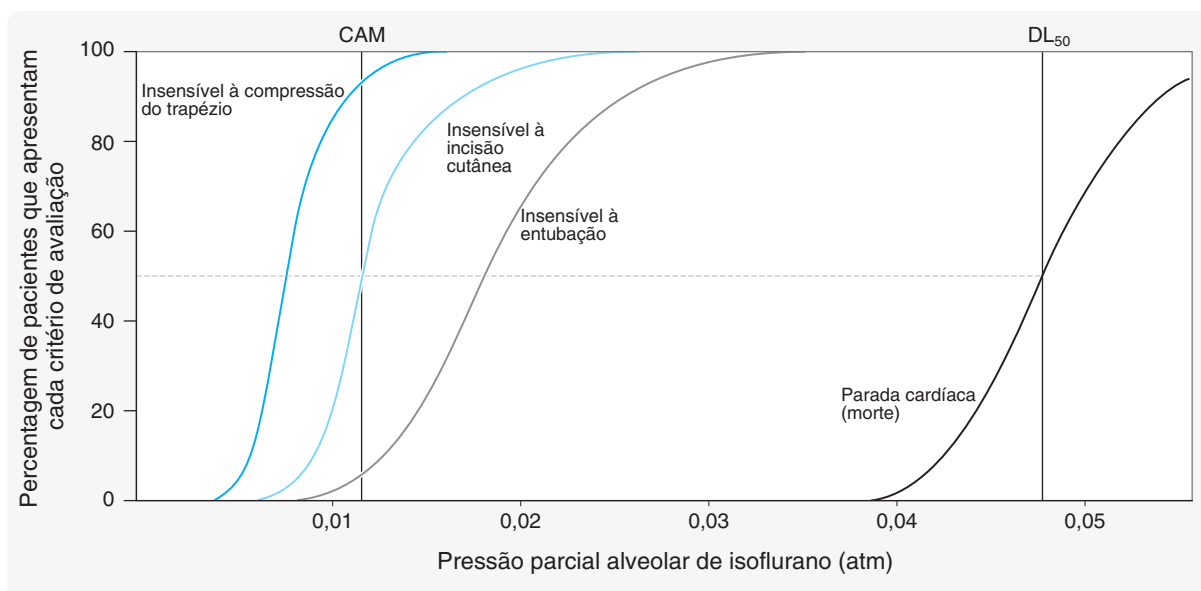


Fig. 15.2 Curvas de dose-resposta do isoflurano para vários critérios de avaliação. Essas curvas indicam a porcentagem de pacientes que apresentam os critérios de avaliação de insensibilidade a um conjunto de estímulos e de parada cardíaca à medida que aumenta a pressão parcial alveolar do isoflurano. Observe que as curvas de dose-resposta são muito íngremes, sobretudo com estímulos leves, e que são necessárias pressões parciais maiores para que não haja resposta a estímulos mais fortes. No exemplo mostrado, a ausência de resposta à intubação em 50% dos pacientes requer quase 0,02 atm de isoflurano, ao passo que a ausência de resposta à compressão do músculo trapézio requer apenas 0,008 atm. A CAM é definida como a pressão parcial alveolar em que 50% dos pacientes não respondem à incisão da pele. O índice terapêutico é definido como a DL_{50} dividida pela CAM. A curva teórica da parada cardíaca é derivada de um conhecido índice terapêutico de aproximadamente 4 para o isoflurano. Por conseguinte, o anestesiologista deve monitorar com cuidado cada paciente para alcançar o efeito desejado e evitar a depressão cardíaca.

conhecida como **Regra de Meyer-Overton**, admite no mínimo cinco ordens de magnitude da potência anestésica (Fig. 15.3). A constante que representa a concentração de anestésico em CAM igual a 1 é 1,3 L de gás por litro de óleo ($L_{\text{gás}}/L_{\text{óleo}}$), ou 0,05 M após divisão pelo volume de um mole (ver Boxe 15.2). Assim, caso se conheça o coeficiente de partição óleo/gás de um anestésico, é possível estimar sua CAM a partir da seguinte equação (ver também Quadro 15.1):

$$\text{CAM} \approx 1,3/\lambda(\text{óleo/gás}) \quad \text{Equação 15.1}$$

FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

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. O anestesiologista deve circular no pequeno espaço entre permitir que um paciente desperte e causar depressão bulbar, prevendo os efeitos de várias respostas fisiológicas e doenças sobre a profundidade da anestesia. Por exemplo, o conhecimento das características de distribuição dos anestésicos permitiu que o Dr. Snow respondesse apropriadamente à hipotensão de Matthew mediante redução da P_i do isoflurano sem que houvesse correção excessiva, que levaria o paciente a despertar.

O anestesiologista também deve conhecer as diferentes farmacocinéticas dos anestésicos. As características farmacocinéticas de um anestésico geral ideal seriam tais que o anestésico proporcionaria indução rápida e agradável de anestesia cirúrgica, seguida por recuperação suave e rápida

para um estado completamente funcional e consciente. A farmacocinética de agentes individuais é discutida adiante; esta seção analisa os princípios gerais do **modelo de absorção**, que usa a fisiologia respiratória e cardiovascular básica para prever a farmacocinética dos anestésicos inalados. Como discutido adiante, o modelo de absorção depende de cálculo

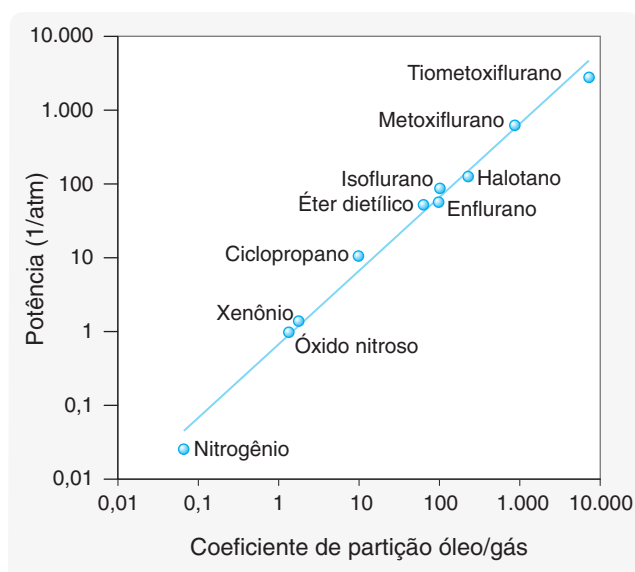


Fig. 15.3 A Regra de Meyer-Overton. As moléculas com um maior coeficiente de partição óleo/gás [$\lambda(\text{óleo/gás})$] são anestésicos gerais mais potentes. Este gráfico log-log mostra a correlação muito estreita entre lipossolubilidade, $\lambda(\text{óleo/gás})$, e a potência do anestésico em cinco ordens de magnitude. Observe que mesmo gases como xenônio e nitrogênio podem agir como anestésicos gerais quando respirados em pressões parciais suficientemente altas. A equação que descreve a linha é: $\text{Potência} = \lambda(\text{óleo/gás})/1,3$. Lembre-se de que $\text{Potência} = 1/\text{CAM}$.

BOXE 15.2 Coeficientes de Partição

O **coeficiente de partição solvente/gás**, $\lambda(\text{solvente/gás})$, define a solubilidade de um gás em um solvente ou, em outras palavras, como o gás é “distribuído” entre o estado gasoso e a solução. Mais especificamente, o $\lambda(\text{solvente/gás})$ é a razão entre a quantidade de gás dissolvido em um determinado volume de solvente e a quantidade de gás livre que ocuparia o mesmo volume, em condições de temperatura (25°C) e pressão (1,0 atm) padronizadas (CNTP). O solvente pode ser azeite de oliva, sangue ou tecido encefálico, por exemplo.

As quantidades dissolvidas de gás costumam ser fornecidas não em termos de moles, mas em termos do volume que o gás ocuparia em CNTP no estado gasoso. Lembre-se de que para converter moles em litros em CNTP, multiplica-se pelo volume de um mole de gás a 25°C e 1,0 atm (isto é, por 24,5 L/mol). Assim, o $\lambda(\text{solvente/gás})$ é o número de litros de gás que serão dissolvidos em um litro de solvente por atmosfera de pressão parcial. [Observe que as unidades do $\lambda(\text{solvente/gás})$ são $L_{\text{gás}} L_{\text{solvente}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$, ou apenas atm^{-1} .]

Para um determinado solvente, um gás com um maior $\lambda(\text{solvente/gás})$ é mais solúvel naquele solvente. Por exemplo, o éter dietílico tem um $\lambda(\text{sangue/gás})$ aproximado de 12 $L_{\text{éter dietílico}} L_{\text{sangue}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$, portanto o éter dietílico é relativamente solúvel no sangue. Por outro lado, o óxido nítrico tem um $\lambda(\text{sangue/gás})$ aproximado de 0,47 $L_{\text{óxido nítrico}} L_{\text{sangue}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$, assim o óxido nítrico é relativamente insolúvel no sangue (ver exemplos no Quadro 15.1 e na Fig. 15.8).

Da mesma forma, um gás pode ter diferentes solubilidades em diferentes solventes. Os solventes ou tecidos em que um gás tem um grande coeficiente de partição (alta solubilidade) dissolvem grandes quantidades do gás a uma determinada pressão parcial, resultando em alta concentração do gás naquele solvente ou tecido. Assim, é preciso transferir grandes quantidades de gás para que haja mudança significativa da pressão parcial. Em contrapartida, os solventes ou tecidos em que um gás tem pequeno coeficiente de partição (baixa solubilidade) dissolvem apenas pequenas

quantidades do gás a uma determinada pressão parcial. Nesse caso, a transferência de uma pequena quantidade do gás modificará bastante a pressão parcial (Fig. 15.8).

A qualquer pressão parcial, a lei de Henry para soluções diluídas permite calcular a concentração do gás A em um solvente ($[A]_{\text{solução}}$) a partir do $\lambda(\text{solvente/gás})$. A pressão parcial é multiplicada pelo coeficiente de partição para calcular a concentração em termos de $L_{\text{gás}}$ por L_{solvente} . O resultado é dividido pelo volume de um mole de gás a 25°C a 1,0 atm (24,5 L/mol) para calcular a concentração molar.

$$\begin{aligned} [A]_{\text{solução}} &= P_{\text{solvente}} \times \lambda(\text{solvente/gás}) \{ \text{em termos de } L_{\text{gás}}/L_{\text{solvente}} \} \\ &= P_{\text{solvente}} \times \lambda(\text{solvente/gás}) / (24,5 \text{ L/mol}) \{ \text{em termos de } \text{mol}_{\text{gás}}/L_{\text{solvente}} \} \end{aligned}$$

Por exemplo, como o $\lambda(\text{sangue/gás})$ do óxido nítrico é 0,47 $L_{\text{óxido nítrico}} L_{\text{sangue}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$, se a pressão parcial do óxido nítrico no sangue for de 0,50 atm, a concentração é de $0,50 \text{ atm} \times 0,47 L_{\text{óxido nítrico}} L_{\text{sangue}}^{-1} \text{ atm}^{-1} = 0,24 L_{\text{óxido nítrico}} L_{\text{sangue}}^{-1} \text{ atm}^{-1}$ ou 9,6 mM (após dividir por 24,5 L/mol). Deve-se observar também que a duplicação da pressão parcial duplica a concentração.

Um coeficiente de partição também pode ser definido para a distribuição de um gás entre dois solventes. Por exemplo, o coeficiente de partição tecido/sangue, $\lambda(\text{tecido/sangue})$, é a razão entre a concentração molar de gás no tecido ($[A]_{\text{tecido}}$) e a concentração molar de gás no sangue ($[A]_{\text{sangue}}$) em equilíbrio (observe que esse coeficiente não tem unidade). A partir da equação prévia que definiu concentração e do fato de que as pressões parciais são iguais em equilíbrio, conclui-se que

$$\begin{aligned} \lambda(\text{tecido/gás}) &= [A]_{\text{tecido}} / [A]_{\text{sangue}} \\ &= \lambda(\text{tecido/gás}) / \lambda(\text{sangue/gás}) \end{aligned}$$

do tempo necessário para o equilíbrio das pressões parciais do anestésico nos tecidos com a pressão parcial inspirada do anestésico.

CONCEITOS DE FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Equilíbrio Local

Durante a anestesia geral, o paciente respira, espontaneamente ou através de um ventilador, um anestésico ou uma mistura de anestésicos junto com oxigênio e/ou ar normal. Quando o gás anestésico chega aos alvéolos, deve difundir-se através do epitélio respiratório para o leito capilar alveolar. De acordo com a lei de Fick, a taxa de difusão do gás através de uma lâmina de tecido segundo seu gradiente de pressão parcial é proporcional à área do tecido e à diferença de pressão parcial entre os dois lados e inversamente proporcional à espessura da lâmina:

$$\text{Taxa de difusão} = D \times (A/l) \times \Delta P \quad \text{Equação 15.2}$$

onde D = constante de difusão; A = área de superfície; l = espessura; ΔP = diferença de pressão parcial.

Um princípio evidente a partir da Lei de Fick é que o equilíbrio da pressão parcial do gás, e não sua concentração, determina a forma de equilíbrio através de uma lâmina. Assim, em equilíbrio (isto é, quando a taxa final de difusão é igual a zero), a pressão parcial nos dois compartimentos é igual, embora a concentração nos dois compartimentos possa ser diferente.

Com sua enorme área de superfície alveolar (~75 m², ou quase metade de uma quadra de tênis) e epitélio fino (~0,3 μm, que é menor do que 1/20 do diâmetro de uma hemácia), o pulmão otimiza a velocidade de difusão do gás. Consequentemente, a pressão parcial alveolar P_{alv} e a pressão parcial arterial sistêmica P_{art} são quase sempre iguais. (Em indivíduos normais, pequenos graus de transferência fisiológica mantêm a P_{art} um pouco abaixo da P_{alv} .) Usando os pulmões como sistema de absorção dos anestésicos inalatórios, os anestesiológicos tiram vantagem do sistema usado pelo corpo para absorção de oxigênio.

Da mesma forma, os leitos capilares teciduais desenvolveram-se para distribuir oxigênio rapidamente para todas as células do corpo. As distâncias entre as arteríolas são pequenas, e as vias de difusão são da ordem de uma célula de diâmetro. Consequentemente, a pressão parcial arterial de um anestésico geral pode equilibrar-se completamente com os tecidos no

tempo necessário para que o sangue atravessasse o leito capilar. Da mesma forma, a pressão parcial nas vênulas pós-capilares $P_{\text{vênula}}$ é igual à pressão parcial no tecido P_{tecido} .

Outra forma de enunciar a conclusão acima é que *a transferência de anestésico nos pulmões e nos tecidos é limitada pela perfusão, e não pela difusão*. Como a perfusão limita a taxa, o aumento da taxa de difusão (por ex., usando um anestésico de menor peso molecular) não aumentará, por si só, a taxa de indução da anestesia.

Equilíbrio Global

Se um anestésico for inspirado por um período suficiente, haverá equilíbrio com a mesma pressão parcial (igual à P_I) em todos os compartimentos do corpo. Esse equilíbrio global pode ser dividido em uma série de equilíbrios de pressão parcial entre cada compartimento sucessivo e o influxo de anestésico. No caso dos tecidos, o fluxo que chega é o fluxo sanguíneo arterial, com pressão parcial quase igual à P_{alv} . No caso dos alvéolos, o fluxo de chegada é a ventilação alveolar com pressão parcial P_I .

A **constante de tempo** τ descreve a velocidade com que a pressão parcial em um compartimento aproxima-se da pressão no fluxo de entrada. Especificamente, τ é o tempo necessário para que se alcance 63% do equilíbrio. A constante de tempo é conveniente porque pode ser calculada dividindo-se a **capacidade volumétrica** do compartimento (em relação ao meio de distribuição; ver adiante) pela **taxa de fluxo**. Em outras palavras, quando um volume de fluxo igual à capacidade de um compartimento atravessou aquele compartimento, a pressão parcial do anestésico no compartimento (isto é, nos tecidos ou alvéolos) será correspondente a 63% da pressão parcial no fluxo de entrada (isto é, no fluxo sanguíneo arterial ou ventilação alveolar, respectivamente). O equilíbrio é de 95% após três constantes de tempo.

$$\tau = \text{Capacidade Volumétrica/Taxa de Fluxo} \quad \text{Equação 15.3}$$

$$P_{\text{compartimento}} = P_{\text{fluxo}} [1 - e^{-(t/\tau)}] \quad \text{Equação 15.4}$$

onde t = tempo decorrido.

Essas equações descrevem o que deve ter sentido intuitivo: o equilíbrio entre a pressão parcial do compartimento e o fluxo de entrada ocorre mais rapidamente (isto é, a constante de tempo é menor) quando o influxo é maior ou quando a capacidade do compartimento é menor.

O MODELO DE ABSORÇÃO

Para simplificar, o modelo de absorção e distribuição de anestésico organiza os tecidos do corpo em grupos com base em características semelhantes. Cada grupo pode ser comparado a um recipiente que tem uma capacidade específica para anestésico e um nível específico de fluxo sanguíneo que distribui o anestésico. Uma aproximação adequada reúne os tecidos em três compartimentos principais que são perfundidos em paralelo (Fig. 15.4). O **grupo ricamente vascularizado (GRV)**, formado pelo SNC e pelas vísceras, tem baixa capacidade e alto fluxo. O **grupo muscular (GM)**, formado pelos músculos e pela pele, tem alta capacidade e fluxo moderado. O **grupo adiposo (GA)** tem capacidade muito alta e baixo fluxo. (Há um quarto grupo, o **grupo pouco vascularizado [GPV]**, formado por ossos, cartilagens e ligamentos, cujo fluxo e capacidade são desprezíveis e cuja omissão não afeta muito o modelo.)

A taxa de aumento da pressão parcial no GRV (P_{GRV}) é muito importante porque esse grupo inclui o SNC. O equilíbrio geral

da P_{GRV} com a pressão parcial inspirada ocorre em duas etapas, e qualquer uma delas pode limitar a taxa. Primeiro, há equilíbrio das pressões alveolar e parcial inspirada (P_{alv} iguala-se à P_I , ou $P_{\text{alv}} \rightarrow P_I$). Na segunda etapa, a P_{GRV} (e especificamente P_{SNC}) equilibra-se com a pressão parcial arterial (que é basicamente igual à pressão parcial alveolar) ($P_{\text{GRV}} \rightarrow P_{\text{an}}$). A discussão agora analisará a constante de tempo para cada uma dessas etapas e definirá as condições em que uma ou outra limita a taxa.

Equilíbrio entre a Pressão Parcial Alveolar e a Pressão Parcial Inspirada

O equilíbrio entre a P_{alv} e a P_I é conceitualmente a primeira etapa do equilíbrio da P_{GRV} com a P_I . Durante a indução da anestesia, a P_{GRV} nunca pode ser maior do que a P_{alv} ; se a P_{alv} aumentar lentamente, o mesmo deve ocorrer com a P_{GRV} .

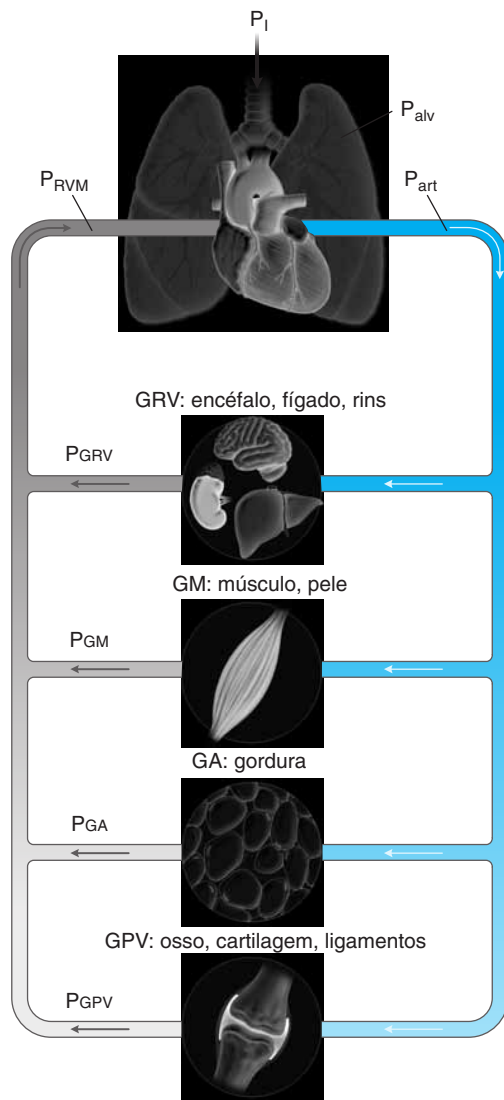
Para calcular a constante de tempo para a aproximação de P_{alv} à P_I , $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$, é preciso definir a taxa de fluxo e a capacidade volumétrica. O meio de administração é o gás livre que chega através das vias aéreas, e o compartimento é formado pelo pulmão e alvéolos. A capacidade volumétrica é simplesmente o volume de gás que permanece nos pulmões após expiração normal ou a **capacidade residual funcional (CRF)**, em geral ~ 3 L em um adulto médio). Suponha inicialmente que o único componente da taxa de fluxo seja a frequência de **ventilação alveolar**, que administra o anestésico ($V_{\text{alv}} = \{\text{Volume Corrente} - \text{Espaço Morto}\} \times \text{Frequência Respiratória}$; em um adulto médio, $V_{\text{alv}} = \{0,5 \text{ L} - 0,125 \text{ L}\} \times 16 \text{ min}^{-1} \approx 6 \text{ L/min}$). Então, como

$$\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\} = \text{CRF}/V_{\text{alv}} \quad \text{Equação 15.5}$$

um valor típico de $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$ é 3 L/6 L/min, ou 0,5 min — seja qual for o gás específico inalado. Em crianças, tanto o aumento da taxa de ventilação alveolar quanto a diminuição da CRF (pulmões menores) tendem a reduzir a constante de tempo e acelerar o equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada.

A suposição até esse ponto foi de que não há absorção de anestésico pela corrente sanguínea, como ocorreria se a solubilidade do anestésico no sangue fosse igual a zero. Na prática, ao mesmo tempo em que o anestésico é levado aos alvéolos pela ventilação alveolar, também é removido dos alvéolos por difusão para a corrente sanguínea. O equilíbrio entre administração e retirada é análogo ao acréscimo de água a um balde furado (Fig. 15.5). O nível de água no balde (que representa a pressão parcial alveolar) é determinado pela taxa de acréscimo de água (ventilação-minuto) e pelo tamanho do furo (a velocidade de absorção do anestésico pela corrente sanguínea). O aumento da administração de anestésico (por exemplo, mediante elevação da frequência ventilatória ou da pressão parcial inspirada) aumenta a pressão parcial alveolar do gás, assim como o acréscimo mais rápido de água aumenta o nível de água no balde. Ao contrário, o aumento da remoção do anestésico (por exemplo, aumentando a taxa de perfusão ou usando um anestésico mais solúvel no sangue) diminui a pressão parcial alveolar do gás; isso é análogo ao aumento do vazamento no balde. Assim, a absorção de anestésico nos alvéolos pela corrente sanguínea é um componente negativo para o fluxo (isto é, um fluxo de saída dos pulmões), o que torna a constante de tempo maior do que o caso teórico em que $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$ é igual à CRF dividida pela V_{alv} .

A magnitude do aumento da constante de tempo em comparação com o caso limitante depende da taxa de absorção do anestésico pelo sangue, sendo a maior $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$ resultante da maior absorção. Caso se conheça o débito cardíaco (isto é, o volume de sangue bombeado pelo coração em um minuto) e o



Grupo tecidual	% Débito cardíaco	% Peso corporal	Cap. vol. para N ₂ O à P _{alv} = 0,8 atm	Cap. vol. para halotano à P _{alv} = 0,8 atm
GRV	75%	9%	2,6 L	0,30 L
GM	18%	50%	16 L	3,0 L
GA	5,5%	19%	12 L	17 L
GPV	1,5%	22%	7,0 L	1,3 L

Fig. 15.4 Distribuição do débito cardíaco e da capacidade volumétrica para anestésicos gerais entre os principais compartimentos teciduais. Os tecidos do corpo podem ser divididos em quatro grupos de acordo com o nível de perfusão e a capacidade de absorver o anestésico. Estes incluem o Grupo Ricamente Vascularizado (GRV), o Grupo Muscular (GM), o Grupo Adiposo (GA) e o Grupo Pouco Vascularizado (GPV). (Em geral, a contribuição do GPV é ignorada na maioria dos modelos farmacocinéticos de anestesia.) O GRV, que contém os órgãos internos, inclusive o encéfalo, representa uma pequena percentagem do peso corporal total (9%), tem a menor capacidade para anestésico e recebe a maior parte do débito cardíaco (75%). A alta perfusão e a baixa capacidade permitem o rápido equilíbrio entre a P_{GRV} e a P_{art} . Além disso, o GRV é o que mais contribui para a pressão parcial do retorno venoso misto P_{RVM} que é igual a $(0,75 P_{GRV} + 0,18 P_{GM} + 0,055 P_{GA} + 0,015 P_{GPV})$.

valor da diferença instantânea entre a pressão parcial na artéria pulmonar (que é igual à pressão parcial sistêmica do retorno venoso misto, P_{RVM}) e a pressão parcial venosa pulmonar (que é igual à pressão parcial arterial sistêmica, P_{art}), pode-se calcular a taxa de absorção de um gás nos alvéolos:

$$\text{Taxa de absorção \{em } L_{\text{gás}}/\text{min}\}} = \lambda(\text{sangue/gás}) \times (P_{art} - P_{RVM}) \times DC \quad \text{Equação 15.6}$$

onde DC = débito cardíaco em litros de sangue por minuto. A Equação 15.7 é deduzida da Equação 15.6 porque a concentração de anestésico $[A]_{\text{sangue}}$ é igual a $\lambda(\text{sangue/gás}) \times P_{\text{sangue}}$ (ver Boxe 15.2):

$$\text{Taxa de absorção} = ([A]_{art} - [A]_{RVM}) \times DC \quad \text{Equação 15.7}$$

Se algum componente dessas equações aproximar-se de zero, a taxa de absorção torna-se pequena e a administração de anes-

tésico por ventilação aproxima a pressão parcial alveolar da pressão parcial inspirada. Em outras palavras, o equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada é mais rápido (isto é, $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ é menor) quando há menor solubilidade do anestésico no sangue [menor $\lambda(\text{sangue/gás})$], menor débito cardíaco ou menor diferença entre a pressão parcial arterial (\sim alveolar) e venosa.

Equilíbrio entre a Pressão Parcial nos Tecidos e a Pressão Parcial Alveolar

Além do equilíbrio entre a P_{alv} e a P_I , deve haver equilíbrio entre a P_{tecido} e a P_{art} (que é quase igual à P_{alv}) para que haja equilíbrio entre a P_{tecido} e a P_I . As alterações da P_{alv} são transmitidas rapidamente às arteríolas sistêmicas, porque o equilíbrio através do epitélio pulmonar é rápido e o tempo de circulação das veias pulmonares até os capilares teciduais costuma ser menor do que 10 segundos. Assim, a constante de tempo para o equilíbrio



Fig. 15.5 Determinantes da pressão parcial alveolar de um anestésico inalatório. A pressão parcial alveolar, representada pela profundidade do líquido no balde, resulta do equilíbrio entre a administração por ventilação e a remoção pela absorção na corrente sanguínea. O aumento da administração de anestésico, que resulta em aumento da ventilação ou aumento da pressão parcial inspirada do anestésico, eleva a P_{alv} . Em contrapartida, o aumento da absorção pela corrente sanguínea, causado por um grande $\lambda(\text{sangue/gás})$ ou aumento do débito cardíaco, reduz a P_{alv} .

entre P_{tecido} e P_{alv} pode ser aproximada como a constante de tempo para o equilíbrio entre P_{tecido} e P_{art} . Para calcular a constante de tempo $\tau\{P_{\text{tecidual}} \rightarrow P_{art}\}$, é preciso definir a capacidade do compartimento e a taxa de fluxo do meio de administração. A taxa de fluxo é simplesmente a taxa de perfusão sanguínea do tecido. É preciso lembrar que a capacidade é uma capacidade volumétrica relativa ao meio de administração. Especificamente, a capacidade é o volume de que o tecido necessitaria para conter todo seu gás se a solubilidade do gás no tecido fosse igual àquela no sangue. (Essa definição é semelhante à do volume de distribuição de um fármaco; ver Cap. 3):

$$\text{Capacidade Volumétrica Relativa do Tecido} = \frac{[A]_{\text{tecido}} \times \text{Vol}_{\text{tecido}}}{[A]_{\text{sangue}}} \quad \text{Equação 15.8}$$

onde $\text{Vol}_{\text{tecido}}$ é o volume de tecido. A Equação 15.9 é deduzida da Equação 15.8 porque $[A]_{\text{tecido}}/[A]_{\text{sangue}}$ em equilíbrio é igual a $\lambda(\text{tecido/sangue})$ (ver Boxe 15.2):

$$\text{Capacidade Volumétrica Relativa do Tecido} = \lambda(\text{tecido/sangue}) \times \text{Vol}_{\text{tecido}} \quad \text{Equação 15.9}$$

Então, usando a Equação 15.3, podemos escrever

$$\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{art}\} \approx \tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{alv}\} = \text{Cap. Vol. Relativa do Tecido} / Q_{\text{tecido}} \quad \text{Equação 15.10}$$

$$\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{art}\} = \lambda(\text{tecido/sangue}) \times \text{Vol}_{\text{tecido}} / Q_{\text{tecido}} \quad \text{Equação 15.11}$$

onde Q_{tecido} é a perfusão tecidual em L/min.

Os grupos teciduais diferem muito no que se refere à capacidade para anestésico e às constantes de tempo para seu equilíbrio com a pressão parcial arterial (e, portanto, alveolar). Com um pequeno $\lambda(\text{tecido/sangue})$ (Quadro 15.2) e um pequeno volume (~ 6 L), o GRV tem baixa capacidade para anestésico. A combinação de baixa capacidade e elevado fluxo sanguíneo (75% do débito cardíaco) resulta em uma constante de tempo de equilíbrio muito curta ($\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{alv}\}$) no GRV. Com um $\lambda(\text{tecido/sangue})$ ligeiramente maior, um volume muito maior (~ 33 L) e fluxo sanguíneo apenas moderado, o GM tem uma constante de tempo de equilíbrio ($\tau\{P_{GM} \rightarrow P_{art}\}$) maior. Por fim, com um $\lambda(\text{tecido/sangue})$ muito alto, um grande volume e baixo fluxo sanguíneo, o GA tem uma constante de tempo de equilíbrio ($\tau\{P_{GA} \rightarrow P_{art}\}$) extremamente longa (Quadro 15.3 e Fig. 15.6).

Como o anestesiológista busca controlar a P_{SNC} , tem interesse especial na constante de tempo para equilíbrio da pressão parcial no encéfalo $P_{\text{encéfalo}}$ com a pressão parcial arterial P_{art} (que é quase igual a P_{alv}). O encéfalo tem volume aproximado de 1,4 L, o fluxo sanguíneo é de aproximadamente 0,9 L/min e o $\lambda(\text{encéfalo/sangue})$ médio da maioria dos anestésicos é de 1,6. Então, como

$$\text{Capacidade Volumétrica Relativa do Encéfalo} = \lambda(\text{encéfalo/sangue}) \times \text{Vol}_{\text{encéfalo}} \quad \text{Equação 15.12}$$

$$\begin{aligned} \tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{art}\} &= \lambda(\text{encéfalo/sangue}) \times \text{Vol}_{\text{encéfalo}} / Q_{\text{encéfalo}} \\ \tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{art}\} &= (1,6 \times 1,4 \text{ L}) / (0,9 \text{ L/min}) \\ &= 2,5 \text{ min} \end{aligned} \quad \text{Equação 15.13}$$

QUADRO 15.2 Coeficientes de Partição Tecido/Sangue

ANESTÉSICO	COEFICIENTES DE PARTIÇÃO TECIDO/SANGUE		
	$\lambda(\text{encéfalo/sangue})$ (sem unidade)	$\lambda(\text{músculo/sangue})$ (sem unidade)	$\lambda(\text{gordura/sangue})$ (sem unidade)
Óxido nitroso	1,1	1,2	2,3
Éter dietílico	2,0	1,3	5
Desflurano	1,3	2,0	27
Enflurano	1,4	1,7	36
Isoflurano	1,6	2,9	45
Sevoflurano	1,7	3,1	48
Halotano	1,9	3,4	51

O coeficiente de partição tecido/sangue descreve a solubilidade comparativa de um anestésico em um tecido em comparação com o sangue. O $\lambda(\text{tecido/sangue})$ é calculado como a razão entre a concentração de anestésico no tecido e a concentração sanguínea em equilíbrio (isto é, quando a pressão parcial é igual nos dois tecidos). Por outro lado, pode-se calcular o $\lambda(\text{tecido/sangue})$ pela equação $\lambda(\text{tecido/sangue}) = \lambda(\text{tecido/gás})/\lambda(\text{sangue/gás})$ (ver Boxe 15.2). Com pouquíssimas exceções de pequena importância, a tendência geral é $\lambda(\text{gordura/sangue}) \gg \lambda(\text{músculo/sangue}) > \lambda(\text{encéfalo/sangue})$. Altos valores de $\lambda(\text{gordura/sangue})$ conferem ao GA uma capacidade muito elevada para os anestésicos inalatórios.

QUADRO 15.3 Constantes de Tempo para Equilíbrio entre a Pressão Parcial nos Tecidos e a Pressão Parcial Arterial

CONSTANTE DE TEMPO PARA EQUILÍBRIO DA PRESSÃO PARCIAL NOS TECIDOS E A PRESSÃO PARCIAL ARTERIAL, $\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$			
ANESTÉSICO	GRV (min)	GM (min)	GA (min)
Óxido nitroso	1,5	36	104
Éter dietílico	2,7	39	227
Desflurano	1,7	61	1.223
Enflurano	1,9	51	1.631
Isoflurano	2,1	88	2.039
Sevoflurano	2,3	94	2.175
Halotano	2,5	103	2.311

As constantes de tempo $\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ descrevem o tempo para equilíbrio de 63% entre a pressão parcial no tecido e a pressão parcial arterial (e, portanto, alveolar). Note as constantes de tempo muito pequenas para equilíbrio do GRV, ao contrário das grandes constantes de tempo para equilíbrio do GM e constantes de tempo muito grandes para equilíbrio do GA. Para todos os anestésicos, com exceção do óxido nitroso, a pressão parcial do GA permanece muito abaixo da pressão alveolar, mesmo nos procedimentos cirúrgicos mais demorados. Inversamente, a pressão parcial no GRV está quase em equilíbrio com a alveolar praticamente desde o início da administração do anestésico. Os valores apresentados neste quadro são calculados a partir da equação $\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{\text{art}}\} = \lambda(\text{tecido/sangue}) \times \text{Volume de tecido/Fluxo sanguíneo para o tecido}$.

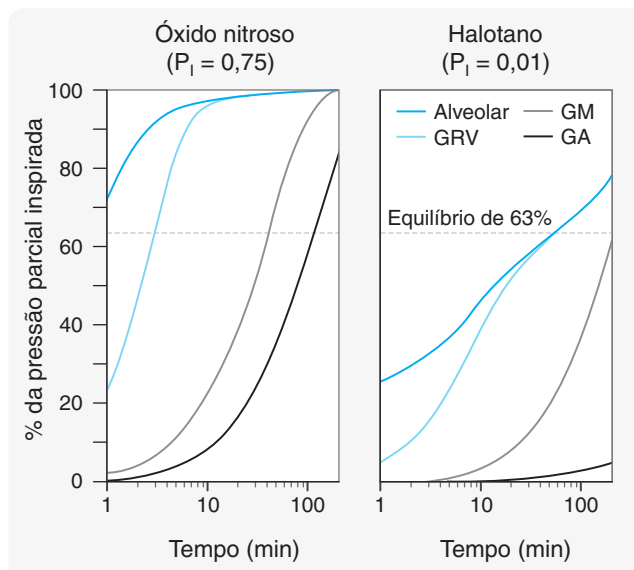


Fig. 15.6 Equilíbrio entre os grupos teciduais e a pressão parcial inspirada. Essas curvas mostram, em função do tempo, a aproximação das pressões parciais nos alvéolos e nos três principais grupos teciduais à pressão parcial inspirada. A pressão parcial no GRV equilibra-se rapidamente com a pressão parcial alveolar, ao passo que no GM o equilíbrio é mais lento e no GA ocorre muito mais devagar. No caso de um anestésico limitado por perfusão como o óxido nitroso, a pressão parcial alveolar aumenta com tamanha rapidez que a taxa de aumento da pressão parcial no GRV é tanto limitada pelo aumento em direção à pressão parcial alveolar quanto pelo aumento da P_{alv} em direção à P_i . No caso de um anestésico limitado pela ventilação, como o halotano, a velocidade de aumento da pressão parcial no GRV é limitada não apenas por sua aproximação à pressão parcial alveolar, mas pelo aumento da pressão parcial alveolar em direção à pressão parcial inspirada. Em outras palavras, a etapa limitadora da taxa é o equilíbrio da pressão parcial alveolar com a pressão parcial inspirada. A linha tracejada mostra o ponto em que a pressão parcial equivale a 63% da P_i ; a constante de tempo para o equilíbrio de cada grupo tecidual com a P_i corresponde aproximadamente ao momento em que cada curva cruza essa linha.

onde $\text{Vol}_{\text{encéfalo}}$ é o volume do encéfalo e $Q_{\text{encéfalo}}$ é o fluxo sanguíneo encefálico.

Os diferentes $\lambda(\text{encéfalo/sangue})$ dos diferentes anestésicos fazem com que $\tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ varie de 1,5 min no caso do óxido nitroso [$\lambda(\text{encéfalo/sangue}) = 1,1$] a 2,7 min no caso do éter dietílico [$\lambda(\text{encéfalo/sangue}) = 2,0$] (Quadro 15.3). Sem dúvida a variabilidade do fluxo sanguíneo encefálico também afeta $\tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$. Em resumo, a constante de tempo para

equilíbrio do SNC com a pressão parcial alveolar é curta e relativamente independente do anestésico específico usado.

A Etapa Limitante da Taxa

Como foi descrito acima, o equilíbrio do SNC com a pressão parcial inspirada ocorre em duas etapas. Ao contrário de $\tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$, que é relativamente independente do anestésico específico usado, $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_i\}$ varia muito entre diferentes anestésicos. Com base nisso, os anestésicos inalatórios podem ser divididos em duas amplas categorias:

- Anestésicos limitados pela ventilação, como o **éter dietílico, enflurano, isoflurano e halotano**; e
- Anestésicos limitados pela perfusão, como o **óxido nitroso, desflurano e sevoflurano**.

Os **anestésicos limitados pela ventilação** têm um $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_i\}$ longo, limitante da taxa, em função de seu elevado $\lambda(\text{sangue/gás})$: a alta taxa de absorção do anestésico para a corrente sanguínea impede a rápida elevação da P_{alv} . Assim, o lento equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada, limitante da taxa, resulta na lenta indução e lenta recuperação da anestesia. Conseqüentemente, no caso desses anestésicos, alterações fisiológicas ou patológicas que aumentam a taxa de elevação da pressão parcial alveolar aceleram a indução. Por outro lado, como o equilíbrio da pressão parcial no tecido com a pressão parcial arterial não limita a taxa, alterações fisiológicas ou patológicas que encurtam $\tau\{P_{\text{GRV}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ têm pequeno efeito sobre o tempo de indução (ver adiante).

Os **anestésicos limitados pela perfusão** têm um $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_i\}$ de magnitude semelhante ao $\tau\{P_{\text{GRV}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ porque seu $\lambda(\text{sangue/gás})$ é pequeno. A indução e a recuperação são rápidas e nem $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_i\}$ nem $\tau\{P_{\text{GRV}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ podem ser claramente limitadores da taxa. Conseqüentemente, o tempo de indução pode ser afetado por alterações na taxa de aumento da pressão parcial alveolar ou no ritmo com que P_{SNC} aproxima-se de P_{art} (p. ex., ver a discussão sobre hiperventilação adiante). Modificações fisiológicas podem alterar o equilíbrio entre $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_i\}$ e $\tau\{P_{\text{GRV}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$. Ver na Fig. 15.6 um gráfico que compara a cinética dos anestésicos limitados por ventilação e limitados por perfusão.

A característica que distingue os anestésicos limitados por perfusão dos anestésicos limitados por ventilação é o coeficiente de partição sangue/gás, $\lambda(\text{sangue/gás})$. Com o menor

$\lambda(\text{sangue/gás})$ dos anestésicos limitados por perfusão, a corrente sanguínea remove menos anestésico dos alvéolos; assim, a pressão parcial alveolar aumenta mais depressa e a indução é mais rápida (Fig. 15.7). Esse é o ponto fundamental, embora a correlação possa parecer paradoxal a princípio: *agentes menos solúveis no sangue induzem anestesia mais rápido*.

Para compreender melhor, considere dois anestésicos hipotéticos, diferentes apenas no $\lambda(\text{sangue/gás})$: o Anestésico A tem um $\lambda(\text{sangue/gás})$ baixo; enquanto o Anestésico B tem um $\lambda(\text{sangue/gás})$ alto. Como os Anestésicos A e B têm $\lambda(\text{óleo/gás})$ idênticos, têm a mesma CAM. Também têm $\lambda(\text{encéfalo/sangue})$ iguais, de modo que o $\tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{\text{alv}}\}$ é o mesmo (ver Equações 15.12 e 15.13). Para causar anestesia, ambos devem atingir a mesma pressão parcial no SNC. No entanto, a qualquer pressão parcial específica, o sangue e o SNC contêm mais moles de Anestésico B do que de Anestésico A, pois o Anestésico B é mais solúvel no sangue e no SNC do que o Anestésico A. A transferência de um maior número de moles do Anestésico B para fora dos pulmões reduz a velocidade de aumento da P_{alv} , sendo necessário um período mais longo com o Anestésico B do que com o Anestésico A para atingir a pressão parcial anestésica no SNC (Fig. 15.8).^a

APLICAÇÕES DO MODELO DE ABSORÇÃO

Na discussão a seguir, é fundamental lembrar que a principal responsabilidade do anesthesiologista é manter o paciente bem oxigenado e os sinais vitais estáveis enquanto manipula a pressão parcial inspirada de anestésico para manter a profundidade desejada da anestesia.

Munido do modelo de absorção, o anesthesiologista pode prever os efeitos das alterações e doenças cardiopulmonares sobre a profundidade da anestesia. Alterações da ventilação e do débito cardíaco podem ser causadas pelo próprio anestésico geral, pelo traumatismo da cirurgia ou por algum outro processo fisiológico ou fisiopatológico.

Os efeitos das alterações da ventilação e do débito cardíaco sobre a P_{SNC} são maiores quando a diferença entre a P_I e a P_{alv} é maior; ou seja, no início da anestesia (Fig. 15.6). Para entender isso, considere a pressão parcial no retorno venoso misto (RVM), P_{RVM} , que é uma média ponderada das pressões parciais em todos os grupos teciduais, sendo maior a contribuição da P_{GRV} porque o GRV recebe a maior parte do débito cardíaco (Fig. 15.4). Quando

^aNesse modelo hipotético, pode-se notar corretamente que a concentração do Anestésico B no SNC como um todo será sempre maior que a concentração do Anestésico A. Portanto, poder-se-ia questionar como a indução do Anestésico B pode ser mais lenta se a anestesia ocorre quando é alcançada uma concentração específica (0,05 M) no local de ação (ver Farmacodinâmica, anteriormente). Nesse momento, é preciso lembrar que o encéfalo é basicamente aquoso, mas que os anestésicos tendem a possuir um local de ação *hidrofóbico*, e que tanto o Anestésico A quanto o Anestésico B devem ter a mesma concentração (0,05 M) nas principais partes hidrofóbicas do encéfalo em suas pressões parciais anestésicas. No entanto, a distribuição do Anestésico B, com sua maior hidrossolubilidade [$\lambda(\text{sangue/gás})$], nas partes aquosas do encéfalo será relativamente maior que a do Anestésico A. Para obter as maiores concentrações aquosas, é preciso que haja transferência dos pulmões de um número muito maior de moles do Anestésico B do que do Anestésico A.

A conclusão geral ainda é válida se o $\lambda(\text{óleo/gás})$, e portanto a CAM, for diferente nos dois anestésicos hipotéticos. A P_{alv} de um agente menos solúvel no sangue aumenta proporcionalmente mais rápido em direção à sua P_I do que a de um agente mais solúvel no sangue, seja qual for a P_I (observe que a P_I é maior no anestésico menos lipossolúvel). Um maior $\lambda(\text{óleo/gás})$ permite que o anestésico aja em uma menor pressão parcial mas não afeta a velocidade proporcional de aumento da pressão parcial.

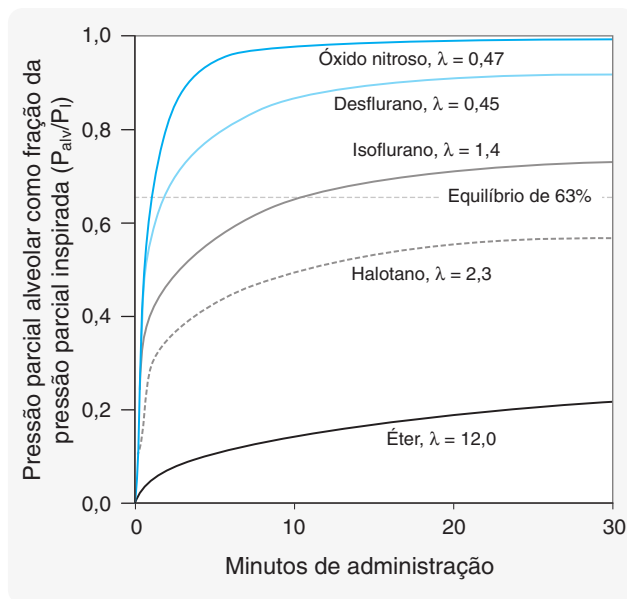


Fig. 15.7 Taxa de aproximação da pressão parcial alveolar à pressão parcial inspirada. No caso de agentes com menor $\lambda(\text{sangue/gás})$ como o óxido nitroso, a pressão parcial alveolar aproxima-se rapidamente da pressão parcial inspirada, enquanto em agentes com maior $\lambda(\text{sangue/gás})$, como o éter, a pressão parcial alveolar aproxima-se da pressão parcial inspirada muito mais devagar. A linha tracejada mostra o ponto em que a $P_{\text{alv}}/P_I = 0,63$; a constante de tempo $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$ corresponde aproximadamente ao momento em que cada curva cruza essa linha. $\lambda = \lambda(\text{sangue/gás})$.

a P_{alv} (e, portanto, a P_{GRV}) é muito menor do que a P_I , a P_{RVM} é baixa e a corrente sanguínea é capaz de transportar grande quantidade de anestésico dos alvéolos para os tecidos. Nessas condições, a taxa de absorção do anestésico dos alvéolos para a corrente sanguínea pode ser muito modificada por alterações cardiopulmonares, e a P_{SNC} pode ser muito afetada por alterações na ventilação e no débito cardíaco. À medida que cada grupo de tecido sucessivo aproxima-se da saturação com o anestésico, a P_{RVM} aproxima-se de P_I . Quando a P_{RVM} é quase igual à P_I , a corrente sanguínea não pode remover muito anestésico dos pulmões qualquer que seja a circunstância, e as alterações da ventilação ou do débito cardíaco têm pequeno efeito sobre a P_{SNC} .

Após o início da administração de anestésico, o período em que há uma diferença significativa entre P_I e P_{alv} aumenta com o $\lambda(\text{sangue/gás})$. No caso de anestésicos limitados por ventilação, como o éter dietílico e o halotano, o longo período durante o qual a P_{alv} não alcança a P_I permite que alterações cardiopulmonares modulem significativamente a P_I , podendo gerar pressões parciais inesperadas no SNC. No caso de anestésicos limitados pela perfusão, como o óxido nitroso, porém, a pressão parcial alveolar aumenta tão rápido que há apenas um curto período em que a P_{alv} é muito menor do que a P_I , reduzindo o tempo durante o qual as alterações cardiopulmonares poderiam exercer efeito significativo sobre a P_{SNC} (Fig. 15.6).

Efeitos das Alterações Ventilatórias

A hipoventilação reduz a chegada do anestésico aos alvéolos. No entanto, a retirada do anestésico dos alvéolos continua, desde que seja mantido o débito cardíaco. Consequentemente, a pressão parcial alveolar aumenta mais devagar e o $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$ é prolongado. Em outras palavras, a *hipoventilação retarda a indução*. Esse efeito é maior com os anestésicos limitados por ventilação do que com os anestésicos limitados por perfusão (Fig. 15.9A).

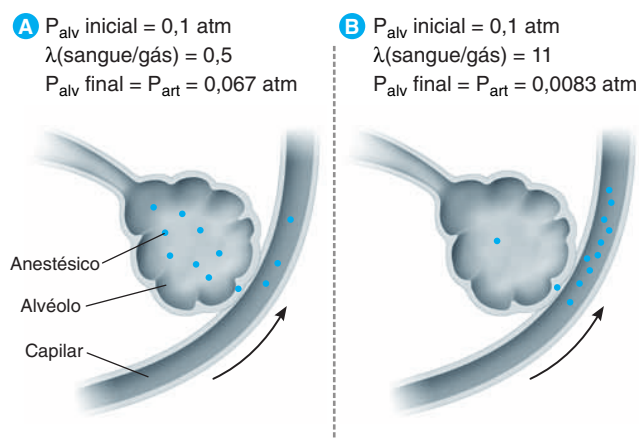


Fig. 15.8 Por que os anestésicos com menor $\lambda(\text{sangue/gás})$ têm tempos de indução mais curtos? Considere dois anestésicos de igual potência, inspirados na mesma pressão parcial, P_i . Antes de qualquer molécula do anestésico passar do alvéolo para o sangue, a pressão parcial alveolar, P_{alv} , de cada anestésico é 0,1 atm. Essa pressão parcial seria representada no diagrama por 12 “esferas” anestésicas em cada alvéolo. Em seguida, ocorre o equilíbrio das pressões parciais no alvéolo e no capilar de cada anestésico. No caso de um agente relativamente insolúvel no sangue com $\lambda(\text{sangue/gás}) = 0,5$ (**Anestésico A**, muito semelhante ao óxido nítrico, desflurano, sevoflurano e ciclopropano), a transferência de uma pequena quantidade de anestésico do alvéolo aumenta muito a pressão parcial no capilar. Para ilustrar, considere um tempo, t_w , em que o volume de sangue que flui pela parede alveolar seja igual ao volume do alvéolo. Nesse momento, a concentração no alvéolo corresponderá ao dobro da concentração no capilar [porque $\lambda(\text{sangue/gás}) = 0,5$; ver Quadro 15.2] quando quatro “esferas” tiverem sido transferidas do alvéolo para o capilar e oito “esferas” permanecerem no alvéolo. A pressão parcial no alvéolo agora caiu para $(8/12) \times 0,1 = 0,067 \text{ atm}$. Essa também é a pressão parcial no capilar. Em contrapartida, no caso de um agente muito solúvel no sangue com $\lambda(\text{sangue/gás}) = 11$ (**Anestésico B**, que é muito semelhante ao éter dietílico), quantidades muito maiores de anestésico devem dissolver-se no sangue para elevar a pressão parcial no capilar. Usando a mesma ilustração anterior, em t_w , 11 das 12 “esferas” terão passado do alvéolo para o capilar, e a P_{alv} remanescente será calculada por $(1/12) \times 0,1 = 0,0083 \text{ atm}$. Assim, embora a pressão parcial inspirada dos dois anestésicos seja igual, no momento t_w , a P_{alv} e a P_{art} do Anestésico A serão oito vezes maiores que as do Anestésico B. Em cerca de 1 minuto, a $P_{\text{encéfalo}}$ também atingirá esses valores. Assim, a pressão parcial encefálica aumenta em direção à pressão parcial inspirada muito mais rápido com o Anestésico A do que com o Anestésico B (isto é, o tempo de indução com o Anestésico A é muito menor do que com o Anestésico B). Se o leitor estiver confuso pelo fato de que há mais moléculas do Anestésico B sendo levadas ao encéfalo, deve lembrar que o $\lambda(\text{encéfalo/sangue})$ é ~ 1 para todos os anestésicos comumente usados [isto é, em cada agente, o $\lambda(\text{sangue/gás})$ é quase igual ao (encéfalo/gás) ; ver Quadro 15.2]. Assim, proporcionalmente é preciso que haja muito mais moléculas do Anestésico B do que do Anestésico A no encéfalo para causar elevação equivalente da pressão parcial de cada anestésico. Ver Boxes 15.1 e 15.2 e as definições no Apêndice.

Os próprios anestésicos gerais podem causar hipoventilação por meio de depressão do centro respiratório bulbar. Dessa forma, a hipoventilação induzida pelo anestésico estabelece uma alça de *feedback* negativo benéfica relativa à profundidade da anestesia. O aumento da profundidade da anestesia causa depressão bulbar que, por sua vez, deprime a respiração. O efeito benéfico dessa resposta fisiológica é que a depressão ventilatória reduz a taxa de aumento da pressão parcial alveolar, enquanto a perfusão continua a remover o anestésico do pulmão na mesma velocidade (Fig. 15.5). Assim, a P_{alv} cai, e logo depois cai também a pressão parcial do anestésico no bulbo. Essa diminuição da P_{SNC} alivia a depressão respiratória. No exemplo extremo de uma parada respiratória completa, não há ventilação para administrar anestésico aos alvéolos, mas o débito cardíaco continua a distribuir anestésico dos alvéolos e do GRV para o GM e GA. No caso do éter dietílico, a diminuição da P_{SNC} pode ter magnitude suficiente para a retomada da ventilação espontânea.

A hiperventilação administra o anestésico mais rapidamente aos alvéolos. Isso diminui a constante de tempo para equilíbrio da pressão parcial alveolar com a pressão parcial inspirada (lembrar que $\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_i\} = \text{CRF}/V_{\text{alv}}$, no caso limitante). No entanto, a hipocapnia induzida pela hiperventilação pode, ao mesmo tempo, reduzir o fluxo sanguíneo cerebral, aumentando o $\tau\{P_{\text{SNC}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$. Assim, enquanto a pressão parcial nos alvéolos aumenta mais rápido, a velocidade de equilíbrio entre o SNC e os alvéolos pode ser mais lenta. O efeito final depende de qual dessas duas etapas limita a velocidade. No caso dos anestésicos limitados por perfusão como o óxido nítrico, a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral resulta em indução mais lenta. No caso dos anestésicos limitados por ventilação mais solúveis como o éter dietílico, a distribuição mais rápida do anestésico aos alvéolos acelera a indução. Com os anestésicos limitados por ventilação menos solúveis como o isoflurano, os efeitos quase se equilibram e a indução não sofre alteração significativa.

Efeitos das Alterações no Débito Cardíaco

Em caso de pressões parciais de anestésico maiores que as necessárias para deprimir o centro respiratório, o débito cardíaco cai. Quando o débito cardíaco diminui, a corrente sanguínea retira o anestésico dos alvéolos mais devagar. Consequentemente, a pressão parcial alveolar aumenta mais rápido (Fig. 15.9B). Como a pressão parcial alveolar equilibra-se com relativa rapidez com o GRV (mesmo com o débito cardíaco menor), a pressão parcial no SNC também aumenta mais rápido. Em outras palavras, a *diminuição do débito cardíaco acelera a indução*. Esse efeito é mais acentuado com os anestésicos limitados por ventilação do que com os anestésicos limitados por perfusão.

Além disso, a depressão cardíaca por anestésicos estabelece uma alça de *feedback* positiva prejudicial em relação à profundidade da anestesia. O aumento da P_{SNC} deprime a função cardíaca, o que aumenta ainda mais a P_{alv} aumentando mais a P_{SNC} e deprimindo mais a função cardíaca. Se houver parada cardíaca, devem ser tomadas medidas positivas para restabelecer a circulação (p. ex., RCP) enquanto se reduz a pressão parcial alveolar através da respiração controlada com oxigênio.

O aumento do débito cardíaco aumenta a perfusão pulmonar e acelera o equilíbrio entre os alvéolos e os tecidos. No entanto, como o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar remove mais rápido o anestésico dos alvéolos, diminui a velocidade de aumento da pressão parcial alveolar. Assim, o *aumento do débito cardíaco retarda a indução*. Esse efeito é maior com os anestésicos limitados por ventilação do que com os anestésicos limitados por perfusão.

Efeitos da Idade

Em relação ao peso corporal, crianças pequenas como Matthew têm maior ventilação do que os adultos. Esse efeito tende a acelerar a indução. No entanto, crianças pequenas também têm débito cardíaco relativamente maior do que os adultos; esse efeito tende a retardar a indução. Embora fosse esperada a neutralização mútua desses efeitos, há dois outros fatores a serem considerados. Em primeiro lugar, a pressão parcial do anestésico no retorno venoso misto aumenta mais rápido em crianças. Isso ocorre porque, em relação aos adultos, uma maior proporção do fluxo sanguíneo irriga o GRV em crianças, resultando em maior pressão parcial de anestésico no retorno venoso misto no início da anestesia. Em segundo lugar, o débito cardíaco aumentado e a menor capacidade dos tecidos para

anestésico nas crianças do que nos adultos aceleram a velocidade de saturação dos tecidos por anestésico. Os dois efeitos diminuem a diferença de pressão parcial alveolar-venosa, reduzindo a retirada do anestésico pela circulação pulmonar e moderando a proporção com que o débito cardíaco desacelera a elevação da pressão parcial alveolar.

Assim, aumentos proporcionais da ventilação e do débito cardíaco aceleram o aumento da pressão parcial alveolar e levam à indução mais rápida em crianças do que em adultos (Fig. 15.10). Os anestésicos limitados por ventilação, que são mais afetados por alterações cardiopulmonares, têm indução muito mais rápida em crianças. Portanto, deve haver cuidado para que não se alcancem níveis inesperadamente altos (tóxicos) do anestésico durante a indução da anestesia em crianças.

Efeitos dos Estados Anormais

No choque hemorrágico, a perfusão do SNC pode ser mantida a despeito da diminuição do débito cardíaco e da hiperventilação. O débito cardíaco reduzido e a hiperventilação aceleram o aumento da pressão parcial alveolar do anestésico. A P_{RVM} também aumenta mais rápido em razão da perfusão relativamente maior no GRV, reduzindo a capacidade da circulação pulmonar de remover o anestésico dos alvéolos e acelerando ainda mais o aumento da pressão parcial alveolar. Em pacientes com choque hemorrágico, a sinergia desses efeitos pode acelerar muito a indução. Nesses casos, os anestésicos limitados pela perfusão, cuja cinética não é muito afetada por alterações cardiopulmonares, são preferidos aos agentes limitados pela ventilação (Fig. 15.9).

No desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q) [p. ex., na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)], há hipoventilação e hiperperfusão de alguns alvéolos, enquanto pode haver ventilação adequada mas hipoperfusão de outros. Como a pressão parcial alveolar do anestésico aumenta mais devagar nos alvéolos hipoventilados, a pressão parcial do anestésico no sangue arterial que sai desses alvéolos é menor do que o normal. Por outro lado, a pressão parcial do anestésico que deixa os alvéolos bem ventilados, mas hipoperfundidos, é maior do que o normal. Como os primeiros alvéolos (hiperperfundidos) representam uma maior percentagem da perfusão geral, a média ponderada da pressão parcial do anestésico no sangue que sai do pulmão diminui. Assim, a P_{SNC} equilibra-se com uma pressão parcial arterial menor do que a normal e pode não alcançar o nível necessário para induzir anestesia. Portanto, são necessárias maiores pressões parciais inspiradas para compensar os efeitos do desequilíbrio V/Q . Esse efeito é um pouco reduzido em anestésicos limitados pela ventilação porque a pressão parcial nos alvéolos hipoperfundidos, mas hiperventilados, aumenta muito mais rápido do que o normal. Por isso, os anestésicos limitados por perfusão são mais afetados pelo desequilíbrio V/Q .

Com base nos princípios e nos exemplos discutidos acima e resumidos no Quadro 15.4, deve ser possível fazer previsões razoáveis acerca do efeito de outras alterações da função cardiopulmonar sobre a indução anestésica.

Controle da Indução

Um anestesiológista pode reduzir o tempo de indução definindo a P_i inicial acima da P_{SNC} final desejada. (Esse conceito assemelha-se ao da dose de ataque, que é discutido no Cap. 3.) Como a constante de tempo para equilíbrio da P_{SNC} com a P_i não depende do nível absoluto da P_i , a administração de anes-

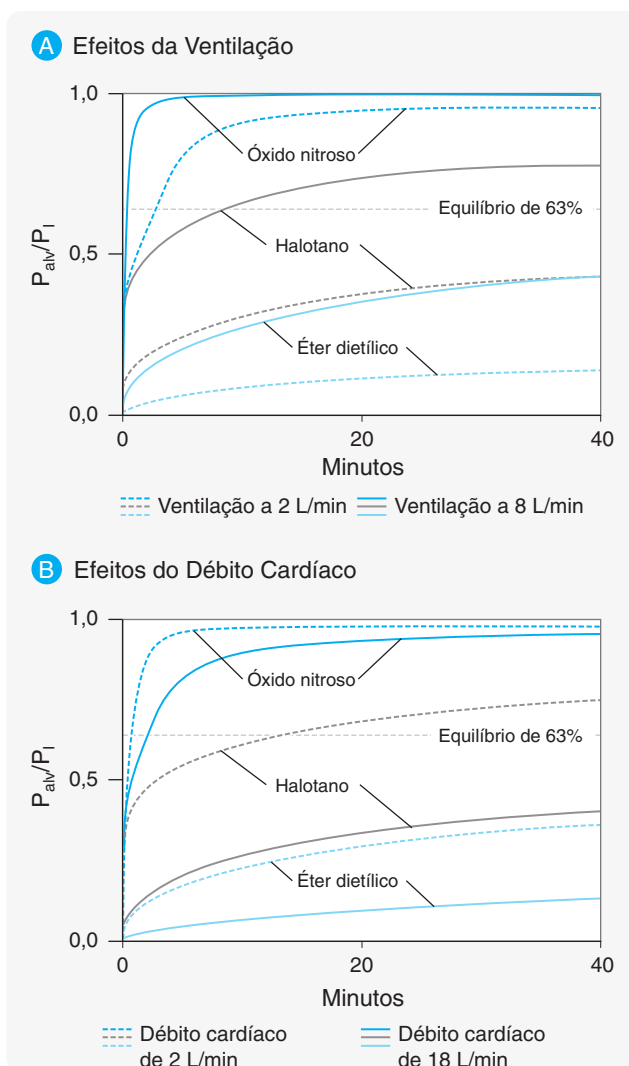


Fig. 15.9 Efeitos das alterações da ventilação e do débito cardíaco sobre a taxa de aumento da pressão parcial alveolar em direção à pressão parcial inspirada. A velocidade de equilíbrio da pressão parcial alveolar com a pressão parcial inspirada pode ser afetada por alterações da ventilação (A) e do débito cardíaco (B). O aumento da ventilação de 2 L/min (linhas tracejadas) para 8 L/min (linhas cheias) acelera o equilíbrio. Por outro lado, o aumento do débito cardíaco de 2 L/min (linhas tracejadas) para 18 L/min (linhas cheias) retarda o equilíbrio. Os dois efeitos são muito maiores nos gases solúveis no sangue, como o halotano e o éter dietílico, que têm tempos de indução bastante lentos. No caso do óxido nitroso, a velocidade de equilíbrio é tão rápida que qualquer alteração causada por hiperventilação ou diminuição do débito cardíaco é pequena. A linha horizontal tracejada representa equilíbrio de 63% da P_{alv} com a P_i ; o tempo necessário para que cada curva cruze essa linha representa $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_i\}$.

tésico durante um tempo determinado sempre resulta no mesmo equilíbrio proporcional da P_{SNC} com a P_i . Consequentemente, uma determinada P_{SNC} absoluta é atingida com mais rapidez quando a P_i é mais alta, porque a P_{SNC} é uma fração menor da P_i mais alta. O Dr. Snow empregou esse conceito, iniciando o isoflurano em uma P_i de 0,02 atm, embora a CAM do isoflurano seja de apenas 0,0114 atm. No entanto, o anestesiológista deve lembrar de reduzir a P_i quando a P_{alv} se aproximar do valor desejado ou, como foi demonstrado pelo Dr. Snow, haverá equilíbrio da P_{SNC} com essa P_i mais alta, causando depressão cardiopulmonar (Fig. 15.11).

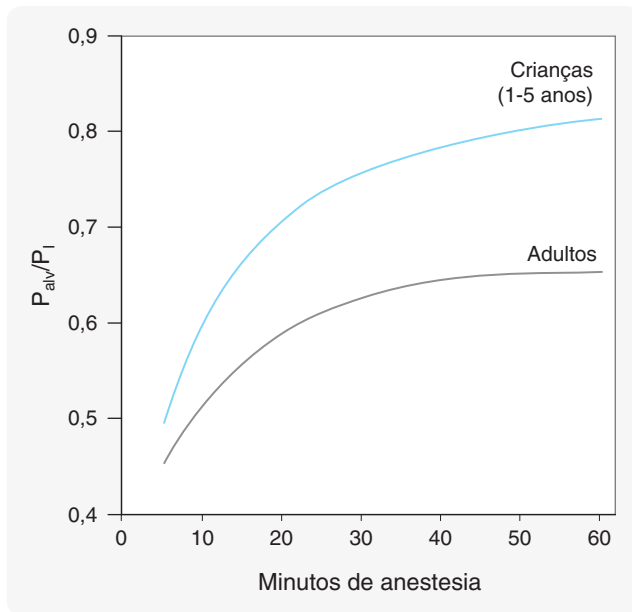


Fig. 15.10 Indução de anestesia em crianças. Usando o halotano como exemplo, a pressão parcial alveolar do anestésico aumenta com mais rapidez em crianças do que em adultos. O tempo de indução menor em crianças resulta do equilíbrio entre a respiração acelerada das crianças (que favorece a indução mais rápida) e o débito cardíaco aumentado (que favorece a indução mais lenta); o aumento tempo-dependente da pressão parcial venosa mista do anestésico limita a absorção do anestésico nos pulmões, reduzindo o efeito do aumento do débito cardíaco sobre o tempo de indução.

RECUPERAÇÃO

É desejável que a recuperação da anestesia geral seja rápida, de modo que os pacientes possam respirar sozinhos logo que possível após a cirurgia. Em geral, as fases de recuperação da

QUADRO 15.4 Sumário dos Efeitos das Variáveis Fisiológicas, Fisiopatológicas e Clínicas sobre a Taxa de Indução da Anestesia

CAUSAM INDUÇÃO MAIS RÁPIDA DO QUE A HABITUAL	CAUSAM INDUÇÃO MAIS LENTA DO QUE A HABITUAL
Hiperventilação (anestésicos limitados por ventilação)	Hiperventilação (anestésicos limitados por perfusão)
Diminuição do débito cardíaco	Hipoventilação
Idade jovem (isto é, crianças)	Aumento do débito cardíaco
Choque	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Tireotoxicose	Shunt direita-esquerda
P_i inicial maior do que a P_{SNC} final desejada	

Com base no modelo de absorção dos anestésicos inalados, é possível prever o efeito das alterações das variáveis fisiológicas sobre a taxa de indução. As condições na coluna à *esquerda* aceleram a indução, ao passo que as entidades à *direita* retardam a indução, conforme discutido no texto. Observe que o efeito da hiperventilação depende da administração de um anestésico limitado por ventilação ou por perfusão (ver texto).

anestesia ocorrem na sequência inversa à indução da anestesia, incluindo a desagradável fase de excitação (Fig. 15.1). Durante a recuperação, a pressão parcial do anestésico no retorno venoso misto (P_{RVM}) é a média ponderada das pressões parciais no GRV, GM e GA, sendo a principal contribuição a do GRV (ver Fig. 15.4). A ventilação remove o anestésico da corrente sanguínea para o ar expirado e, portanto, o aumento da ventilação sempre acelera a recuperação. Como ocorre na indução, a recuperação da anestesia com agentes limitados por perfusão é rápida, ao

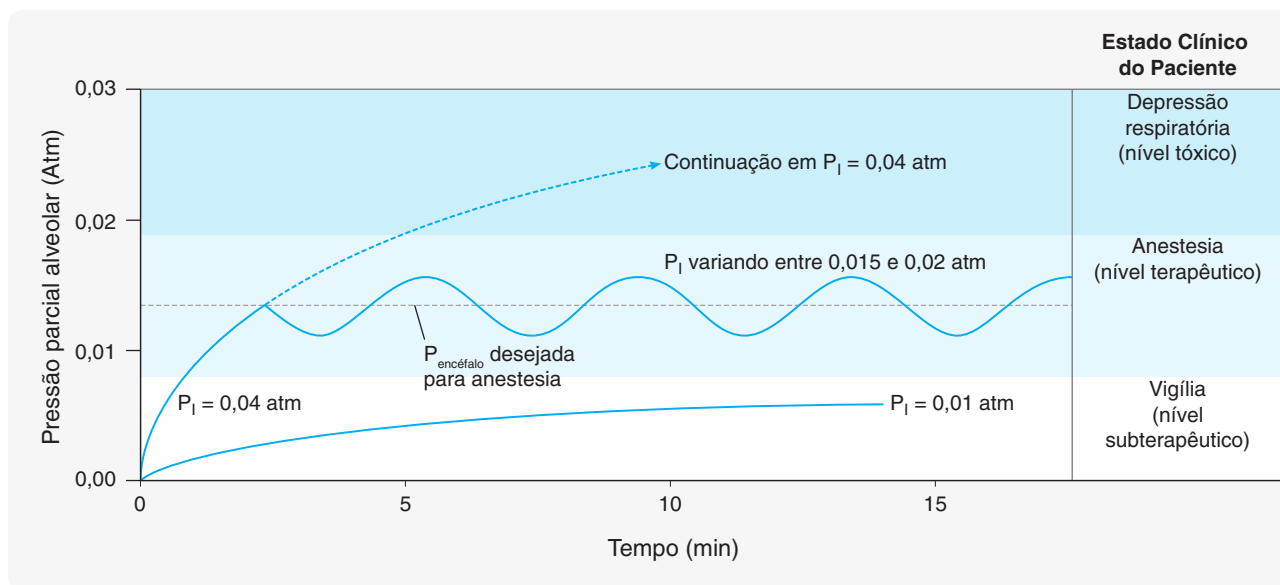


Fig. 15.11 Uso de maior pressão para acelerar a indução. Usando o halotano como exemplo, o anestesiológista pode usar uma P_i inicial maior do que a $P_{encefalo}$ final desejada para acelerar a indução. Se a pressão parcial aproximada desejada do anestésico no encéfalo for de 0,01 atm, o anestesiológista pode administrar inicialmente o anestésico inspirado em maior pressão parcial, por exemplo, 0,04 atm. Esse método é eficaz porque a constante de tempo para $P_{alv} \rightarrow P_i$ é independente do valor absoluto de P_i . Em outras palavras, se houver aumento de P_i , haverá aumento proporcional da razão P_{alv}/P_i na mesma taxa, resultando em maior aumento absoluto da P_{alv} em um determinado tempo. No entanto, o anestesiológista deve reduzir a pressão parcial inspirada no momento adequado, caso contrário a $P_{encefalo}$ desejada para anestesia pode ser ultrapassada, alcançando-se pressões parciais que podem causar depressão respiratória. Por outro lado, se a pressão parcial inspirada diminuir rápido demais, o paciente pode despertar quando a P_{alv} diminuir por causa da passagem do anestésico dos alvéolos para a corrente sanguínea (não ilustrada).

passo que a recuperação da anestesia com agentes limitados pela ventilação é mais demorada.

No entanto, há várias diferenças importantes entre a recuperação e a indução. Primeiro, o anestesiológista pode aumentar a pressão parcial inspirada de anestésico para acelerar o processo de indução, ao passo que durante a recuperação a pressão parcial inspirada não pode ser reduzida abaixo de zero. Em segundo lugar, durante a indução, todos os compartimentos partem da mesma pressão parcial (zero). Em contrapartida, no início da recuperação, os compartimentos podem ter pressões parciais muito diferentes dependendo da duração da anestesia e das características do anestésico. O GRV apresenta rápido equilíbrio com a pressão parcial alveolar durante a maioria dos procedimentos cirúrgicos, mas pode ou não haver equilíbrio no GM, e o equilíbrio no GA é tão lento que em todos os procedimentos, com exceção dos mais longos, a P_{GA} fica longe do equilíbrio. Consequentemente, durante a recuperação a perfusão **redistribui** o anestésico segundo seu gradiente de pressão parcial do GRV para o GM e o GA, além do pulmão. Graças a essa redistribuição, a diminuição inicial da pressão parcial alveolar durante a recuperação é mais rápida do que o aumento correspondente durante a indução. Essa diminuição inicial da pressão parcial alveolar é dominada pela redução da pressão parcial no GRV. Quando a pressão alveolar cai e atinge o nível do GM, a diminuição da pressão parcial do GM limita a taxa e o mesmo ocorre depois com o GA. Se o GM ou o GM e o GA estiverem muito saturados após administração prolongada de anestésico, a recuperação também será demorada (Fig. 15.12).

Em terceiro lugar, embora o anestésico seja administrado por uma via, ventilatória, pode ser eliminado por meio da ventilação e do metabolismo. Na maioria dos casos, o metabolismo não é uma via importante de eliminação de anestésico. O halotano é uma exceção porque o metabolismo pode ser responsável por 20% de sua eliminação.

Por fim, o fluxo de altas pressões parciais de óxido nitroso para os pulmões pode causar um efeito chamado de **hipóxia difusional**. Para entender isso é importante compreender primeiro um efeito sobre a indução anestésica chamado de **efeito de concentração**. Quando se administram altas pressões parciais de óxido nitroso, a velocidade de absorção do anestésico pelo sangue pode ser muito grande, da ordem de 1 L/min para uma mistura de óxido nitroso a 75%. O gás absorvido é logo repostado pelo gás inspirado que flui para o pulmão, aumentando efetivamente a ventilação alveolar em 1 L/min acima da ventilação-minuto normal e assim acelerando a indução.

O conceito de hipóxia difusional é o inverso do efeito de concentração. Quando a anestesia termina, o óxido nitroso difunde-se do sangue para os alvéolos com rápida velocidade por causa da elevada diferença de pressão parcial entre esses dois compartimentos (lei de Fick). Esse volume de óxido nitroso desloca até 1 L/min de ar que, caso contrário, teria sido inalado. Assim, a pressão parcial alveolar (e arterial) de oxigênio cai. A diminuição não é importante em um paciente saudável, mas pode ser perigosa em um paciente doente. Para evitar esse efeito, a rotina inclui a administração rotineira de oxigênio durante alguns minutos após a anestesia com óxido nitroso, como o Dr. Snow fez com Matthew.

FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS E ADJUVANTES

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

A partir da análise anterior, podemos determinar duas propriedades físico-químicas dos anestésicos inalatórios que prevêm seu comportamento. Primeira, o coeficiente de partição óleo/gás

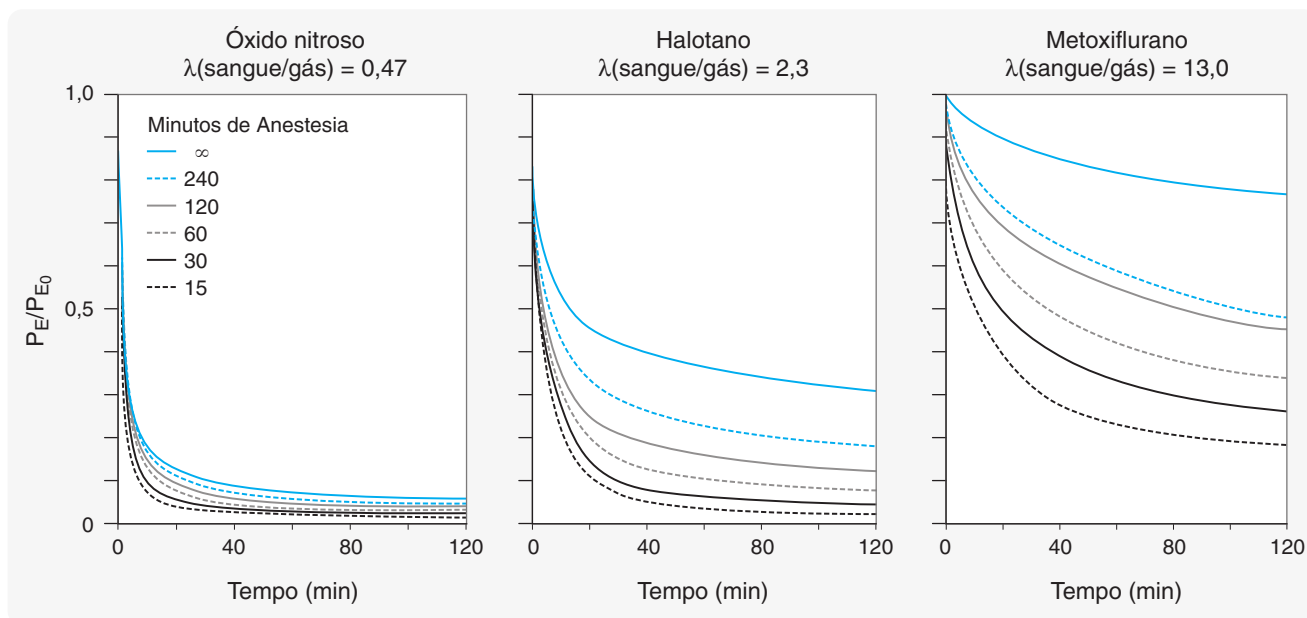


Fig. 15.12 Recuperação da anestesia inalatória. Essas curvas mostram, em função do tempo, a pressão parcial expirada de anestésico (P_E) como uma fração da pressão parcial expirada no momento em que a administração do anestésico é interrompida (P_{E0}). A velocidade de recuperação é inversamente proporcional ao $\lambda(\text{sangue/gás})$ do anestésico, porque anestésicos com menores valores de $\lambda(\text{sangue/gás})$ apresentam equilíbrio mais rápido entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada (sendo esta igual a zero quando cessa a administração do anestésico). A taxa de recuperação também é proporcional à duração da anestesia porque as pressões parciais do anestésico no grupo muscular e no grupo adiposo aumentam com a duração. Durante a recuperação, o anestésico é redistribuído desses tecidos de alta capacidade e equilíbrio lento para o grupo ricamente vascularizado, assim reduzindo a taxa de queda da P_{encefalo} .

prevê a potência; *um anestésico que tem um maior $\lambda(\text{óleo/gás})$ é mais potente e causa anestesia com menor pressão parcial*. Segunda, o coeficiente de partição sangue/gás prevê a velocidade de indução; *um anestésico que tem um $\lambda(\text{sangue/gás})$ menor tem um tempo de indução mais curto*. Em geral, há um equilíbrio entre indução rápida e potência elevada. Um anestésico que tem uma indução rápida, indicado por um pequeno $\lambda(\text{sangue/gás})$, costuma ter baixa potência, representada por um pequeno $\lambda(\text{óleo/gás})$. Ao contrário, um anestésico muito potente com um elevado $\lambda(\text{óleo/gás})$ costuma ter alto $\lambda(\text{sangue/gás})$ e, portanto, um tempo de indução longo (ver Quadro 15.1).

O **halotano** tem um alto $\lambda(\text{óleo/gás})$, propiciando alta potência e, portanto, baixa CAM; no entanto, o halotano também tem elevado $\lambda(\text{sangue/gás})$, que retarda a indução e a recuperação. O odor não-irritante do halotano o torna útil em anestesia pediátrica, mas ele está sendo cada vez mais substituído pelo **sevoflurano** nessa especialidade (ver adiante). Uma desvantagem do halotano é que seus metabólitos tóxicos podem causar hepatotoxicidade fatal. A incidência aproximada desse efeito adverso grave é de 1 em 35.000 adultos, mas é muito menor nas crianças; esse é outro motivo da manutenção do seu uso em anestesia pediátrica. Outro efeito adverso raro porém possivelmente fatal, mais freqüente com o halotano mas que por vezes ocorre com os outros anestésicos halogenados, é a **hipertermia maligna**. A susceptibilidade a essa reação adversa é hereditária, em geral uma mutação autossômica dominante nos canais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (também conhecido como **receptor rianodina**). Em indivíduos portadores dessa mutação, o halotano causa saída descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático, com subsequente tetania e produção de calor. A hipertermia maligna é tratada com **dantroleno**, um agente que bloqueia a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

O **isoflurano** e o **enflurano** são um pouco menos potentes do que o halotano [têm um menor $\lambda(\text{óleo/gás})$], mas o equilíbrio é mais rápido porque têm menor $\lambda(\text{sangue/gás})$. O enflurano sofre metabolismo com liberação de fluoreto em maior grau do que o isoflurano e, portanto, há maior risco de toxicidade renal. Também induz atividade convulsiva no EEG de alguns pacientes. O isoflurano provavelmente é o anestésico geral mais usado no momento.

Embora seja menos potente do que o isoflurano e o enflurano, o **éter dietílico** ainda é bastante potente, com um $\lambda(\text{óleo/gás})$ bem alto. No entanto, por ser inflamável e ter indução muito lenta atribuível ao $\lambda(\text{sangue/gás})$ extremamente alto, esse agente não costuma mais ser usado nos Estados Unidos e na Europa. Nos países em desenvolvimento, porém, o baixo preço e a simplicidade de aplicação propiciam a continuação do uso.

O **óxido nítrico** tem um $\lambda(\text{sangue/gás})$ muito baixo e por isso o equilíbrio é muito rápido. No entanto, seu baixo $\lambda(\text{óleo/gás})$ provoca uma CAM muito alta, próxima de uma atmosfera. Assim, a necessidade de manter uma pressão parcial de oxigênio aceitável (normalmente acima de 0,21 atm) impede a anestesia plena apenas com óxido nítrico, e esse agente costuma ser associado a outros (ver Anestesia Balanceada, adiante).

O **desflurano** e o **sevoflurano** são anestésicos novos que, deliberadamente, têm baixo $\lambda(\text{sangue/gás})$; os tempos de equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada são quase tão curtos quando os do óxido nítrico. Além disso, são muito mais potentes do que o óxido nítrico porque os coeficientes de partição óleo/gás são mais altos. Sendo assim, esses agentes representam um grande avanço em relação aos anteriores. Entretanto, o desflurano é um mau agente indutor porque seu odor penetrante irrita as vias respiratórias e pode ocasionar tosse ou laringoespasmo. O sevoflurano tem odor adocicado,

mas pode ser quimicamente instável quando exposto a alguns adsorventes de dióxido de carbono no aparelho de anestesia, sendo decomposto em um produto olefínico nefrotóxico. Essas desvantagens estão sendo superadas pelo aperfeiçoamento dos aparelhos, e a popularidade do sevoflurano vem crescendo.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Os anestésicos intravenosos, como os **barbitúricos** (ver também Cap. 11), permitem indução rápida. Os barbitúricos de ação ultracurta, como o **tiopental**, induzem anestesia cirúrgica em segundos. Como compostos não-voláteis, os agentes intravenosos diferem dos anestésicos inalatórios porque não podem ser removidos do corpo por ventilação. Consequentemente, deve haver grande cuidado durante sua administração para evitar depressão bulbar grave, cuja reversão é difícil. O principal método de remoção desses agentes do SNC é por redistribuição do GRV para o GM e, por fim, para o GA. Então, o metabolismo e/ou a excreção reduzem lentamente os níveis do fármaco no corpo (Fig. 15.13).

O **propofol** é um anestésico intravenoso importante, preparado em formulação intralipídica, que produz anestesia em velocidade semelhante aos barbitúricos de ação ultracurta. É rapidamente metabolizado, propiciando recuperação mais rápida do que os barbitúricos. O propofol é usado tanto para indução quanto para manutenção, sobretudo nos procedimentos curtos de cirurgia ambulatorial em que a eliminação rápida favorece a recuperação imediata e a alta precoce. A solução intralipídica de propofol pode ser fonte de infecção em situações raras, além de ser muito calórica; esses fatores podem ser importantes em

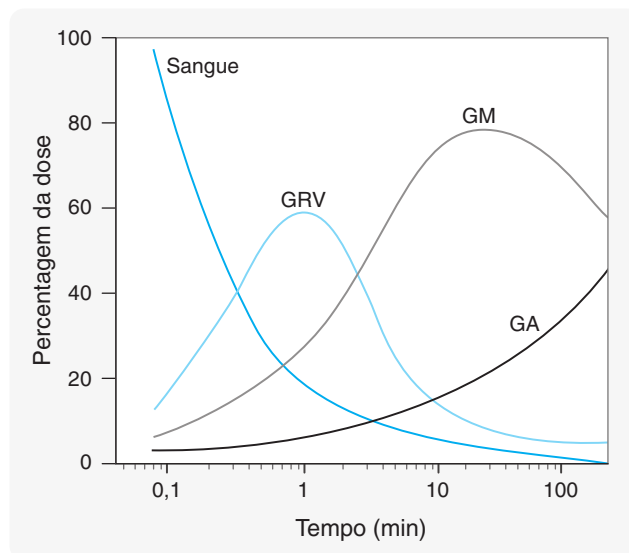


Fig. 15.13 Distribuição de um bolo de anestésico intravenoso. Quando é administrado um bolo de anestésico intravenoso, este é inicialmente transportado pelo sistema vascular até o coração e daí distribuído para os tecidos. O grupo ricamente vascularizado (GRV) recebe a maior porcentagem do débito cardíaco; sua concentração anestésica aumenta com rapidez, atingindo o pico em um minuto. Então, a redistribuição do anestésico para o grupo muscular (GM) diminui rapidamente o nível de anestésico no GRV. Em função da baixíssima perfusão no grupo adiposo (GA), a redistribuição do GM para o GA só ocorre muito mais tarde. Observe que não há rápida redistribuição do GRV para o GM se o GM já tiver alcançado a saturação em razão da administração prolongada do anestésico (*não mostrada*); isso pode causar toxicidade significativa em caso de administração intravenosa contínua de barbitúricos por longos períodos. Novos agentes, como o propofol, devem ser eliminados por metabolismo rápido e, portanto, podem ser usados com segurança durante maiores períodos.

pacientes gravemente enfermos que podem receber infusões prolongadas de propofol.

O **etomidato** é um imidazol usado para indução de anestesia porque sua cinética é semelhante à do propofol. Esse agente causa depressão cardiopulmonar mínima, talvez em razão da peculiar ineficácia no sistema nervoso simpático.

Ao contrário dos agentes citados anteriormente, a **quetamina** produz anestesia dissociativa, na qual o paciente parece desperto, mas na verdade está em estado de analgesia e amnésia. A quetamina tem a propriedade incomum de elevar o débito cardíaco mediante aumento dos impulsos simpáticos; por isso, às vezes é útil em situações de traumatismo de emergência. No entanto, também pode provocar alucinações desagradáveis. Raramente é usada hoje.

FÁRMACOS ADJUVANTES

Os fármacos adjuvantes produzem outros efeitos desejáveis durante a cirurgia, mas não necessariamente causados pelos anestésicos gerais. Os benzodiazepínicos (ver Cap. 11), como **diazepam**, **lorazepam** e **midazolam**, são administrados com frequência por suas propriedades ansiolíticas e amnésticas anterógradas. Esses agentes são administrados 15 a 60 minutos antes da indução da anestesia para acalmar o paciente e apagar a memória da indução, embora também possam ser usados para sedação intra-operatória. Se necessário, os efeitos dos benzodiazepínicos podem ser revertidos com o antagonista **flumazenil**.

Opióides (ver Cap. 16) como a **morfina** e o **fentanil** são usados por sua capacidade de produzir analgesia. Sua ação pode ser revertida por um antagonista como a **naltrexona**. No entanto, os opióides são amnésicos inadequados e costumam ser associados a um anestésico geral.

A associação de fentanil e **droperidol** produz analgesia e amnésia. Essa combinação, junto com o óxido nítrico, é chamada neuroleptanestesia (acrescenta-se o prefixo “neurolept” porque o droperidol é um antipsicótico butirofenona relacionado ao haloperidol; ver Cap. 12).

Os bloqueadores do receptor nicotínico da acetilcolina, como os inibidores competitivos **tubocurarina** e **pancurônio** ou o inibidor da despolarização, **succinilcolina**, são usados com frequência para obter relaxamento muscular (ver Cap. 8). Os efeitos dos inibidores competitivos podem ser revertidos por um inibidor da acetilcolinesterase como a **neostigmina**.

ANESTESIA BALANCEADA

Nenhum fármaco isolado alcança todos os objetivos desejados da anestesia. Consequentemente, em um método chamado **anestesia balanceada** usam-se vários fármacos inalados e/ou intravenosos combinados para alcançar o estado anestésico. Os efeitos dos anestésicos gerais administrados simultaneamente são aditivos. Ou seja, 0,5 CAM de um anestésico inalatório associado a 0,5 CAM de outro equivale, em termos de potência, a 1 CAM de um deles sozinho.

O uso de uma mistura de anestésicos inalatórios permite alcançar os dois objetivos de potência e recuperação rápida. Por exemplo, embora o uso isolado de óxido nítrico geralmente seja inviável porque a CAM desse gás é maior do que a pressão atmosférica, o óxido nítrico é desejável por suas características de indução e recuperação rápidas e seu alto índice analgésico. Se o óxido nítrico fizer parte da mistura anestésica, é possível removê-lo rapidamente por ventilação durante a recuperação

ou em uma situação de emergência. Matthew acordou logo da anestesia porque o óxido nítrico era responsável por cerca de metade de seu estado anestésico. Ele continuou atordoado em consequência da persistência do isoflurano. As vantagens da associação do isoflurano ao óxido nítrico incluem o baixo custo do isoflurano e a incidência relativamente baixa de efeitos adversos (sobretudo toxicidade hepática e renal) em comparação com outros anestésicos.

O uso do tiopental, um agente intravenoso, associado aos anestésicos inalatórios pelo Dr. Snow tem um motivo semelhante. Os agentes intravenosos de ação curta podem ser usados para induzir a fase III da anestesia cirúrgica com rapidez, permitindo que o paciente atravessasse logo a excitação indesejável da fase II. Subseqüentemente, é possível manter a profundidade da anestesia com anestésicos inalatórios que podem ser removidos por ventilação, se necessário. Como os agentes intravenosos atuam de forma aditiva com os anestésicos inalatórios, será necessário menos de 1 CAM de anestésico inalatório durante toda a ação do agente intravenoso. Outro exemplo: o uso de altas concentrações de opióides em cirurgia cardíaca permite diminuição acentuada da pressão parcial do anestésico inalatório, reduzindo o risco de depressão cardiovascular e respiratória.

Por fim, a anestesia balanceada é clinicamente útil porque o anestesiológista tem mais controle quando usa um fármaco diferente para mediar cada efeito desejado. Por exemplo, se o cirurgião necessitar de maior relaxamento muscular, o anestesiológista pode aumentar a dose de um bloqueador neuromuscular sem que haja necessidade de aumentar a profundidade da anestesia com risco de depressão cardiopulmonar. Da mesma forma, pode-se administrar um opióide de ação curta em bolo imediatamente antes de uma manobra cirúrgica muito dolorosa.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Apesar das intensas pesquisas, ainda não se conhece o mecanismo de ação exato dos anestésicos. A **hipótese unitária** afirma que um mecanismo comum é responsável pela ação de todos os anestésicos. Por outro lado, cada anestésico, ou cada classe de anestésico, pode ter seu próprio mecanismo de ação. A hipótese unitária é clássica, mas pesquisas recentes mostraram que a situação é mais complexa.

Uma questão relacionada diz respeito à existência de locais de ligação específicos dos anestésicos ou à ação inespecífica. Tradicionalmente, vários indícios sugeriram a ausência de um local de ação específico. Primeiro, moléculas de tamanhos e estruturas diferentes causam anestesia (Fig. 15.14). Considerando-se a hipótese unitária, é difícil imaginar um sítio de ligação ou uma molécula receptora específica capaz de acomodar tamanha diversidade de substâncias. Segundo, geralmente os estereoisômeros de anestésicos voláteis têm a mesma potência. Um critério para a ligação específica é que os estereoisômeros devem ter constantes de ligação diferentes e, portanto, potências diferentes. Por fim, até hoje não foram descobertos antagonistas farmacológicos dos anestésicos gerais, sugerindo a ausência de um sítio específico pelo qual um antagonista poderia competir com um anestésico geral.

A REGRA DE MEYER-OVERTON E A HIPÓTESE DE LIPOSSOLUBILIDADE

Qualquer mecanismo proposto de ação anestésica deve ser compatível com a Regra de Meyer-Overton, que sugere um

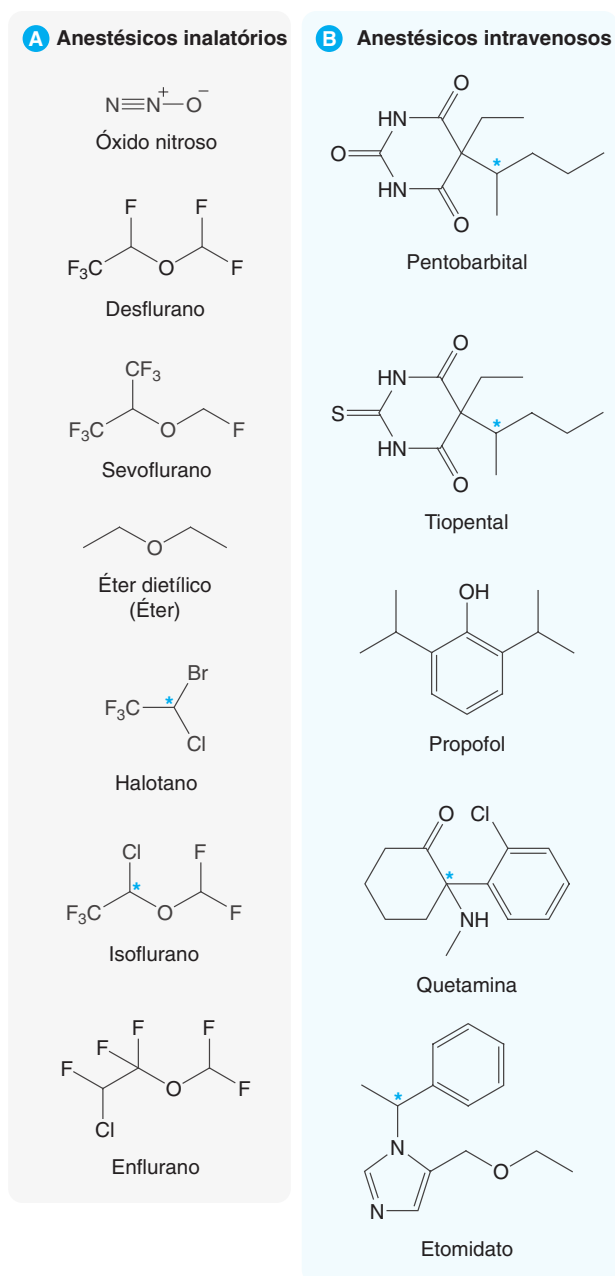


Fig. 15.14 Estruturas dos anestésicos gerais. **A.** Estruturas de alguns anestésicos inalatórios. **B.** Estruturas de alguns anestésicos intravenosos. A extrema variação nas estruturas dessas moléculas, todas capazes de produzir anestesia geral, sugere que nem todos os anestésicos gerais interagem com um único sítio receptor. *Indica carbonos onde a assimetria resulta em estruturas enantioméricas.

local de ação hidrofóbico. A **hipótese da lipossolubilidade**, que afirma que esse local de ação hidrofóbico é a dupla camada lipídica de uma membrana celular, pode justificar tanto a Regra de Meyer-Overton quanto a aparente inespecificidade da ação anestésica. De acordo com essa hipótese, há anestesia geral quando uma quantidade suficiente do anestésico se dissolve na dupla camada lipídica e é alcançada uma concentração fixa (“anestésica”). A maioria das teorias lipídicas afirma que o anestésico dissolvido perturba as propriedades físicas da dupla camada lipídica, o que, por sua vez, modifica a função de uma proteína da membrana excitável.

A pressão hiperbárica, aplicada utilizando um gás não-anestésico (p. ex., hélio), pode reverter a anestesia. Essa observação apóia as hipóteses de perturbação lipídica, porque os anestésicos dissolvidos em uma membrana aumentam seu volume (em cerca de 0,5%) e fluidez. Se essa expansão do volume for o mecanismo de anestesia geral, talvez por afetar as proteínas transmembrana excitáveis, a reversão das alterações do volume e fluidez com pressão poderia reverter a anestesia (isso é denominado hipótese do volume crítico).

A principal falha das hipóteses de perturbação lipídica é que não foi descoberto nenhum mecanismo que explique como a pequena magnitude da alteração do volume ou fluidez prevista modificaria a excitabilidade da membrana celular. A hipótese tem várias outras falhas específicas. Em primeiro lugar, estudos recentes mostraram que vários anestésicos intravenosos potentes (como barbitúricos, etomidato e esteróides anestésicos) exibem significativa estereosseletividade. Ou seja, um enantiômero é mais potente do que o outro. Segundo, muitas substâncias denominadas **não-anestésicas** ou **não-imobilizadoras** são quimicamente semelhantes a anestésicos conhecidos, mas não causam anestesia. Por exemplo, álcoois de cadeia linear com mais de 12 carbonos não têm atividade anestésica, embora seu λ (óleo/gás) seja maior do que o dos álcoois de cadeias mais curtas. Outras substâncias, chamadas **anestésicos de transição**, têm uma CAM muito maior do que a prevista pela Regra de Meyer-Overton.

Recentemente, foram propostos aperfeiçoamentos da Regra de Meyer-Overton para justificar as falhas citadas acima. Se for considerada a solubilidade interfacial (isto é, a solubilidade de uma substância em interface água-óleo) em vez da simples lipossolubilidade, a Regra de Meyer-Overton explica muito melhor a atividade de compostos de transição e não-anestésicos. É provável que isso signifique que os anestésicos atuam em uma interface hidrofóbica-hidrofílica. Exemplos dessa interface podem incluir uma interface água-membrana, uma interface proteína-membrana ou uma interface entre uma bolsa de proteínas hidrofóbicas e a luz hidrofílica de um poro condutor de íons.

EFEITOS SOBRE OS CANAIS IÔNICOS

As pesquisas atuais concentraram-se em proteínas que podem alterar a excitabilidade neuronal quando sofrem a ação de anestésicos, seja direta ou indiretamente. Os anestésicos afetam a condução axonal e a transmissão sináptica, mas a modulação da transmissão sináptica ocorre em menores concentrações anestésicas e, portanto, é provável que seja a ação farmacologicamente relevante. Consequentemente, acredita-se que os anestésicos atuem em menores concentrações nos canais iônicos controlados por ligantes do que nos canais iônicos controlados por voltagem. Há modulação pré-sináptica e pós-sináptica, embora as ações pós-sinápticas pareçam dominar.

Uma superfamília de canais controlados por ligantes que têm relação genética e estrutural é sensível à modulação por anestésicos em concentrações clinicamente relevantes. Os membros dessa superfamília têm cinco subunidades homólogas, cada uma delas com quatro regiões transmembrana. A sensibilidade aos anestésicos desses canais iônicos controlados por ligantes pode variar de acordo com a composição de suas subunidades. A superfamília inclui os receptores nicotínicos excitatórios de acetilcolina e 5-HT₃, bem como os receptores inibitórios de GABA_A e de glicina (ver Fig. 8.2 e Fig. 11.8). Embora os receptores de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório encefálico, não pertençam a essa

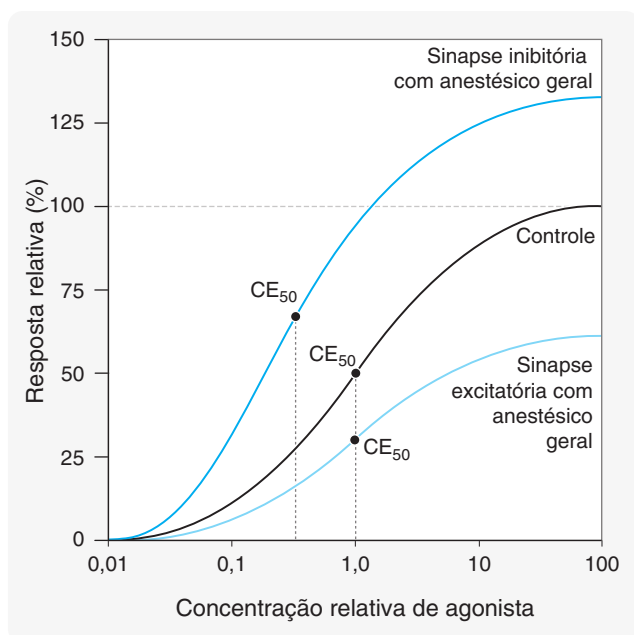


Fig. 15.15 Ações dos anestésicos em canais iônicos controlados por ligantes. Os anestésicos potencializam a ação de agonistas endógenos nos receptores inibitórios, como receptores de GABA_A e glicina, e inibem a ação de agonistas endógenos nos receptores excitatórios, como os receptores nicotínicos de acetilcolina, 5-HT₃ e glutamato NMDA. Nos receptores de GABA_A, os anestésicos reduzem a CE₅₀ do GABA (isto é, o GABA torna-se mais potente) e aumentam a resposta máxima (isto é, o GABA torna-se mais eficaz). Acredita-se que o último efeito seja causado pela capacidade dos anestésicos de estabilizar o estado aberto do canal do receptor. Nos receptores excitatórios, os anestésicos reduzem a resposta máxima enquanto mantêm a CE₅₀ inalterada; estas são as características farmacológicas da inibição não-competitiva.

superfamília, os receptores de glutamato NMDA também são modulados por alguns anestésicos (p. ex., quetamina e óxido nítrico).

Os receptores excitatórios (nicotínico de acetilcolina, 5-HT₃ e NMDA) são inibidos por anestésicos. A ligação do anestésico a esses receptores reduz sua ativação máxima sem modificar a concentração de agonista necessária para atingir metade do efeito máximo (CE₅₀) (Fig. 15.15). Essa ação é compatível com inibição não-competitiva e um sítio de ação alostérico (ver também Cap. 2).

Em contrapartida, os receptores inibitórios (GABA_A e glicina) são potencializados por anestésicos. A ligação do anestésico a esses receptores diminui a concentração de agonista necessária para atingir resposta máxima, e assim prolonga a corrente sináptica. As curvas de ativação desses receptores são desviadas para a esquerda (CE₅₀ menor), e a resposta máxima também costuma aumentar porque os anestésicos estabilizam o estado aberto do receptor (Fig. 15.15).

Até recentemente, os receptores de GABA_A pareciam ser os mais relevantes para a ação do anestésico geral, com base na sensibilidade dos receptores de GABA_A às concentrações clínicas dos anestésicos e à grande variedade de agentes que agem nos receptores. No entanto, agora parece que os receptores de glicina e alguns receptores de acetilcolina neuronais são igualmente sensíveis aos muitos anestésicos e que anestésicos apolares como xenônio e ciclopropano (ambos já usados na prática clínica), além do óxido nítrico e da quetamina, inibem os receptores nicotínicos de acetilcolina e de glutamato NMDA. Assim, atualmente parece que um agente deve causar suficiente potencialização da inibição (p.

ex., etomidato) ou inibição da excitação (p. ex., quetamina), ou uma mistura dos dois (p. ex., anestésicos voláteis), para produzir anestesia. Essa hipótese também sugere que a anestesia cirúrgica pode não representar apenas um estado neurológico.

As interações diretas entre anestésicos e proteínas provavelmente são responsáveis pelos efeitos dos anestésicos sobre os canais iônicos controlados por ligantes. Se os anestésicos ligarem-se ao poro dos canais excitatórios, podem fechar diretamente o canal. Por outro lado, os anestésicos podem ligar-se a outra parte da proteína e afetar a conformação do canal (e, assim, seu equilíbrio entre os estados aberto, fechado e dessensibilizado). Mutagênese direcionada ao local, fotoassociação e estudos cinéticos sugerem que a inibição de receptores excitatórios da acetilcolina provavelmente ocorre em um local no canal iônico que está no eixo central de simetria e em contato com as cinco subunidades. O local de ligação do anestésico aos receptores inibitórios de GABA_A não pode ser o poro iônico porque é observada potencialização, não inibição, em concentrações clínicas. Na verdade, os receptores de GABA_A não têm um trecho de aminoácidos hidrofóbicos que está presente no poro dos receptores excitatórios. Em vez disso, a mutagênese direcionada ao local sugere um local de ligação do anestésico na “parte externa” de uma das várias hélices alfa que revestem o canal iônico de GABA_A.

Embora as pesquisas atuais concentrem-se em sítios protéticos de ação anestésica, não foi encontrado nenhum local isolado que justifique a Regra de Meyer-Overton ou a farmacologia de todos os anestésicos gerais. Consequentemente, pode ser preciso associar a adoção dessas teorias de sítios protéticos ao abandono da hipótese unitária. No entanto, estão surgindo alguns novos princípios unificantes. Por exemplo, uma única mutação na hélice alfa da subunidade β₂ do receptor de GABA_A que reveste o canal iônico (veja o parágrafo anterior) reduz a ação do etomidato nesse receptor. Essa mutação não tem efeito sobre a potência de anestésicos voláteis. Em contrapartida, a mutação equivalente na subunidade α reduz a resposta do canal aos anestésicos voláteis, mas não ao etomidato. Assim, embora diferentes classes de anestésicos ajam em diferentes subunidades do receptor de GABA_A, é possível que cada classe tenha ação semelhante na subunidade a que se liga e que a seletividade seja uma função da detalhada arquitetura de cada subunidade naquele local.

■ Conclusão e Perspectivas Futuras

Os anestésicos inalatórios e intravenosos propiciam os componentes da anestesia geral, inclusive inconsciência, imobilidade e amnésia. A farmacodinâmica dos anestésicos gerais é peculiar. Os anestésicos têm curvas de dose-resposta íngremes e pequenos índices terapêuticos, além de não possuírem um antagonista farmacológico. De acordo com a Regra de Meyer-Overton, a potência de um anestésico geral pode ser prevista apenas por seu coeficiente de partição óleo/gás.

A farmacocinética dos anestésicos inalatórios pode ser planejada supondo-se que haja três compartimentos teciduais principais, perfundidos em paralelo. O equilíbrio da pressão parcial do anestésico no SNC com a pressão parcial inspirada ocorre em duas etapas: (1) equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada e (2) equilíbrio entre a pressão parcial no SNC e a pressão parcial alveolar. Com anestésicos limitados por ventilação, que têm elevado coeficiente de par-

tição sangue/gás, a primeira dessas etapas é lenta e limita a velocidade. Com anestésicos limitados por perfusão, que têm baixo coeficiente de partição sangue/gás, as duas etapas são rápidas e nenhuma limita claramente a taxa; alterações em qualquer uma delas podem afetar o tempo de indução. A recuperação ocorre aproximadamente como o inverso da indução, exceto porque também pode haver redistribuição de anestésico do grupo ricamente vascularizado para o grupo muscular e o grupo adiposo.

Ainda não foi encontrado o anestésico inalatório “ideal”. Futuros pesquisadores podem tentar identificar um anestésico não-inflamável com alto λ (óleo/gás), baixo λ (sangue/gás), alto índice terapêutico, boa pressão de vapor, além de poucos ou nenhum efeito colateral significativo. Hoje, o uso combinado de adjuvantes e anestesia balanceada com múltiplos anestésicos inalatórios e/ou intravenosos alcança todos os objetivos da anestesia geral, inclusive indução rápida e um estado de analgesia, amnésia e relaxamento muscular.

O mecanismo de ação exato dos anestésicos gerais ainda é um mistério. Embora antes se acreditasse que o local de ação fosse a dupla camada lipídica, agora parecem mais prováveis as interações diretas com vários canais iônicos controlados por ligantes — membros das quatro hélices transmembrana, superfamília Cys-loop e família do receptor de glutamato. São necessárias outras pesquisas para elucidar os mecanismos de

ação dos anestésicos gerais. Uma vez descobertos, no entanto, esses mecanismos podem esclarecer questões mais profundas, como a geração da própria consciência.

■ Leituras Sugeridas

- Campagna JA, Miller KW, Forman SA. The mechanisms of volatile anesthetic actions. *N Engl J Med* 2003;348:2110–2124. (Revisão do mecanismo de ação dos anestésicos gerais.)
- Eger EI. Uptake and distribution. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:74–95. (Revisão da farmacocinética e da captação dos anestésicos inalatórios.)
- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:709–720. (Revisão sucinta com bons diagramas.)
- Various authors. Molecular and basic mechanisms of anaesthesia. In: Hopkins PM, Lambert DG, Urban BW, eds. *Brit J Anesth* 2002;89:1–183. (Compilação de revisões detalhadas de todas as principais teorias atuais sobre o mecanismo de ação dos anestésicos gerais.)
- Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology. *N Engl J Med* 1997; 37:1132–1151, 1215–1219. (Revisão em duas partes de muitos aspectos da prática moderna de anestesiologia.)
- Winter PM, Miller JN. Anesthesiology. *Sci Am* 1985;252:124–131. (Esse artigo sobre a abordagem clínica do anestesiológico é excelente.)

Apêndice A

Abreviaturas e Símbolos

P_I	= pressão parcial inspirada	[A]	= concentração do gás A, em termos de $L_{\text{gás}}/L_{\text{solvente}}$ ou $\text{mol}/L_{\text{solvente}}$
P_E	= pressão parcial expirada	SNC	= sistema nervoso central
P_{alv}	= pressão parcial alveolar	GRV	= grupo ricamente vascularizado (inclui SNC, fígado, rim)
P_{art}	= pressão parcial arterial	GM	= grupo muscular (inclui músculo, pele)
P_{tecido}	= pressão parcial em um tecido	GA	= grupo adiposo (inclui tecido adiposo)
$P_{\text{vênula}}$	= pressão parcial em uma vênula	GPV	= grupo pouco vascularizado (inclui osso, cartilagem, ligamentos, tendões)
P_{RVM}	= pressão parcial venosa mista	CRF	= capacidade residual funcional do pulmão
P_{solvente}	= pressão parcial em um solvente	V_{alv}	= ventilação alveolar
P_{SNC}	= pressão parcial no sistema nervoso central	DC	= débito cardíaco
P_{GRV}	= pressão parcial no grupo ricamente vascularizado	Q	= taxa de perfusão
$\lambda(\text{óleo/gás})$	= coeficiente de partição que define a solubilidade de um gás em um solvente lipofílico como óleo	$\text{Vol}_{\text{tecido}}$	= volume de tecido
$\lambda(\text{sangue/gás})$	= coeficiente de partição que define a solubilidade de um gás no sangue	CAM	= concentração alveolar mínima (ou média)
$\lambda(\text{tecido/gás})$	= coeficiente de partição que define a solubilidade de um gás em um tecido	P_{50}	= pressão parcial alveolar suficiente para imobilidade em 50% dos pacientes = CAM
$\lambda(\text{tecido/sangue})$	= coeficiente de partição que descreve a razão entre a solubilidade no tecido e no sangue	PA_{50}	= pressão parcial alveolar suficiente para causar analgesia em 50% dos pacientes
τ	= $\lambda(\text{tecido/gás})/\lambda(\text{sangue/gás})$	PL_{50}	= pressão parcial alveolar suficiente para causar morte em 50% dos pacientes
$\tau\{P_{\text{alv}} \rightarrow P_I\}$	= constante de tempo para equilíbrio de 63% entre P_{alv} e P_I	CE_{50}	= concentração de agonista necessária para ativar 50% dos canais
$\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{\text{alv}}\}$	= constante de tempo para equilíbrio de 63% entre P_{tecido} e P_{alv}		

Apêndice B

Equações

Concentrações de Gás

Em uma mistura gasosa ideal: $[A]_{\text{mistura}} = n_A/V = P_A/RT$
 {em termos de mol/L}

Em solução (Lei de Henry):

$$[A]_{\text{solução}} = \frac{P_{\text{solvente}}}{P_{\text{solvente}}} \times \lambda(\text{solvente/gás}) \quad \{\text{em termos de } L_{\text{gás}}/L_{\text{solvente}}\}$$

$$= \frac{P_{\text{solvente}}}{L_{\text{solvente}}} \times \lambda(\text{solvente/gás})/24,5 \quad \{\text{em termos de mol/}\}$$

{onde n_A = moles do gás A, V = volume total, P_A = pressão parcial de A, R = constante universal dos gases, T = temperatura em Kelvins}

Regra de Meyer-Overton

$$\text{CAM} \approx 1,3/\lambda(\text{óleo/gás})$$

Lei de Fick para Difusão Através de Membrana

$$\text{Taxa de difusão} = D \times (A/l) \times \Delta P$$

{onde D = constante de difusão; A = área de superfície; l = espessura; ΔP = diferença de pressão parcial}

Taxa de Absorção Capilar Alveolar

$$\text{Taxa de absorção} = ([A]_{\text{art}} - [A]_{\text{RVM}}) \times DC \quad \{\text{em } L_{\text{gás}}/\text{min}\}$$

$$\text{Taxa de absorção} = \lambda(\text{sangue/gás}) \times (P_{\text{art}} - P_{\text{RVM}}) \times DC$$

{onde DC = débito cardíaco}

Constantes de Tempo de Equilíbrio (para equilíbrio de 63%)

τ = Capacidade Volumétrica/Velocidade de Fluxo

$$\tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{\text{alv}}\} \approx \tau\{P_{\text{tecido}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$$

= Capacidade Volumétrica do Tecido/Fluxo Sangüíneo no Tecido
 = $\lambda(\text{tecido/sangue}) \times \text{Volume de Tecido/Fluxo Sangüíneo no Tecido}$

$$\tau\{P_{\text{encéfalo}} \rightarrow P_{\text{art}}\} = \lambda(\text{encéfalo/sangue}) \times \text{Volume do encéfalo/Fluxo sangüíneo encefálico}$$

$$P_{\text{recipiente}} = P_{\text{fluxo}} [1 - e^{-(t/\tau)}]$$

Capacidade Volumétrica

$$\text{Capacidade Volumétrica} = ([A]_{\text{compartimento}} \times \text{Volume do compartimento})/[A]_{\text{meio}} \quad \{\text{em equilíbrio}\}$$

$$= \lambda(\text{compartimento/meio}) \times \text{Volume do Compartimento}$$

Pressão Parcial Venosa Mista

$$P_{\text{venosa}} = 0,75 P_{\text{GRV}} + 0,18 P_{\text{GM}} + 0,055 P_{\text{GA}} + 0,015 P_{\text{GPV}}$$

Capítulo 15 Farmacologia dos Anestésicos Gerais

Resumo Farmacológico

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANESTÉSICOS GERAIS INALATÓRIOS <i>Mecanismo — Modulação de canais iônicos controlados por ligantes (mais provável)</i>				
Isoflurano Enflurano	Anestesia geral Suplemento de outros anestésicos em obstetria	<i>Depressão cardiovascular e respiratória, arritmias</i> <i>Hipertermia maligna</i> <i>Convulsões (com enflurano)</i>	Susceptibilidade à hipertermia maligna Convulsões (contra-indicação apenas ao enflurano)	Menos potente do que o halotano, porém a indução é mais rápida O odor penetrante irrita as vias respiratórias A hipertermia maligna é tratada com dantroleno Há maior risco de toxicidade renal com o enflurano do que com o isoflurano
Halotano	Anestesia geral	<i>Iguais aos do isoflurano.</i> <i>Além disso, pode causar hepatite e necrose hepática fatal</i>	Anestesia obstétrica Susceptibilidade à hipertermia maligna História de lesão hepática por exposição prévia ao halotano	Odor menos penetrante do que o isoflurano; útil em anestesia pediátrica por causa do odor não-irritante Os metabólitos tóxicos podem provocar hepatotoxicidade fatal em adultos Potência elevada, mas indução e recuperação lentas
Éter dietílico	Anestesia geral	<i>Iguais aos do isoflurano</i>	Susceptibilidade à hipertermia maligna	Potência relativamente alta, mas indução muito lenta O odor penetrante irrita as vias respiratórias Inflamável; não é usado com frequência nos Estados Unidos
Óxido nítrico	Anestesia geral (geralmente é associado a outros agentes)	<i>Pode causar expansão de acúmulos de ar como pneumotórax, obstrução do ouvido médio, obstrução de alça intestinal e ar intracraniano</i>	Não deve ser administrado sem oxigênio Não deve ser administrado continuamente por mais de 24 horas Coleção de ar preexistente	Indução e recuperação rápidas, mas baixa potência Analgesia em concentrações subinóticas A necessidade de manter uma pressão parcial de oxigênio aceitável impede a anestesia plena usando apenas óxido nítrico
Desflurano Sevoflurano	Anestesia geral	<i>Iguais aos do isoflurano.</i> <i>Além disso, o desflurano pode causar espasmo laríngeo</i>	Susceptibilidade à hipertermia maligna	Novos anestésicos com potência relativamente alta, além de indução e recuperação rápidas O desflurano irrita as vias aéreas. O sevoflurano pode exibir instabilidade química quando exposto a adsorventes de dióxido de carbono em alguns aparelhos de anestesia
ANESTÉSICOS GERAIS INTRAVENOSOS <i>Mecanismo — Modulação de canais iônicos controlados por ligantes (mais provável)</i>				
Propofol	Indução e manutenção de anestesia Sedação de pacientes ventilados mecanicamente	<i>Depressão cardiovascular e respiratória</i> Reação no local da injeção	Hipersensibilidade ao propofol	Induz anestesia em velocidade semelhante aos barbitúricos de ação ultracurta e tem recuperação mais rápida do que estes; útil principalmente em cirurgias ambulatoriais curtas por causa de sua eliminação rápida
Tiopental	Indução de anestesia Narcoanálise Pressão intracraniana elevada Convulsões	<i>Iguais aos do propofol.</i> <i>Também pode causar espasmo laríngeo, anemia hemolítica e neuropatia radial</i> Ausência de reação no local da injeção	Porfíria intermitente aguda ou porfíria variegada	Barbitúrico de ação ultracurta capaz de induzir anestesia cirúrgica em segundos
Etomidato	Indução de anestesia	<i>Iguais aos do propofol.</i> <i>Também pode causar mioclonus</i>	Hipersensibilidade ao etomidato	Causa depressão cardiopulmonar mínima, talvez em razão da ineficácia no sistema nervoso simpático

Quetamina	Anestesia/analgesia dissociativa Único anestésico para procedimentos que não exigem relaxamento da musculatura esquelética	Hipertensão, taquiarritmia, mioclônus, depressão respiratória, aumento da pressão intracraniana Alucinações, sonhos realistas, sintomas psiquiátricos	Hipersensibilidade à quetamina Hipertensão grave	Antagonista do receptor NMDA Aumenta o débito cardíaco aumentando os impulsos simpáticos
BENZODIAZEPÍNICOS				
Mecanismo — Potencialização dos receptores GABA _A				
Diazepam	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 11			
Lorazepam				
Midazolam				
OPIÓIDES				
Mecanismo — Agonistas dos receptores de opióides				
Morfina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 16			
Meperidina				
Fentanil				
Remifentanil				
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES				
Mecanismo — Inibição despolarizante ou não-despolarizante dos receptores nicotínicos da acetilcolina				
Tubocurarina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 8			
Pancurônio				
Vecurônio				
Cisatrácúrio				
Mivacúrio				
Succinilcolina				