

Concentração Alveolar dos Anestésicos Inalatórios. Cálculo Exponencial com Base na Captação

Renato Angelo Saraiva, EA, MSc[¶] & Masami Katayama, EA[§]

Saraiva R A, Katayama M — Concentração alveolar dos anestésicos inalatórios. Cálculo exponencial com base na captação. Rev Bras Anest 33: 1: 033 - 037, 1983

No início da anestesia inalatória a diferença entre a concentração inspirada (FI) e a concentração alveolar (FA) é muito grande. Entretanto, existe uma tendência ao equilíbrio. Até que isto venha a ocorrer realmente, a FA cresce exponencialmente, isto é, em função do tempo e inversamente proporcional a captação do anestésico.

Um modelo exponencial que expresse todo o fenômeno da farmacocinética dos anestésicos inalatórios é muito útil na prática clínica, especialmente para indicar como deve ser atingida a CAM dos vários agentes na indução e manutenção da anestesia e também o tempo provável em que o paciente atingirá o segundo estágio clínico de regressão iniciando a obedecer comando e tendo recuperado os reflexos protetores de tosse e deglutição.

Unitermos: ANESTÉSICOS: inalatórios, farmacocinética; FARMACOCINÉTICA: modelo exponencial.

QUANDO se inicia a administração de um anestésico inalatório, há uma diferença significativa entre a concentração inspirada (FI) e a concentração alveolar (FA), onde a relação $FA/FI < 1$. Existe uma tendência ao equilíbrio, que será atingido em um certo tempo porque o organismo vai sendo saturado do agente inalado e a captação é menor em cada minuto subsequente.

No primeiro minuto de inalação a diferença entre a concentração alveolar e a concentração sangüínea é considerável, então o sangue capta um grande volume de anestésico e o distribui por todo o organismo. As vísceras que são altamente perfundidas e têm uma massa que cor-

responde a apenas 10% da massa corporal total que recebe 75% do débito cardíaco, isto é, sete litros de vísceras são perfundidas por aproximadamente quatro litros de sangue em um minuto, e de acordo com a solubilidade do agente anestésico, vão sendo progressivamente saturados nos minutos seguintes. É fácil compreender por que nos primeiros minutos a captação total é alta e predominante nas vísceras e após a saturação destas, passa a ser baixa por ser dependente da captação de tecidos que são pouco perfundidos.

Os músculos e as gorduras têm uma perfusão sangüínea de aproximadamente 10 e 5% do débito cardíaco respectivamente, e inicialmente captam um volume de anestésico muito pequeno para as suas massas, cerca de 45% os músculos e 15% as gorduras, da massa corporal total.

Os anestésicos são geralmente muito solúveis nestes tecidos que tendo grande massa (volume) podem armazenar grande quantidade destes agentes em um longo período de tempo.

Na manutenção da anestesia, a captação continua baixando embora mais lentamente. Após a saturação dos músculos, as gorduras que têm uma grande capacidade de armazenar anestésicos, devido à grande solubilidade dos agentes nestes tecidos, continuam captando a cada minuto menor quantidade porque também vai sendo saturada. Por isto a Fracional Alveolar (FA) vai crescendo e se aproximando da Fracional Inspirada (FI) à medida que o organismo está se saturando do agente inalado. A relação FA/FI se aproxima cada vez mais de 1 (hum) e isto indica que o "estado de equilíbrio", está próximo de ser atingido.

Esta tendência é observada na prática clínica, FA se aproxima de FI. Entretanto, só os agentes de baixa solubilidade (gases) atingem este estado durante a execução de uma anestesia. Saraiva¹ descreveu um modelo exponencial simplificado para explicar o estado de equilíbrio de vários agentes anestésicos. Este modelo é útil e clinicamente aplicável na primeira hora de anestesia. Entretanto, de acordo com achados de investigações clínicas deste autor² e também dos trabalhos de Eger³ e Mapleson⁴, o equilíbrio se processa bem mais tardiamente porque a captação é prolongada. O modelo exponencial simplificado expressa o tempo de equilíbrio entre a FA e FI com base na relação \dot{V}_A/CRF (Ventilação Alveolar/Capacidade Residual Funcional) corrigida pelo Débito Cardíaco e solubilidade que representam a captação de anestésico. Este cálculo resulta na constante de tempo que dobrada, triplicada e quadruplicada, atinge o equilíbrio, na maioria das vezes, precocemente por se tratar de um modelo bicompartimental.

Um modelo teórico que expresse mais precisamente a captação de anestésicos teria maior aplicabilidade clínica.

¶ Professor Adjunto de Anestesiologia do Departamento de Medicina Complementar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, DF

§ Responsável pelo CET-SBA do Instituto Penido Burnier e Chefe do Serviço de Anestesiologia do Centro Médico de Campinas, Campinas, SP

Correspondência para Renato Angelo Saraiva
SQS 107 Bloco J Apto. 202
70346 Brasília, DF

Recebido 08 de junho de 1982

Aceito para publicação em 11 de setembro de 1982

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Lowe⁵ desenvolveu uma equação exponencial para calcular a captação em função do tempo $\{\dot{V}_{ANEST} = (1.3 \text{ CAM} \times \lambda \times \dot{Q}) / \sqrt{t}\}$.

Com base neste raciocínio, é possível desenvolver uma equação exponencial para a relação FA/FI. Sabe-se que no estado de equilíbrio FA/FI = 1 e que no início da administração de anestésicos FA/FI é sempre menor que 1. Então é sempre fração de 1, e é dependente da captação. Quanto maior a captação (\dot{V}), FA será menor fração de FI, logo

$$FA/FI = 1 - \dot{V}, \text{ onde } \dot{V} \text{ é proporcional a } \lambda \cdot \dot{Q} \text{ ou } \dot{V} \propto \lambda \cdot \dot{Q} \quad (1)$$

Do mesmo modo FA/FI é inversamente proporcional a \dot{V} , podendo ser expresso também por

$$FA/FI = 1/\dot{V} \quad (2)$$

Estas duas expressões, se não exatas, são aproximadas e relacionam o crescimento de FA em função de \dot{V} .

Sabe-se que \dot{V} é proporcional a $\lambda \cdot \dot{Q}$ ou $\dot{V} \propto \lambda \cdot \dot{Q}$ (3)

onde λ = Coeficiente de partição sangue/gás do anestésico
 \dot{Q} = Débito Cardíaco

e que $\dot{V} = 1/t$ ou mais precisamente $\dot{V} = 1/\sqrt{t}$ (4)

Sabe-se que FA é proporcional a t ou $FA \propto t$ (5)

e que FA é proporcional a $\dot{V}A$ ou $FA \propto \dot{V}A$ (6)

onde $\dot{V}A$ = Ventilação Alveolar

Então $FA = 1/\lambda \cdot \dot{Q}$ (7)

Donde $FA/FI = 1 - \lambda \cdot \dot{Q}/\dot{V}A \cdot \sqrt{t}$ (8)

A relação FA/FI cresce como a fração de 1, inversamente proporcional ao numerador e diretamente proporcional ao denominador e, finalmente para corrigir os dados que não correspondem à interpretação clínica:

$$FA/FI = \frac{1}{1 + \frac{\lambda \cdot \dot{Q}}{\dot{V}A \cdot \sqrt{t}}} \quad (9)$$

Tabela I – Homem padrão: Peso 70 kg; Altura 170 cm; $\dot{V}A = 3,189 \text{ l. min}^{-1}$ e $\dot{Q} = 4,849 \text{ l. min}^{-1}$
Os valores da Ventilação Alveolar e Débito Cardíaco foram extraídos das fórmulas de Lowe⁶. Coeficientes de partição sangue/gás (λ) óxido nitroso = 0,47; halotano = 2,43; enflurano = 1,9; éter = 12,3 e isoflurano = 1,48 de Stewart e col⁷.

TEMPO (minutos)	VALORES PARA FA/FI				
	ÓXIDO NITROSO	HALOTANO	ENFLURANO	ÉTER	ISOFLURANO
1	0,585	0,223	0,258	0,052	0,309
4	0,738	0,365	0,411	0,099	0,472
9	0,808	0,463	0,511	0,142	0,573
16	0,849	0,535	0,582	0,181	0,641
25	0,875	0,590	0,635	0,216	0,691
36	0,894	0,633	0,676	0,249	0,728
49	0,908	0,668	0,709	0,278	0,758
64	0,918	0,697	0,736	0,306	0,781
121	0,939	0,760	0,793	0,378	0,831

AS CURVAS EXPONENCIAIS DA RELAÇÃO FA/FI

Usando-se os valores de ventilação alveolar ($\dot{V}A$) e do débito cardíaco (\dot{Q}) de um homem padrão de 70 kg e 170 cm, de acordo com os dados derivados de Brody⁶ ($\dot{V}A = \text{kg}^{0,73} \times 8$)/(PaCO₂ desejada/Pressão Barométrica - Pressão de vapor d'água) e $\dot{Q} = 2 \times \text{kg}^{0,73}$ (em dl. min⁻¹), e aplicados a fórmula⁹ utilizando-as em um "micro pocket computer da TRS-80, Tand. Corporation", obteve-se os dados da Tabela 1.

Considerando que as variáveis fisiológicas são mantidas constantes, a solubilidade do sangue é determinante do processo de captação e conseqüentemente da relação FA/FI.

Dos valores da Tabela 1, podem ser traçadas as curvas da Figura 1.

APLICAÇÃO CLÍNICA

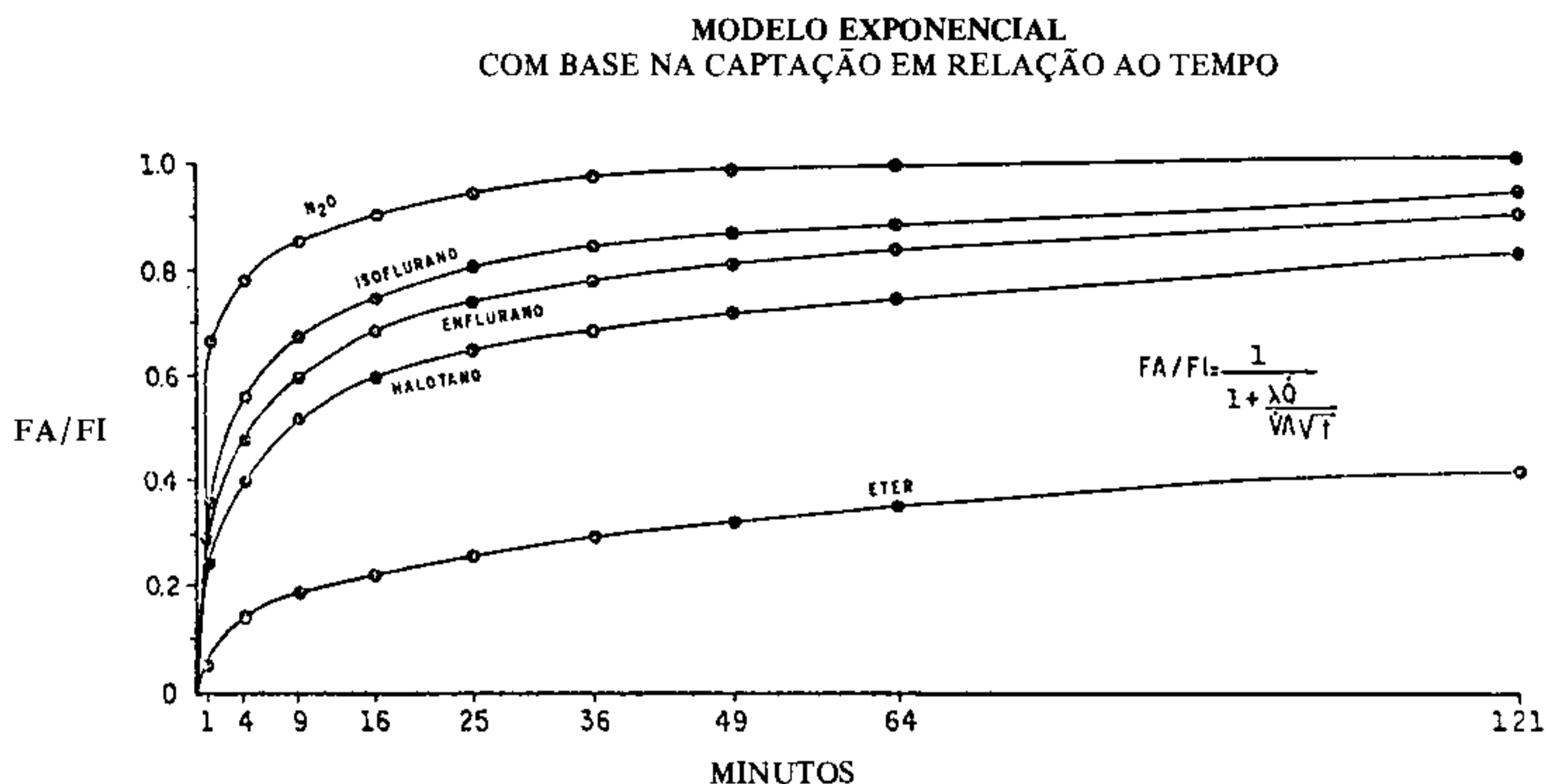
No modelo exponencial com base no equilíbrio da relação FA/FI as curvas eram traçadas a partir da constante de tempo. Sendo que a quarta constante de tempo representa 0,98 de FI, FA/FI = 0,98 ou seja, quase igual a 1. Este tempo é igual a quatro vezes a primeira constante de tempo. Em um modelo bicompartimental é rapidamente atingido. Entretanto, no processo de farmacocinética dos anestésicos inalatórios, o equilíbrio não se estabelece assim em curto período, porque a captação dos tecidos de baixa perfusão sangüínea continua, embora reduzida progressivamente pelo tempo.

Neste modelo com base na captação de anestésicos as curvas estão mais baixas e mais inclinadas para a direita do que no modelo anterior, representando melhor o processo de farmacocinética dos anestésicos inalatórios. Figura 1.

CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR (FA) - Relação FA/CAM

Vendo a figura 1 e sabendo a concentração que está sendo inspirada, através da indicação do fluxômetro (óxi-

Fig 1 FA se aproxima de FI exponencialmente. O equilíbrio fica cada vez mais próximo.



do nitroso) ou do vaporizador (agentes voláteis), seguindo-se a curva do agente em uso, verifica-se que, nos minutos indicados a FA é determinada fração da FI. Então, conhecendo-se a concentração alveolar mínima (CAM) do anestésico, é possível estabelecer a relação FA/CAM que deve ser igual a 1.

DETERMINAÇÃO DA CAM (Dose Anestésica)

Cada indivíduo tem a sua dose anestésica. Existe no entanto uma dose eficaz para 50% (CAM) e também ou-

tra dose eficaz para 95% (DE₉₅) da população^{8,9}. Estas doses (DE₅₀ e DE₉₅) variam de acordo com o agente. O aumento sobre a DE₅₀ para transformar em DE₉₅ também é variável.

A CAM pode ser diminuída pela idade, metabolismo basal baixo, hipotensores arteriais, tranqüilizantes, hipnalgésicos, anestésicos venosos, agentes coadjuvantes, acidose e hipercapnia. Em sentido contrário, metabolismo basal elevado, excitação, dor e estimulantes do SNC aumentam a CAM.

Tabela II – Concentrações de anestésicos inalatórios que devem ser administradas nos minutos indicados para obtenção de uma FA equivalente a CAM (DA₅₀) ou a CAM aumentada (DA₉₅). O programa em BASIC se encontra no apêndice, realizado para o "Micro pocket computer da TRS-80 - Tand. Corporation".

		CONCENTRAÇÃO A ADMINISTRAR							
TEMPO		1 MINUTO		4 MINUTOS		9 MINUTOS		36 MINUTOS	
AGENTES		AGENTE ÚNICO	COM N ₂ O 50 - 60%	AGENTE ÚNICO	COM N ₂ O 50 - 60%	AGENTE ÚNICO	COM N ₂ O 50 - 60%	AGENTE ÚNICO	COM N ₂ O 50 - 60%
HALOTANO CAM = 0,8	FA/FI	0,215		0,354		0,451		0,621	
	FA/CAM	3,183	1,859	2,269	1,229	1,772	0,886	1,286	0,643
	FA/1.3 CAM	4,834	2,417	2,937	1,548	2,304	1,152	1,672	0,836
ENFLURANO CAM = 1,6	FA/FI	0,258		0,411		0,511		0,676	
	FA/CAM	6,183	3,091	3,891	1,945	3,127	1,563	2,363	1,81
	FA/1.3 CAM	8,038	4,019	5,059	2,599	4,066	2,038	3,073	1,536
ÉTER CAM = 2,0	FA/FI	0,052		0,099		0,142		0,249	
	FA/CAM	38,18	19,09	20,09	10,04	14,06	7,03	8,03	4,01
	FA/1.3 CAM	49,63	24,81	26,11	13,05	18,27	9,13	10,43	5,21
ISOFLURANO CAM = 1,2	FA/FI	0,0309		0,472		0,573		0,728	
	FA/CAM	4,200	2,100	2,750	1,375	2,266	1,133	1,783	0,891
	FA/1.3 CAM	5,460	2,730	3,757	1,787	2,946	1,473	2,318	1,159

INDUÇÃO DA ANESTESIA: Concentrações Elevadas

Nos primeiros minutos da administração de anestésicos, a captação pelos tecidos, especialmente as vísceras, é muito elevada. Então, a FA é uma pequena fração de FI. Para que $FA/CAM = 1$ ou seja FA seja igual a CAM é necessário administrar uma FI elevada. Ver a Figura 1 e Tabela 1.

Chegará o tempo em que a FA cresceu como fração de FI e se esta continua elevada, a relação FA/CAM será maior que 1 e até maior que 1,3. Isto certamente é indesejável, porque representa sobredose, anestesia excessivamente profunda com todos os efeitos colaterais e complicações. Assim, quando a FA já tiver atingido o valor da CAM do indivíduo, a FI deve ser reduzida para que a relação FA/CAM seja mantida em 1:

MANUTENÇÃO DA ANESTESIA

Na manutenção da anestesia após indução e início do ato cirúrgico, o que acontece geralmente após 15 a 20 minutos de administração de anestésicos, as variações da relação FA/FI são bem menores. Então, a partir deste tempo a FA cresce lentamente. Assim, a FI deve ser mantida, pois neste momento propiciará a relação $FA/CAM = 1$.

REGRESSÃO DA ANESTESIA

Todos os pacientes devem recuperar a consciência algum tempo depois da cirurgia. Considerando a dinâmica dos centros cirúrgicos e também das equipes cirúrgicas, esse tempo não pode ser muito longo. Excetuando-se os pacientes que são submetidos a cirurgia de alto porte, como cardiovascular ou neurológica, e são encaminhados do centro cirúrgico para a Unidade de Terapia Intensiva onde têm assistência ventilatória e outros cuidados continuamente, os demais são transferidos para as salas de recuperação enquanto que o anestesiológico inicia outro procedimento.

Qual o critério para transferir o paciente da sala de operação para a sala de recuperação e desta para o seu leito. Conhecendo-se os estágios clínicos da Regressão da Anestesia¹⁰ verifica-se que quando o paciente obedece comandos (abre a boca e os olhos), este é o segundo es-

tágio, tem condições de ir para a sala de recuperação. Quando está orientado no tempo e no espaço (sabe o dia da semana e onde está), o quarto estágio, pode ir da sala de recuperação para o leito.

O segundo estágio de regressão é atingido quando a concentração alveolar é igual a $0,5 CAM^{11}$. Considerando que o paciente estava sendo anestesiado com a CAM, temos $FA/CAM = 1$. Observando-se a Figura 2, pode-se ver o tempo em que a FA atual representa 0,5 da fração alveolar ao final da administração de anestésico (FAf). Nesse momento, o paciente obedece a comando e recuperou os reflexos protetores. Tabela 3.

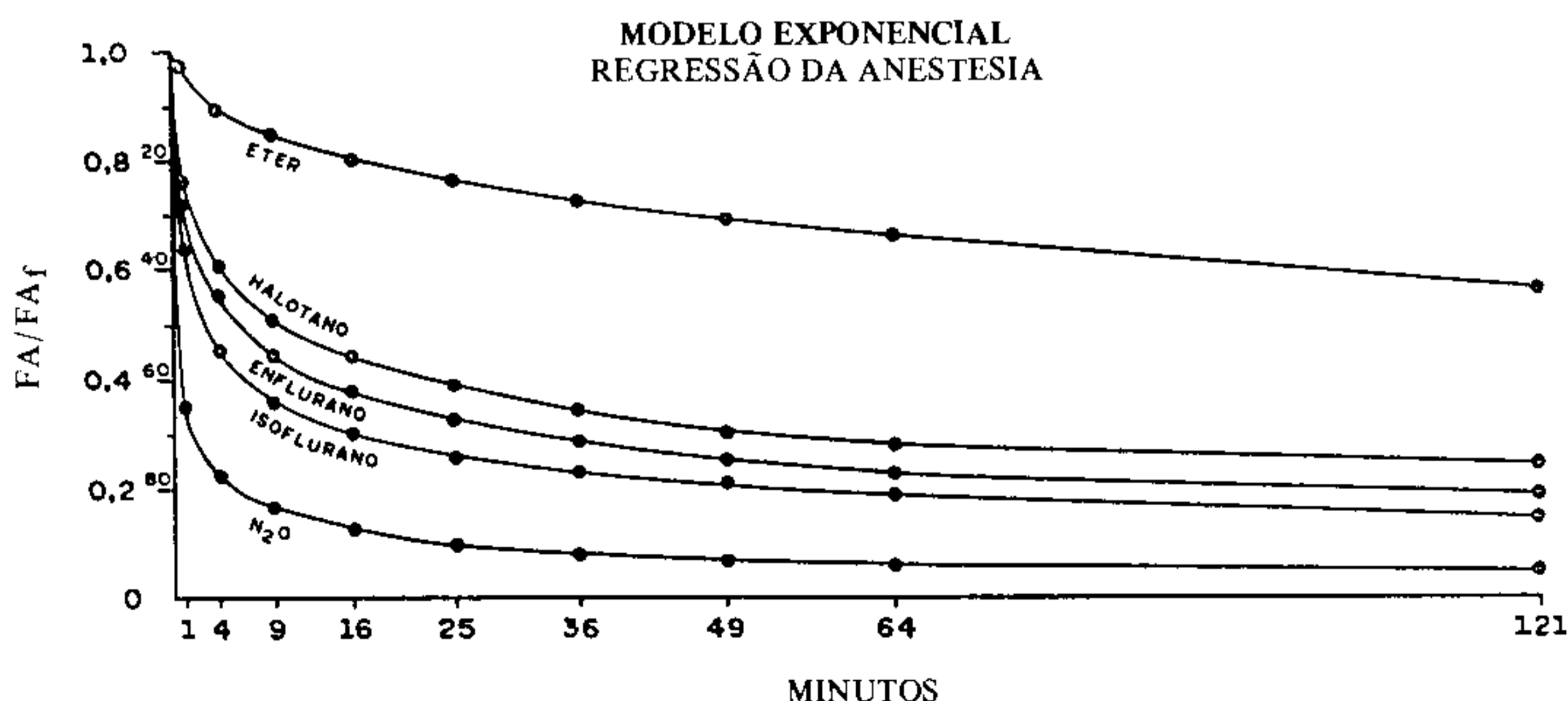
Na anestesia pelo éter, deve-se ter algum cuidado. Primeiro, usar um coadjuvante como o tiopental sódico para a indução e óxido nitroso na manutenção, para reduzir consideravelmente a CAM. O paciente anestesiado com 0,5 ou 0,7 da CAM, apresenta uma regressão mais rápida, pois 0,5 CAM logo é atingida. Segundo, quando empregado como agente único, em anestesia prolongada, deve ser suspensa a sua administração cerca de trinta minutos antes do final da operação, e dependendo do tipo de cirurgia, mais cedo ainda. Com mais alguns minutos para a limpeza da orofaringe e os cuidados gerais do final da anestesia, fica mais próximo o tempo para atingir o segundo estágio.

Tabela III – Tempos médios em que o 2.º Estágio Clínico de Regressão da anestesia é atingido, o paciente obedece a comando, após ter sido suspensa a administração do anestésico.

TEMPO PARA ATINGIR O 2.º ESTÁGIO CLÍNICO DE REGRESSÃO DA ANESTESIA

N ₂ O	1,0 minuto
Isoflurano	4,0 minutos
Enflurano	7,0 minutos
Halotano	10,0 minutos
Éter	mais de 120,0 minutos

Fig 2 FA se afasta da FAf (Concentração alveolar ao final da administração do anestésico) exponencialmente, e se aproxima da FI que é igual a zero.



APÊNDICE

Para os cálculos de FA/FI em função do tempo, foi empregado em programa na linguagem BASIC para microcomputadores. O programa é extremamente simples e é o que se segue:

```

8: INPUT "ANEST = ?"; S$: PRINT "ANEST = "; S$
10: PRINT " "
11: INPUT "PESO = ?", K, "COEF. S/G = ?", C
20: Q = 200 * K ↑ 0,73: V = 132,66 * K ↑ 0,73
30: PRINT "T (MIN FA/FI)"
42: PRINT " "
50: INPUT "TEMPO = ?", T
70: X = 1/(1 + (C * Q)/(V * √T))
80: PRINT USING "# # # # #"; T; USING "# # # # #
# # . # # #"; X
90: GOTO 50
    
```

NOTA: Os valores do peso corporal foram elevados a 0,73 por ser o valor descrito por Brody, e não a aproximação $3/4 = 0,75$ usado por Lowe⁶.

Para os cálculos da "Concentração a Administrar" em função do tempo, foi empregado um programa semelhan-

te na linguagem BASIC para microcomputadores. Também o programa é extremamente simples, como segue:

```

8: INPUT "ANEST = ?"; S$: PRINT "ANEST = "; S$
10: INPUT "CAM = ?", C, "COEF S/G = ?", Z, "PESO
= ?", P
20: PRINT " CONCENTRAÇÃO A ADMINISTRAR"
30: PRINT "(A) FA/CAM"
40: PRINT "(B) FA/1.3 CAM"
50: PRINT "A. UNICO COM N2O"
60: INPUT "TEMPO = ?"; T
65: Q = 200 * K ↑ 0,73: V = 132,66 * K ↑ 0,73
70: X = 1/(1 + (Z * Q)/(V * √T))
75: PRINT USING "# # # # #"; T; "MIN"
78: PRINT USING "# # . # # #"; "FA/FI ="; X
80: I = C/X: H = I/2: D = (1.3 C)/X: E = D/2
82: PRINT USING "# # . # # #"; "(A)"; I; USING
"# # . # # #"; " "; H
85: PRINT USING "# # . # # # ="; "(B)"; D; USING
"# # . # # #"; " "; E
90: PRINT " "
95: GOTO 60
    
```

NOTA: Foi utilizado para este fim o TRS 80 MICROCOMPUTER SYSTEM - Radio Shack, 26-3501 (Tandy Corporation)

Saraiva R A, Katayama M – Alveolar concentration of inhaled anesthetics. Exponential calculus based on uptake. Rev Bras Anest 33: 1: 033 - 037, 1983

At begining of inhalation anesthesia the difference between the inspired concentration (FI) to alveolar concentration (FA) is very high indeed. However, there are an approach to equilibrium with FA increasing exponentially according to the time and inversaly proportional to the inhaled anesthetic.

An exponential model which express all the phenomenum of the pharmacokinetic of inhaled anesthetics it is very usefeul in clinical practice, specially to indicate how the MAC of various agents must be reach at the induction and maintenance of anesthesia, and also the time which the patient will be at the second clinical stage of regression, starting obeys a command, and having the protection reflex of cough and deglutition.

Key - Words: ANESTHETICS: inhalation, gases, vapour; PHARMACOKINETICS: exponential model.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saraiva R A – Modelo exponencial na farmacocinética dos anestésicos inalatórios. Rev Bras Anest 28: 3 - 18, 1978.
2. Saraiva R A – Nutritional factors in the pharmacokinetics of anesthetics. Thesis for M. Sc. Degree. Department of Anaesthetic Welsh. National School of Medicine. University of Wales, Cardiff, UK 1975 pp 33
3. Eger E I (II) – Applications of a mathematical model of gas uptake. In Papper E M, Kitz R J – Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. New York, Mc Graw Hill Co. 1963 pp 88 - 103.
4. Mapleson W W – Quantitative prediction of anaesthetic concentration. In Papper EM, Kitz R J – Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. New York, Mc Graw Hill Co. 1963 pp 104 - 119.
5. Aldrete J A, Lowe H J, Virtue R W – Low Flow, Closed System Anesthesia. New York, Grune, Straton Inc 1979.
6. Lowe H J, Ernst E A – The Quatitative Practice of Anesthesia. Use of Closed Circuit. Baltimore. The Williams, Wilkins Co. 1981.
7. Steward A, Allot P R, Cowles A, Mapleson W W – Solubilities coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil, and biological media. Br. J. Anaesth 45: 287, 1973.
8. Eger E I (II) – MAC in Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, The Williams, Wilkins Co., pp 1 - 25, 1974.
9. De Jong R, Eger E I (II) – MAC expanded. Anesthesiology 42: 382, 1975.
10. Saraiva R A – Estágios clínicos de regressão da anestesia. Rev Bras Anest 26: 37, 1976.
11. Stoelting R K, Longnecker D E, Eger E I (II) – Minimun alveolar concentration in man on awkening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: "MAC - Awake". Anesthesiology 33: 5, 1970.

COMPARAÇÃO ENTRE OS EFEITOS DO TIOPENTAL E DE UM NOVO AGENTE VENOSO (ICI 35868) SOBRE A RESPOSTA À DOR SOMÁTICA.

O di-isopropil-fenol (ICI 35868) é um novo agente anestésico venoso desenvolvido por Imperial Chemical Industries no Reino Unido.

Neste trabalho clínico, foram comparadas as respostas somáticas à dor, com doses subhipnóticas de ICI 35868 e de tiopental, em pacientes sem pré-medicação submetidas a cirurgias ginecológicas menores. Foi utilizado o método de algimetria por pressão tibial. Os estudos foram complementados por medidas durante a recuperação de doses elevadas de ambas as drogas.

Os resultados confirmaram a ação anti-analgésica já conhecida para o tiopental e demonstraram uma ação analgésica para o di-isopropil-fenol, a qual poderá constituir um fator positivo no uso desta droga como agente anestésico venoso.

(Briggs LP, Dundee JW, Bahar M, Clarke RSJ – Comparison of the effect of diisopropilphenol (ICI 35868) and thiopentone on response to somatic pain. Br J Anaesth 54: 307-311, 1982).

COMENTÁRIO: Entre os anestésicos venosos utilizados comumente em nosso país (tiopental, althesin, quetamina) apenas este último possui propriedades analgésicas importantes, o que limita muitas vezes o emprego dos mesmos à indução e à obtenção de hipnose em técnicas que não prescindem de outros anestésicos gerais. Assim, deve ser considerado como desejável o desenvolvimento de um anestésico geral venoso que, além de hipnose, possa proporcionar analgesia e ser ao mesmo tempo de recuperação rápida e tranqüila. Neste trabalho, o grupo de Dundee, no Reino Unido, observou as características, clínicas de um novo agente venoso desenvolvido pelos britânicos, o qual tem boas possibilidades de preencher esta lacuna no arsenal do anestesiológico. (Nocite JR).