

FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

DR. BENTO GONÇALVES, E. A. (*)

Neste artigo é feita uma revisão sobre a absorção, distribuição e eliminação dos anestésicos inalatórios, partindo da relação entre a intensidade da depressão sobre o sistema nervoso central e a concentração cerebral do agente anestésico, base para a seqüência dos planos de anestesia; sendo discutidos os vários parâmetros que vão influir nesta relação, nas fases pulmonar, sanguínea e tissular, correspondendo ao destino do anestésico no organismo.

A correlação entre o estabelecimento do equilíbrio entre o agente anestésico e o meio em que é veiculado, é analisada à luz das leis físicas, mostrando a importância da concentração anestésica inspirada, do gradiente de pressão dos gases, da ventilação pulmonar, da solubilidade anestésica no sangue e nos tecidos e do débito cardíaco, como fatores básicos para a determinação da quantidade que atinge o cérebro.

A distribuição dos agentes inalatórios pelo organismo, também é explicada pela relação entre a massa corporal, dividida em compartimentos agrupados pela magnitude da fração do débito cardíaco que recebem, mostrando que a distribuição é controlada pela perfusão tissular e principalmente a solubilidade nos vários tecidos.

A eliminação, apresenta-se em tôdas as suas fases, como um mecanismo de reversão quando comparada com a captação.

O comportamento dos agentes anestésicos, é analisado em função da variação de fatores que influem na captação, tais como: o sistema anestésico empregado, o efeito da Concentração e do segundo gás e as alterações da relação ventilação/perfusão.

Noção interessante é dada sobre a Concentração Alveolar Mínima (CAM), cujo maior valor é permitir a comparação entre os efeitos produzidos pelos diversos agentes anestésicos, como também avaliação das modificações fisiológicas produzidas por eles.

A intensidade da depressão que os anestésicos provocam no sistema nervoso central depende fundamentalmente das

(*) Professor Associado e Chefe do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade da Guanabara — Rio de Janeiro.

quantidades que atingem os tecidos cerebrais. Assim sendo, as diversas fases de uma anestesia são governadas pelas alterações que ocorrem, a cada momento, na concentração cerebral do anestésico. (1,16,17,23)

Qualquer anestésico inalado, ao ser introduzido no organismo, se distribue por toda a massa corporal, por intermédio do sangue circulante. Assim, é a concentração do anestésico no sangue arterial, que vai determinar a sua concentração nos diversos compartimentos do corpo. O cérebro capta mais rapidamente o anestésico, devido a sua pequena massa e grande vascularização. A concentração arterial por sua vez depende diretamente da concentração do anestésico nos alvéolos. Dêsse modo existe uma relação proporcional entre as concentrações cerebral e alveolar. (23)

Pela lei geral dos gases, a pressão parcial de um gás, varia diretamente com a sua concentração e segundo a lei de Henry a quantidade de um gás dissolvido num líquido (sangue por exemplo) é proporcional a pressão parcial exercida por este gás sobre a superfície do líquido.

Em condições de equilíbrio, a pressão parcial de um gás, na fase gasosa é igual a da fase líquida. Portanto, a concentração de um gás no sangue arterial é diretamente proporcional a pressão parcial do gás nos alveolos. Embora na prática seja difícil estabelecer-se o equilíbrio completo de captação do gás, a proporcionalidade de concentrações é válida, quando se considera a similaridade de solubilidade do anestésico no sangue e no cérebro, acrescentando-se ainda que o fluxo sanguíneo cerebral é grande, de tal maneira que podem ser consideradas como idênticas as concentrações cerebral e alveolar. Por outro lado, como é muito mais fácil medir-se a concentração alveolar de um gás do que a sua concentração cerebral, a maioria dos dados são obtidos no ar alveolar, considerando-os semelhantes às concentrações cerebrais. Quando se administra um gás ou vapor (***) à uma determinada pressão parcial, até que se estabeleça uma dada concentração nos alveolos e indiretamente no cérebro, vários processos físico-químicos vão interferir na absorção e distribuição no organismo até que se chegue a um equilíbrio.

Assim é que ao atingir os pulmões uma dada quantidade de anestésico sofre várias alterações, sendo que a principal é a diluição nos gases contidos dentro dos pulmões, e em obediência a Lei de Dalton, a fração anestésica desloca da composição do gás alveolar a fração nitrogênio. Além disso

(**) Para efeito de simplificação, neste texto, gás e vapor são usados como sinônimos.

sofre aquecimento e portanto se expande, pela adição de vapor d'água aumenta o seu volume mas diminui a sua pressão parcial (²¹). O estabelecimento do equilíbrio de uma certa concentração alveolar depende ainda da solubilidade do anestésico no sangue, do rendimento cardíaco, da concentração no sangue venoso e ainda da quantidade que é captada pelo tecido pulmonar. (^{6,23})

As diversas fases e processos da captação, serão analisados em detalhe, variando-se de cada vez apenas um fator, para efeito de simplificação seguindo a seqüência adotada por Eger (¹⁶). Todos êstes dados de captação dos anestésicos inalatórios obtidos em observação humana, clínica ou experimental, podem ser tomados por análise matemática conforme foi proposto por Kety (¹⁷) e Eger (⁶). Mas, como a modificação de apenas uma das diversas variantes que influenciam na absorção, distribuição e eliminação, exige cálculos complicados, houve necessidade de substituir os métodos matemáticos por modelos análogos elétricos e computadores digitais, conforme foi feito por Mapleson (¹²) e Severinghaus (²⁰).

ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

1 — VENTILAÇÃO: quando se respira uma determinada concentração de um gás, no início, sua concentração no alvéolo é zero mas, com a passagem do tempo e na dependência do volume corrente e da ventilação alveolar, ocorre a aproximação entre as tensões parciais do gás no ar inspirado e no alvéolo. Esta passagem do gás da atmosfera inspirada para o ar alveolar se faz por difusão simples de acôrdo com um gradiente de pressão que depende diretamente da concentração inalada (Fig. 1). Se não houvesse a interferência de nenhum outro fator a concentração alveolar seria 95% da concentração inspirada, em cêrca de 2 minutos (¹⁵).

Quanto maior fôr a ventilação pulmonar, mais rapidamente se consegue aproximar a concentração inspirada com a concentração alveolar e vice-versa. (³⁰)

2 — CAPTAÇÃO DO ANESTÉSICO PELO SANGUE: parte do gás que chegou ao alvéolo é absorvido pelos pulmões para o sangue através a membrana alveolar. Esta perda dos alvéolos para o sangue se opõe ao aumento da concentração alveolar devida à ventilação. Quanto maior fôr a captação do anestésico pelo sangue, menor será a concentração alveolar em relação com a concentração inspirada. Esta difusão do agente inalado se faz por processo físico e depende diretamente de três fatores:

A — *Solubilidade no Sangue* — A solubilidade de um anestésico no sangue indica a capacidade maior ou menor que este tem em reter o anestésico; quanto maior fôr a solubilidade sanguínea maior será a quantidade do anestésico que o sangue poderá conter dissolvido; então, em determinado momento, menor será o aumento da concentração alveolar; ⁽⁹⁾ por outro lado, quanto menor fôr a solubilidade de um anestésico, menor será a quantidade que o sangue é capaz de reter e portanto mais rapidamente haverá a aproximação entre a concentração alveolar e a concentração inspirada.

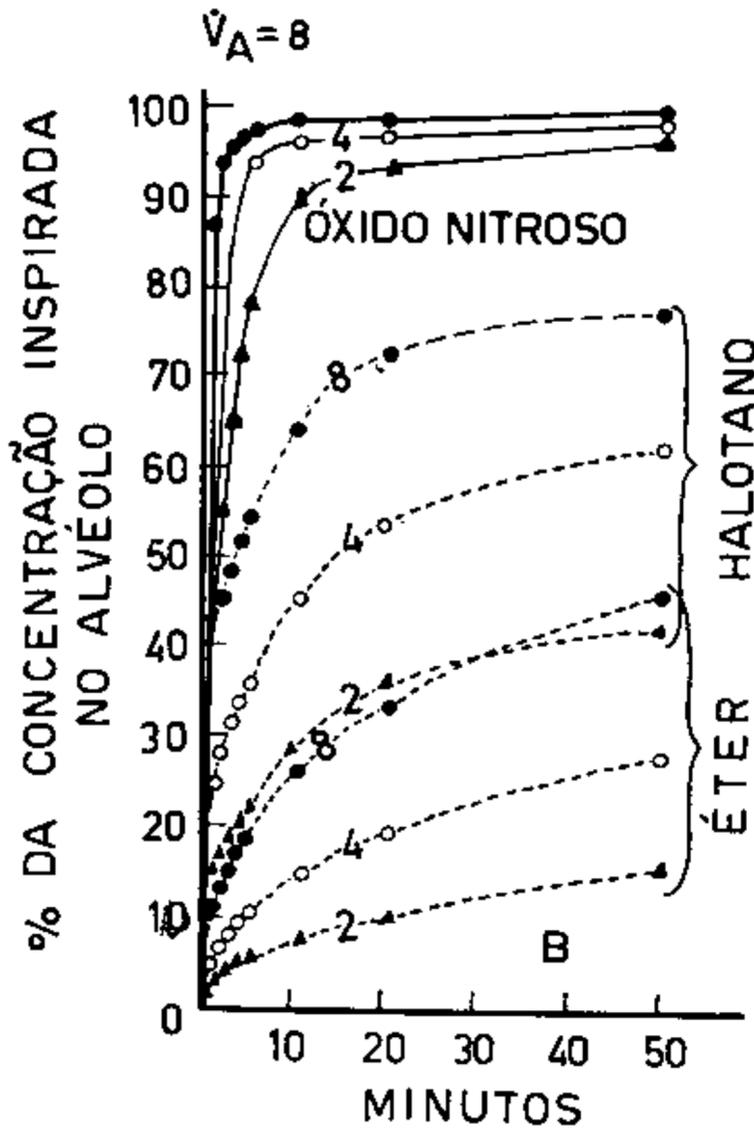


FIGURA 1

Efeito da Variação da Ventilação Alveolar (VA) em 2, 4 e 8 Lit/m. na aproximação entre as concentrações Alveolar e Inspirada com 3 Anestésicos. (Adaptação de Eger II, E. I., in uptake and Distribution of Anesthetic agents, ed. Papper, E. M. e Kitz, R., McGraw-Hill Book Co. 1963; com permissão).

Como a concentração alveolar espelha a concentração cerebral, a indução de uma anestesia, com determinado agente anestésico, guarda uma relação inversa com sua solubilidade sanguínea; isto é, quanto menos solúvel no sangue fôr o agente mais rapidamente se faz a indução e vice-versa.

A solubilidade de um anestésico pode se exprimir de duas maneiras ⁽²⁰⁾: pela quantidade absoluta do gás existente numa quantidade conhecida de solvente ou pela comparação entre a distribuição do gás entre duas fases. No primeiro caso, o *coeficiente de solubilidade de Bunsen* é o volume de gás dissolvido numa unidade de volume do solvente, reduzida a temperatura do experimento para zero grau centígrado,

quando a pressão parcial do gás (pressão total menos a pressão do solvente) é de uma atmosfera. (Fig. 2).

No segundo caso, *coeficiente de partilha* é um termo mais descritivo e representa a relação entre a concentração do anestésico em ambas as fases, quando existe equilíbrio. *Coeficiente de Ostwald* é o volume de gás dissolvido por unidade de volume de sangue ou tecido, quando se obtém o equilíbrio com o gás puro. A pressão do vapor do solvente deve ser subtraída da pressão ambiente para representar a verdadeira pressão do gás dissolvido. O coeficiente de Ostwald representa um caso especial de coeficiente de partilha onde sempre deve existir uma fase de gás no denominador e nunca ao contrário (p. ex.: sangue/gás e jamais gás/sangue) e a sua tensão deve estar na pressão do ambiente. No caso do coeficiente de partilha, este pode ser entre duas fases diversas (sangue/água, óleo/água, sangue/ cérebro, etc.) e em qualquer tensão de equilíbrio.

FIGURA 2

	<u>P N² O</u> <u>mm Hg</u>		<u>P H₂ O</u> <u>mm Hg</u>		<u>P Total</u> <u>mm Hg</u>	<u>V N²O 37.°C</u> <u>Litros</u>
	760	+	47	=	807	1.0
	760	+	47	=	807	0.47
	Coeficiente de Partilha = 0.47					
	Coeficiente de Ostwald = 0.47					
						273
	Coeficiente de Bunsen =					$\frac{\quad}{310} \times 0.47 = 0.41$

O frasco contém 1 litro de N₂O e 1 litro de sangue à 37°C. Em equilíbrio, com uma pressão de N₂O de 1 atmosfera em ambas as fases, a pressão total (P N₂O + P H₂O), é igual a 807 mm Hg. O volume de N₂O (V N₂O) na fase gasosa é de 1 litro e na fase sangue é 0.47 de litro, dando como resultado um coeficiente de partilha sangue/gás e um coeficiente de Ostwald de 0.47/1 = 0.47; o coeficiente de Ostwald pode ser expresso como coeficiente de Bunsen reduzindo a temperatura para 0°C (de Larson Jr. C. P. in Uptake and Distribution of Anesthetic Agents ed. Papper E. M. e Kitz, A., McGraw-Hill Book Co 1963, com permissão).

A solubilidade dos gases varia com diversos fatores: ⁽⁹⁾

a) — A natureza do gás é o principal determinante, havendo uma variação grande de solubilidade no mesmo solvente para diferentes fases.

b) — O solvente também é fator importante. Em geral, a solubilidade dos anestésicos é maior nos lipídios e menor em

soluções aquosas. Quando se associa eletrólitos no meio aquoso há maior diminuição de solubilidade. Nos meios biológicos, onde coexistem diversos solventes, a solubilidade dos anestésicos pode ser determinada qualitativamente pela proporção de cada solvente.

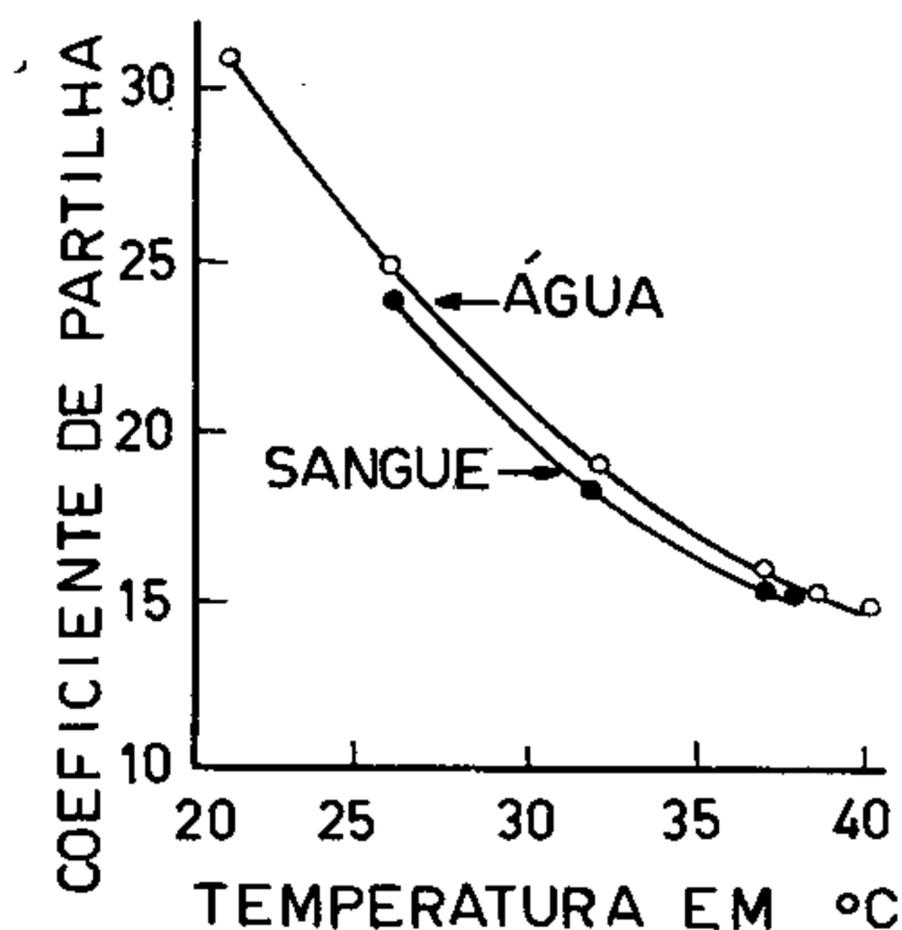
Assim, as gorduras são melhores solventes que o cérebro e a substância branca é melhor solvente que a substância cinzenta cerebral pelo maior conteúdo de lipídios que possui.

Não se pode prever com exatidão o coeficiente de partilha para um anestésico em solvente biológico complexo conhecendo-se a solubilidade do agente em componentes puros do solvente. Em geral, a previsão é mais alta do que quando se obtém o valor experimentalmente.

c) — A solubilidade dos anestésicos em meio aquoso diminui com a temperatura (Fig. 3). Efeito similar existe para a solubilidade em óleo, isto é, uma queda da temperatura resulta num coeficiente de partilha gordura/gás maior.

FIGURA 3

Modificação dos Coeficientes Sangue/Ar e Água/Ar para o éter dietílico, em relação com a Temperatura (adaptado de Haggard H. W. J. Biol. Chem. 55:131, 1923).



Distribuição do éter entre Ar e o fluido (AR = 1)

As alterações da solubilidade em função da temperatura não são proporcionalmente, as mesmas para todos os gases. Em geral, quanto mais solúvel for o gás, maior será a alteração de solubilidade para uma determinada temperatura.

d) — O coeficiente de partilha não se modifica em diferentes concentrações do anestésico, de acordo com a lei de

Henry (em temperatura constante, a concentração de um gás é diretamente proporcional à tensão do gás acima do líquido).

e) — Quando um gás se dissolve num líquido, suas moléculas assumem as propriedades dos líquidos, mais do que as dos gases. O comportamento dessas moléculas do soluto, com respeito à solubilidade podem ser definidas pela lei de Raoult: “Em temperatura e pressão constantes a pressão do vapor de um soluto é proporcional à sua função molar na fase líquida”. Esta lei tem sido usada para calcular a solubilidade de um gás abaixo de sua temperatura crítica. Pela lei de Raoult fica evidenciado que quanto maior fôr a pressão do vapor de um líquido, menos solúvel será seu vapor. Generalizando, segue-se também que, quanto mais baixa fôr a temperatura crítica, o ponto de ebulição ou o calor de vaporização de um gás, menos solúvel será este gás. No entanto, esta lei é aplicável para soluções perfeitas onde o solvente e o gás são suficientemente semelhantes, de modo que durante a mistura não há alteração de volume e absorção ou saída de calor. Um desvio significativo da Lei Raoult ocorre, se houver conjugação de hidrogênio, de outros dipolos, ou influência das forças de Van der Waalls.

Conforme foi visto acima, a natureza do solvente é o principal fator determinante da solubilidade; porisso, a composição constante do óleo ou da água dão como resultado valores constantes para qualquer agente. Por sua vez, a variação considerável da solubilidade no sangue relatada por diversos autores, deve-se à variação de seus componentes.

A solubilidade de um agente no sangue, em geral, se encontra entre sua solubilidade na água e no óleo. Se a diferença fôr pequena, como no caso de N₂O e do éter, os valores no sangue e na água são praticamente os mesmos. À medida que o valor da solubilidade no óleo fôr maior que o valor na água há um aumento proporcional no coeficiente sangue/água. Da mesma maneira, a solubilidade nos tecidos se encontra entre as do sangue e do óleo. Para a maioria dos anestésicos, os valores tecidos/sangue são próximos da unidade; somente quando o valor óleo/sangue excede de 40 a 60, como no caso do fluotano, tricloretileno e metóxifluorano, é que aparece um aumento significativo na proporção tecido/sangue. A alta solubilidade na borracha exibida por certos anestésicos parece estar correlacionada com a proporção alta óleo/água.

Desde que a solubilidade é que vai determinar a quantidade que o sangue pode conter de um anestésico, este é o

QUADRO 1

COEFICIENTES DE PARTILHA (37 a 38°C) DE VARIOS AGENTES ANESTÉSICOS

	Sangue Gás	Tecido Sangue	Tecido Gás
NITROGÊNIO	0.01	Cérebro — 1.1 Fígado — 1.1 Gordura — 9.0	Cérebro — 0.011 Fígado — 0.011 Gordura — 0.052
ETILENO	0.14	Cérebro — 1.2 Coração — 1.0 Gordura — 5.3	Cérebro — 0.168 Coração — 0.14 Gordura — 1.28
CICLOPROPANO	0.46	Fígado — 1.34 Músculo — 0.92 Gordura — 20	Fígado — 0.616 Músculo — 0.433 Gordura — 9.2
ÓXIDO NITROSO	0.47	Cérebro — 1.0 Coração — 10 Gordura — 3.0	Cérebro — 0.47 Coração — 0.47 Gordura — 1.41
FLUOTANO	2.3	Cérebro — 2.6 Fígado — 2.6 Gordura — 60.0	Cérebro — 6.8 Fígado — 6.0 Gordura — 138.0
CLOROFORMIO	7.3	Cérebro — 1.0 Fígado — 0.9 Gordura — 68.5	Cérebro — 7.3 Fígado — 6.57 Gordura — 500
TRICLOROETILENO	9	Gordura — 106.7	Gordura — 960
METOXIFLUORANO	13	Cérebro Sub. B 1.7 » Sub. C 2.34 Músculo 1.34 (óleo) 63.5	Cérebro S. B. * 22.0 » S. C. ** 30.4 Músculo 17.4 (óleo) 825.0
ÉTER	15	Cérebro — 1.14 Gordura — 3.3	Cérebro — 17.1 Gordura — 50

* — Substância branca

** — Substância cinzenta

Todos os dados foram adaptados de Bourne, J. G.; Anaesthesia 19:12, 1964; Eger II, E. I. e Larson Jr. P.; Brit. J. Anaesth. 36:140, 1964; Larson Jr. C. P., Eger II, E. I. e Severinghaus, J. W.; Anesthesiology 23:686, 1962, com permissão.

fator principal que influi na rapidez com que a concentração alveolar (portanto a concentração cerebral) se aproxima da concentração inspirada. Agentes altamente solúveis no sangue como o éter, e um pouco menos o fluotano, mantêm um gradiente considerável entre a fração anestésica inspirada e alveolar. Ao contrário, a concentração alveolar de agentes relativamente insolúveis como o N₂O e o ciclopropano sobe rapidamente, tendendo a igualar-se com a concentração inspirada. (Fig. 4).

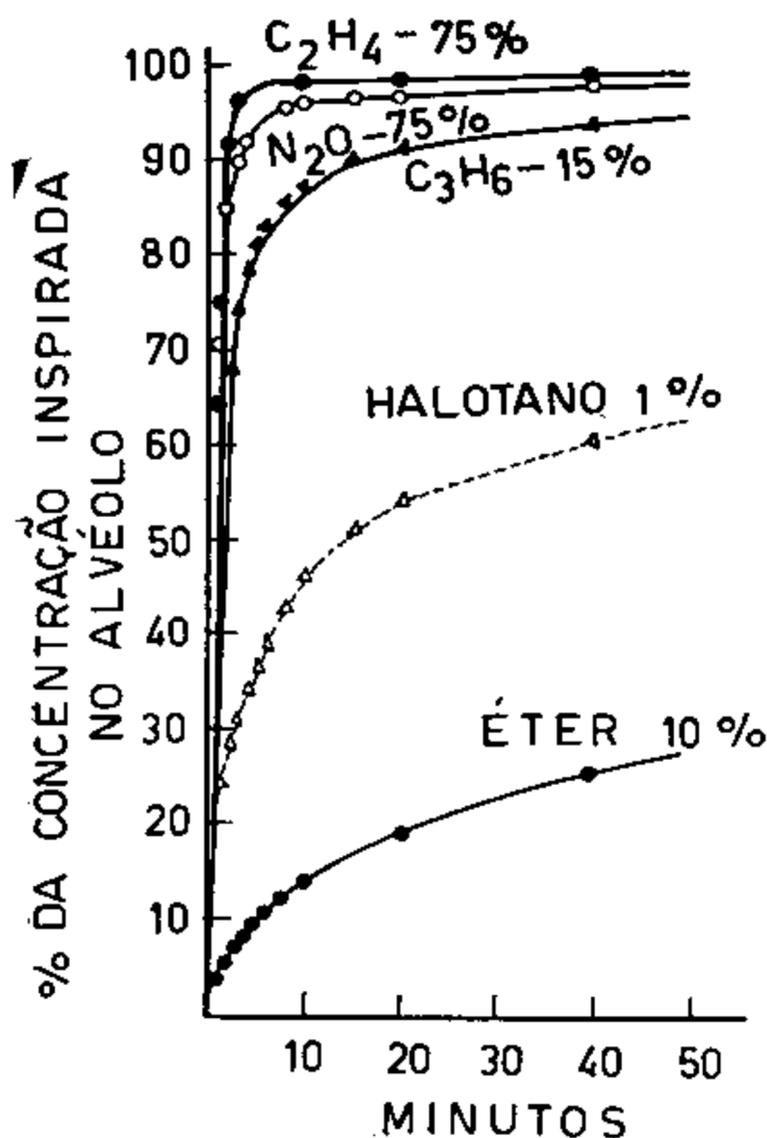


FIGURA 4

Aproximação entre a concentração inspirada e a concentração alveolar de 5 agentes anestésicos de acordo com a sua respectiva solubilidade no sangue. Em todos os casos a ventilação alveolar (4 l/min) e o rendimento cardíaco (6 l/min) permaneceram constantes. (de Eger II, E. I. in Uptake and Distribution of Anesthetic Agents, ed. Papper, E. M. e Kitz R. — McGraw-Hill Book Co. 1963, com permissão).

Se a concentração inspirada fôsse a mesma necessária para manter uma anestesia, então a indução com agentes como o tricloretileno, éter, clorofórmio e metóxifluotano seriam muito prolongadas. Felizmente esta dificuldade pode ser contornada com fluotano e clorofórmio e, em parte com éter, administrando-se uma concentração inspirada bem mais alta durante a indução, do que seria necessário para a manutenção (5 a 6 vezes mais). Isso, entretanto, não pode ser feito com tricloroetileno ou metóxifluorano devido à baixa pressão de vapor destas substâncias, em temperatura ambiente.

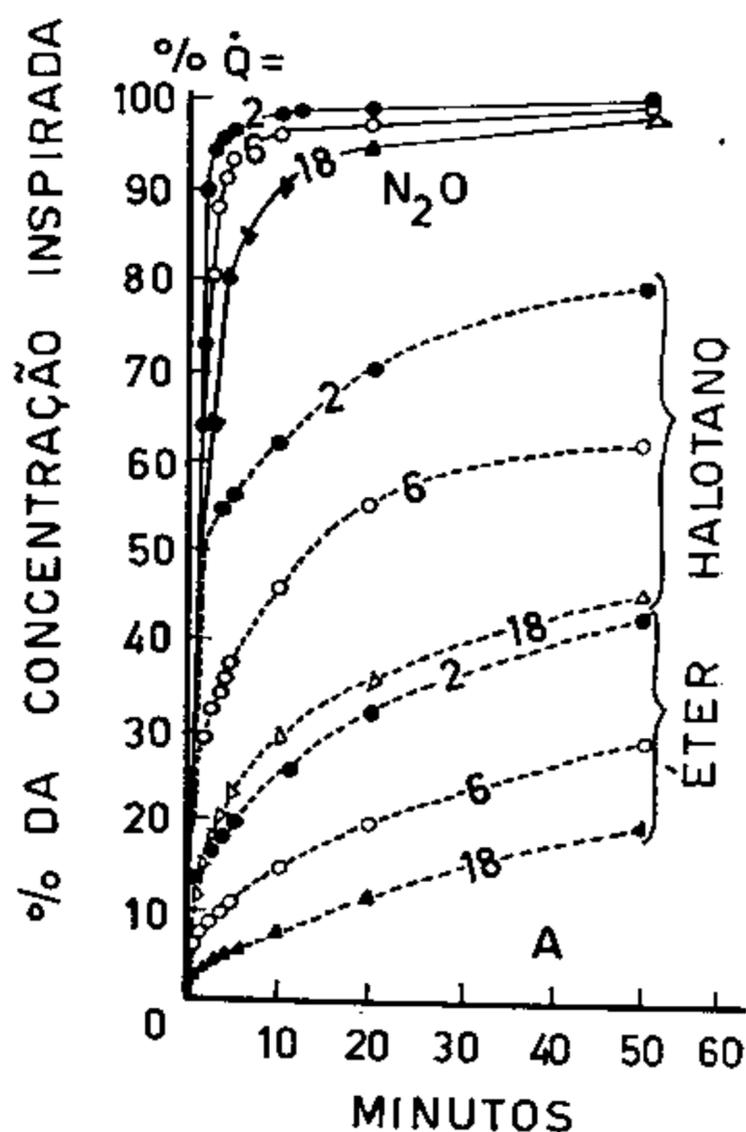
B — *Rendimento Cardíaco* — A quantidade de sangue com a qual o gás alveolar entra em contato na unidade de tempo depende diretamente do rendimento cardíaco. Daí pois, quanto mais alto fôr o rendimento cardíaco maior será a quantidade de anestésico removida dos alveolos, portanto menor ficará a concentração alveolar (^{7,17}). Do mesmo modo, um rendimento cardíaco baixo diminui a captação do anestésico pelo sangue e aumenta a sua tensão alveolar.

Dêste modo, o rendimento cardíaco tem uma influência inversa da ventilação sôbre os níveis de depressão anestésica.

No caso dos gases relativamente insolúveis esta variação da captação pelo sangue tem pouca importância devido a pequena proporção de gás absorvido (Fig. 5). Assim, a variação do rendimento cardíaco provoca alterações relativamente maiores com agentes como o éter e mínimas com o N₂O.

FIGURA 5

O efeito do aumento de concentração inspirada ao nível dos alvéolos variando-se o rendimento cardíaco de 2 para 18 litros. (de Eger II, E. I. in *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*, ed. Papper, E. M. e Kitz R. — McGraw-Hill Book Co. 1963, com permissão).



C — *Gradiente de tensão do anestésico entre o alvéolo e o sangue arterial pulmonar* — A quantidade total de gás que pode ser removida pelo sangue ao nível pulmonar depende da quantidade já dissolvida e existente no sangue. Se a tensão no sangue arterial pulmonar fôr idêntica a do alvéolo não haverá nenhuma absorção de gás, qualquer que seja sua solubilidade ou rendimento cardíaco. Ao contrário, quanto

mais baixa fôr a tensão do gás no sangue em relação com a dos pulmões, maior será a captação pelo sangue. Porisso, a curva de captação sanguínea de um gás a uma determinada tensão, diminue progressivamente com o correr do tempo e na dependência de outros fatores vai, pouco a pouco, se aplanando e tornando-se quase horizontal (Fig. 6).

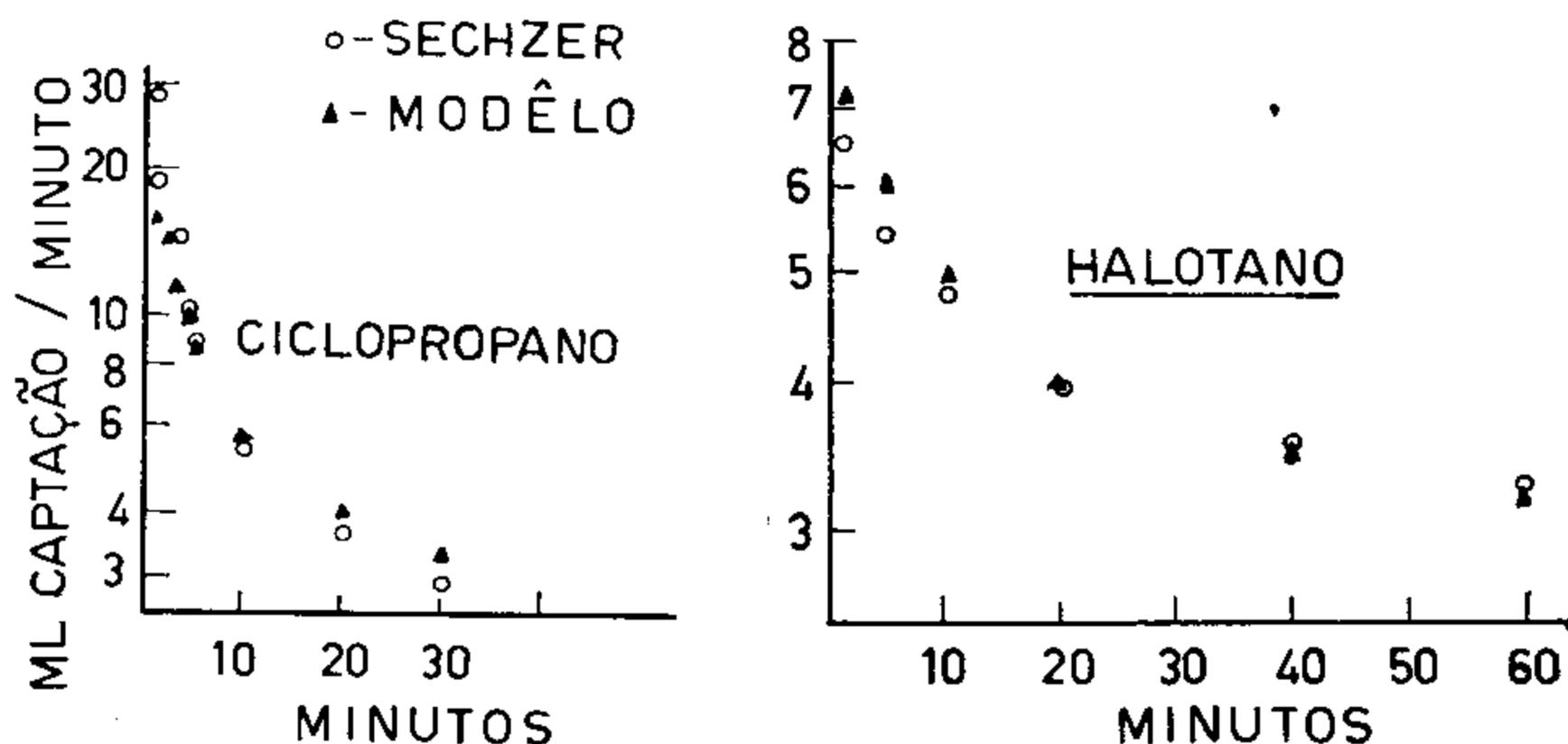


FIGURA 6

Dados experimentais de um modelo elétrico com ventilação de 5 l/m concentração inspirada de 1% de ciclopropano. (a) e de 0,2% de fluotano. (b) (adaptados de Sechzer e col. *J. Appl. Physiol.*, 14:887, 1959 e Sechzer e col. *Anesthesiology* 23:161, 1962, com permissão).

3 — CAPTAÇÃO DOS ANESTÉSICOS PELOS TECIDOS —

A tensão no sangue venoso de retôrno é determinada pela quantidade de anestésico captada pelos tecidos; esta captação está na dependência dos mesmos fatores que determinar a absorção pelos pulmões, isto é: o gradiente de tensão entre o sangue arterial e o tecido; o fluxo sanguíneo por unidade de volume do tecido; e principalmente a solubilidade do gás no tecido. ⁽¹⁷⁾

Para efeito de simplificação, os diversos tecidos do organismo podem ser divididos em quatro grandes grupos, de acôrdo com seu suprimento sanguíneo e com a sua massa total ⁽⁶⁾. Assim, o cérebro, o coração, o fígado e os rins e glândulas endócrinas são tecidos ricamente vascularizados, (T.R.V.) recebendo uma irrigação que corresponde a cerca de 75% do rendimento cardíaco, sendo, portanto, capazes de

reter a mesma tensão do sangue arterial entre 5 e 15 minutos de administração. Quando isto ocorre, a captação de agentes por êstes tecidos torna-se insignificante e o sangue venoso de retôrno possui a mesma concentração anestésica que o sangue arterial que os supre. Sendo assim, depois que ocorre uma saturação a uma determinada tensão no sangue arterial, 75% do sangue venoso se apresenta saturado e não há mais captação do alvéolo a não ser que se aumente a concentração alveolar. (Quadro II).

QUADRO II

	GRUPO DE TECIDOS			
	T.G.	T.P.V.	T.R.V.	T.M.
Porcentagem da massa corporal	19	22	9	50
Volume, em litros	14.5	12.5	6	33
Porcentagem do rendimento cardíaco	5.4	1.5	75	18.1
Perfusão em L/min. com rendimento cardíaco de 6 L/min.	0.32	0.075	4.5	1.09

Distribuição da volemia nos diferentes grupos de tecidos em homens de 70 kg. de peso (adaptado de Eger II, E. I. in Uptake and Distribution of Anesthetic Agents, ed. Papper, E. M. e Kitz R. — McGraw-Hill Book Co. 1963, com permissão)

Outros tecidos, como os músculos e pele (tecidos magros, T.M.) e as gorduras (tecidos gordurosos, T.G.), continuam a absorver o agente por períodos prolongados, devido a seu fluxo sanguíneo baixo em relação com a sua massa total. Como as gorduras têm um coeficiente óleo/água elevado para a maioria dos anestésicos, sua capacidade de captação é muito grande. Se a tensão alveolar ou arterial permanecerem constantes, os músculos são capazes de captarem quantidades apreciáveis do anestésico durante 1 a 3 horas, enquanto que as gorduras podem fazê-lo por horas ou dias. Como êstes tecidos recebem cerca de 25% do rendimento cardíaco e o sangue venoso que deles retorna, não contém anestésico, esta proporção de 25% de sangue venoso continua capaz de captar anestésico proveniente dos alveólos.

Os tecidos pouco vascularizados (cartilagens, ossos tendões e ligamentos, T.P.V.), pouca importância apresentam em relação com a captação geral dos gases anestésicos.

Embora esta divisão arbitrária em quatro grupos não leve em consideração o movimento de redistribuição dos anestésicos entre os vários compartimentos e a infinidade de tipos de variação de fluxo sanguíneo e de solubilidades, o uso deste conceito simplista, possibilita a revisão da captação da concentração alveolar com certa precisão, permitindo facilitar a compreensão do assunto.

ELIMINAÇÃO

Os gases administrados por via inalatória se eliminam pelos pulmões de maneira inversa da que são absorvidos, embora uma quantidade mínima possa ser eliminada pela pele, pelas secreções e pelos intestinos. Todos os anestésicos inalatórios, para efeito prático, podem ser considerados como gases inertes, (com exceção do tricloroetileno que é metabolizado no organismo) e são eliminados em natureza, apesar de ter sido demonstrado ultimamente que o fluotano e o metóxifluorano sofrem certo grau de biotransformação.

Assim que a inalação de um gás é interrompida o tempo de reenchimento pulmonar com ar atmosférico se faz em 2 a 3 minutos, (²⁹) se os pulmões forem normais e houver distribuição igual e uma relação ventilação/perfusão normal. A inalação de ar altera o equilíbrio existente entre ar alveolar, o sangue arterial e venoso e reverte o gradiente de tensão existente. O gás passa do sangue venoso para o alvéolo e daí para atmosfera e o sangue arterializado não mais transporta o mesmo teor de gás.

A curva de eliminação de um gás pelos pulmões se assemelha à da absorção, de maneira invertida, dependendo da sua solubilidade no sangue e nos tecidos, do tempo de administração e da quantidade total captada.

Gases pouco solúveis como o etileno, o óxido nitroso e o ciclopropano são eliminados rapidamente; no entanto, em administrações prolongadas a eliminação do ciclopropano é um pouco mais prolongada que a dos precedentes devido a sua maior solubilidade nas gorduras.

Os agentes solúveis na água ou no sangue são eliminados mais lentamente. O éter, por exemplo, apresenta um coeficiente sangue/gás de 15, sendo eliminado lentamente, porque, para cada parte que passa para o alvéolo, 15 partes permanecem no sangue. Se a administração de um gás muito solúvel for interrompida antes que o organismo esteja total-

mente saturado (o que é muito freqüente) os órgãos pouco perfundidos que não estão em equilíbrio com a tensão no sangue arterial continuam a captar a droga. Esta captação é bastante significativa se o coeficiente sangue/gás fôr elevado e ocorre mesmo quando cessa a administração e começa a eliminação dos tecidos vascularizados. A captação do gás continua até que as células estejam saturadas ou que haja uma inversão no gradiente de tensão do tecido para o plasma. Assim, o metóxifluorano, continua sendo captado pelas gorduras mesmo após a recuperação da atividade reflexa, porque, seu coeficiente óleo/água é o mais alto que se conhece entre os anestésicos.

O fluotano após administração curta apresenta uma recuperação rápida, pois sua solubilidade na água é relativamente baixa (coeficiente sangue/gás de 2,2) mas após administrações de mais de uma hora a recuperação é mais retardada pois sua solubilidade nas gorduras é maior (coeficiente gordura/sangue de 60).

Durante a eliminação a influência da hiperventilação é mínima, e não tem importância prática para os gases pouco solúveis, pois o gradiente é fixado pelo grau de solubilidade, portanto, pouco controlável. Um aumento na ventilação só é importante para a lavagem do ar alveolar e fora disso não tem influência na dessaturação. Com os agentes que têm grande solubilidade, a lavagem do ar alveolar por hiperventilação pode diminuir a tensão no sangue arterial e portanto diminuir a tensão no tecido cerebral que assim reduzida, superficializa a depressão mas, logo que passa o período de hiperventilação ocorre redistribuição e se refaz novo equilíbrio entre o sangue arterial e o cérebro. (29)

INFLUÊNCIA DE DIVERSOS FATÔRES

1 — SISTEMAS DE ANESTESIA — A interposição entre o ar dos pulmões do paciente e a fonte do anestésico proveniente de qualquer aparelho de anestesia, introduz vários fatores que modificam a maneira como se consegue uma determinada concentração a ser inspirada.

O volume de um sistema de anestesia é capaz de reduzir, por diluição, a quantidade inicial da concentração do gás que se administra. Quanto maior fôr o volume de gases do sistema, mais lentamente se consegue obter uma concentração inspirada igual aquela lida num fluxômetro ou vaporizador.

Este efeito só é significativo, no entanto, nos primeiros 5 a 10 minutos de administração. (7)

Se o sistema for com reinalação total ou parcial dos gases, durante a expiração haverá diluição no nitrogênio expirado e o aumento da concentração do agente anestésico será menor. Em sistemas sem reinalação a diluição é bem menor (Fig. 7). Este efeito é mais apreciável com os agentes pouco solúveis e tem pouca importância nos mais solúveis no sangue.

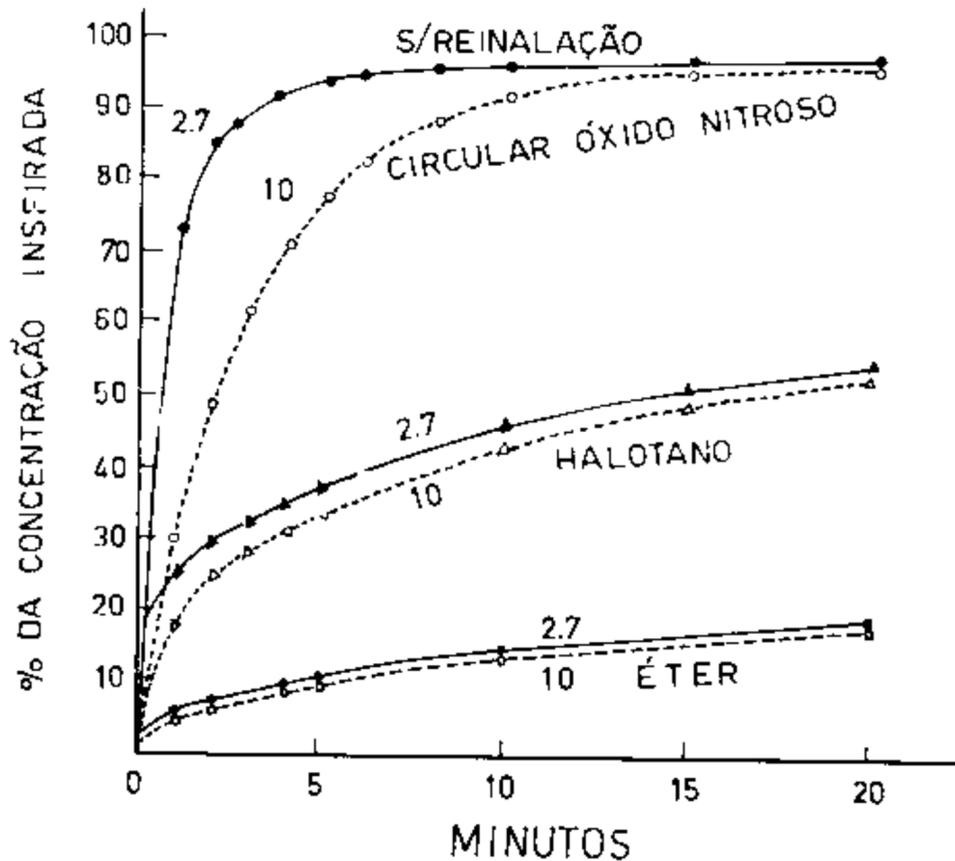


FIGURA 7

Efeito da interposição de um sistema de anestesia entre o paciente e a fonte dos gases sobre a concentração alveolar. No sistema com reinalação são 10 litros (circuito + a capacidade residual funcional) e no sistema sem reinalação 2,7 litros representado pela capacidade residual funcional. O fluxo de gás no circuito é de 4 litros e a ventilação alveolar de 4 litros, N₂O a 75%, Halotano 1% e Éter 10%. (de Eger II, E. I. in Uptake and Distribution of Anesthetic Agents, ed. Papper, E. M. e Kitz R. — McGraw-Hill Book Co. 1963, com permissão).

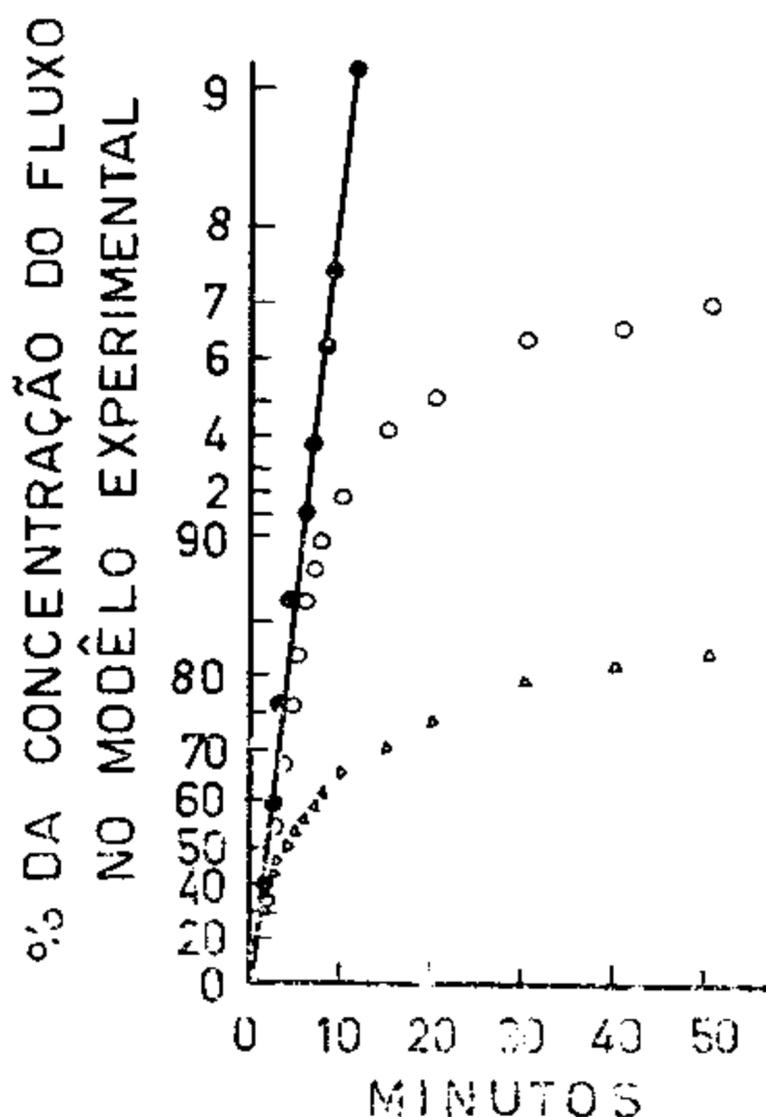
Tanto o fluxo total de gases no sistema como a ventilação do paciente são importantes para a obtenção de uma determinada concentração alveolar (2,7,15,29). Naturalmente, se a quantidade de anestésico for zero, nenhum anestésico chega aos alvéolos, apesar do volume da ventilação; da mesma maneira; se não houver ventilação, nenhum anestésico chega aos alvéolos com qualquer fluxo de admissão. Estes fatores no entanto influem dentro de certos limites. Se a ventilação aumenta, com determinado fluxo, o aumento da concentração alveolar será mais rápido; mas, mesmo que a ventilação

chegue ao infinito, não se poderá ultrapassar a quantidade total do fluxo. Do mesmo modo, se a ventilação fôr fixa, não importa quão alto seja o fluxo do sistema, que a concentração alveolar não será excedida. (10)

2 — *Absorção do anestésico por borracha*. — As partes de borracha do sistema de anestesia podem absorver certa porção do anestésico, de acôrdo com a solubilidade na borracha que apresenta o agente anestésico (5). O tricloroetileno, metóxifluorano, clorofórmio e fluotano têm uma solubilidade significativa na borracha (10). A indução com êstes agentes pode ser influenciada pela sua absorção pela borracha. Da mesma maneira, a borracha de aparelhos, saturada com êstes agentes, pode eliminar anestésico para o sistema, quando se reduz a concentração do agente e a recuperação da anestesia será mais demorada. (Fig. 18).

FIGURA 8

Efeito da solubilidade em borracha na obtenção da tensão dentro do sistema: N₂O V₀ — relativamente insolúvel, halotano V₀ (coeficiente borracha/gás de 121) e metóxifluorano V_Δ (coeficiente borracha/gás de 724 (de Eger II, E. I. e Brandstater, B. Anesthesiology 24:679, 1963, com permissão).



Quanto mais alta fôr a concentração inspirada mais rápida será a aproximação da concentração alveolar (3). Apesar do fato de que o N₂O e o ciclopropano terem o mesmo coeficiente de partilha sangue/gás a indução com N₂O é mais rápida devido a diferença de concentração usada (7).

3 — *Efeito da concentração* — Quando um gás é absorvido pelo sangue capilar pulmonar cria-se uma pressão sub-atmosférica potencial no alvéolo que resulta numa verdadeira sucção. Este influxo auxilia o movimento inspiratório dando equilíbrio de concentração alveolar mais rápido. Ora, quanto maior fôr a concentração, maior será o volume de gás absorvido e portanto, maior será o influxo.

Quando a concentração inspirada de um gás é de 100% a aproximação entre a concentração inspirada e a do ar alveolar é rápida e idêntica para todos os tipos de gases, quer sejam solúveis ou insolúveis; pois, qualquer que seja a quantidade captada pelo sangue, a quantidade que permanece no alvéolo será ainda a mesma. Ao contrário, quando chegam aos pulmões concentrações menores que 100%, o gás que é absorvido faz com que a concentração caia.

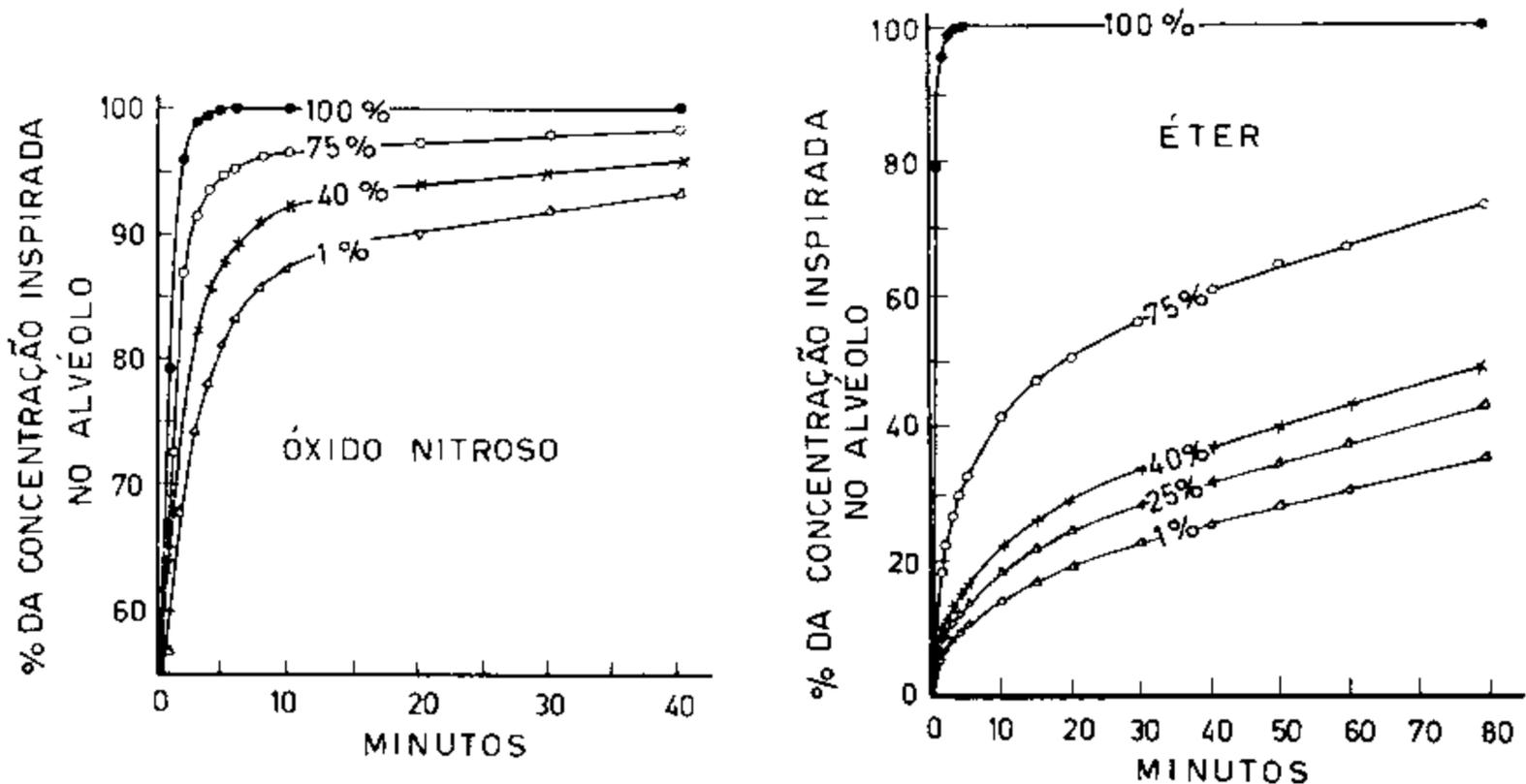


FIGURA 9

Concentração alveolar de acôrdo com a concentração inspirada para o óxido nitroso e éter. As concentrações estão indicadas nas curvas respectivas. (Adaptado de Eger II, E. in *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*, ed. Papper, E. M. Kitz R. — McGraw-Hill Book Co. 1963, com permissão).

Esta queda não é proporcional com a quantidade absorvida, a não ser que a concentração inicial seja baixa, principalmente para os agentes muito solúveis. (Fig. 9).

O efeito da concentração é tão baixo para os agentes muito potentes quando usados em concentração baixa, que praticamente não existe. No entanto, estes agentes são frequentemente administrados juntamente com N²O em alta

concentração, o que aumenta o influxo deste gás, alterando a captação da concentração baixa do segundo gás, componente da mistura inspirada; isto é conhecido como *efeito do segundo gás* (13,14). (Fig. 10).

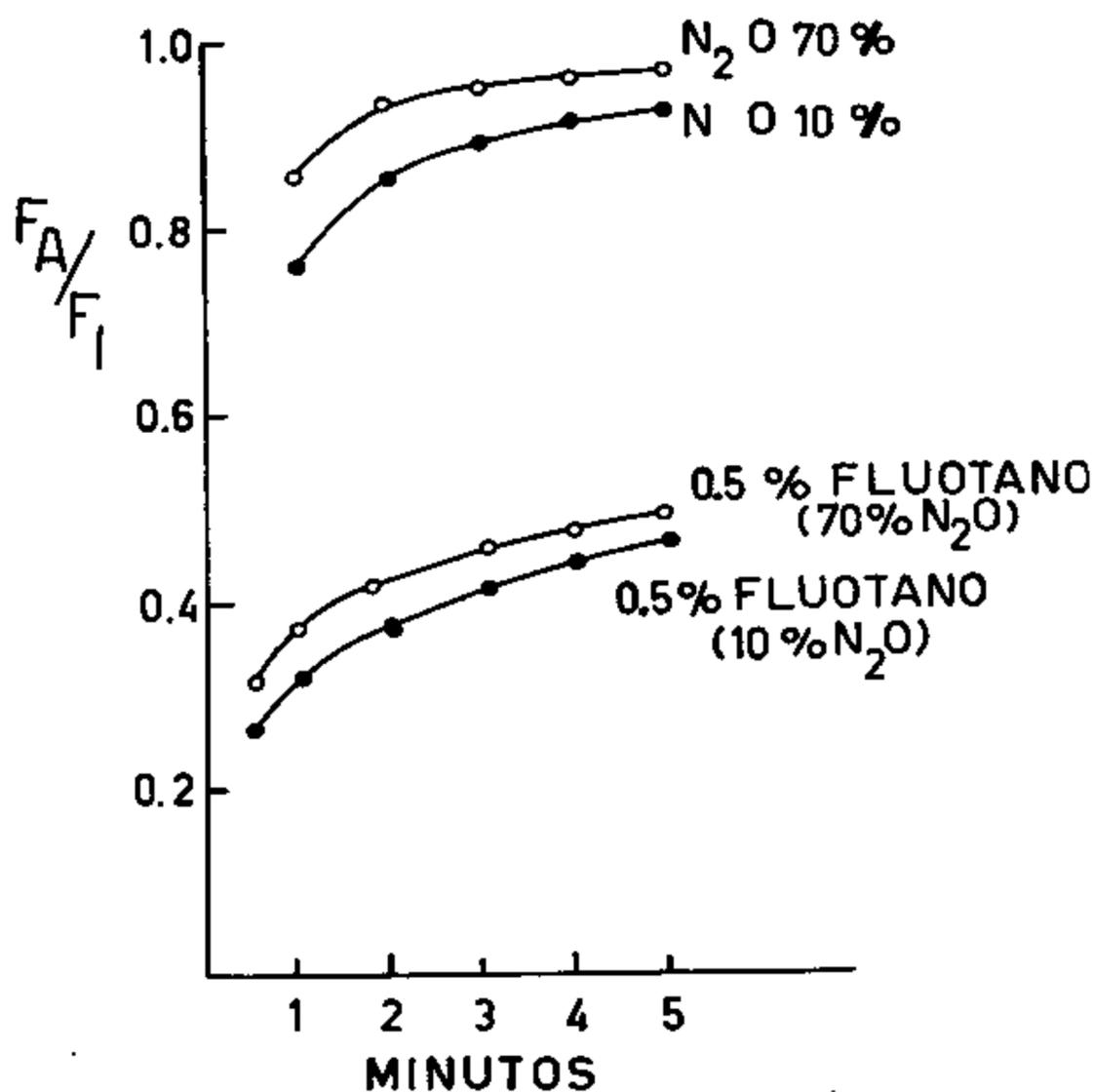


FIGURA 10

Captações relativas de N₂O e fluotano inscrita como a relação entre a fração de fim de expiração (FA) e a concentração inspirada (FI) de cada gás (de Epstein, R. e col. *Anesthesiology* 24:384, 1964.)

4 — *Efeito da relação desigual entre ventilação/perfusão.* Pacientes enfisematosos, com atelectasia ou com curto-circuitos direita/esquerda podem apresentar graus variáveis de distribuição desigual entre a ventilação/perfusão pulmonar. Parece também que a anestesia pode ser responsável pelo aparecimento de distribuição desigual. Nestas circunstâncias a tensão anestésica alveolar se mantém maior do que a tensão arterial, sendo que a diferença de gradiente está relacionada com o valor do espaço morto alveolar ou com o curto-circuito direita/esquerda. Embora o valor do gradiente seja o mesmo para todos os anestésicos, sua característica varia com a solubilidade no sangue apresentada pelo agente.

Consideremos um pulmão que é ventilado pela metade mas contendo o mesmo volume que todo o pulmão pode respirar. A metade não ventilada não têm redução no volume de gases (capacidade residual funcional) e ambas as partes do pulmão são perfundidas igualmente. Se este pulmão anormal fôr ventilado com um gás insolúvel, a tensão alveolar rápidamente aumenta na porção ventilada enquanto que na porção não ventilada este aumento só ocorrerá quando o sangue que contenha anestésico retorne a ela. A tensão arterial média no sangue que sae deste pulmão anormal é a média entre a tensão das partes ventiladas e a das não ventiladas. Desde que o aumento rápido na porção ventilada pode apenas ser ligeiramente maior do que quando não existe perturbação ventilação/perfusão, a tensão no sangue arterial será mais baixa que o normal, enquanto que a tensão alveolar permanece inalterada.

Agora, se este pulmão fôr ventilado com um agente muito solúvel como o éter, também a parte ventilada receberá todo o volume minuto respiratório (duas vêzes seu volume normal). Do mesmo modo, a tensão neste pulmão será o dôbro da tensão encontrada quando a mesma ventilação é dividida entre as duas partes do pulmão, isto, dobra a tensão alveolar e duplica também a concentração arterial que sai da parte ventilada do pulmão. Mesmo que não se encontre éter no sangue que sae da porção não ventilada, a tensão arterial média será próxima da que ocorreria se não houvesse distribuição desigual.

Como o tipo de indução se relaciona com a tensão arterial de um agente, a distribuição desigual têm influência marcada na concentração de anestésicos pouco solúveis como, o ciclopropano, mas pouca influência sôbre os mais solúveis como o éter.

Quando a ventilação ocorre sem perfusão, o aumento do espaço morto reduz a proporção entre a ventilação pulmonar e a ventilação alveolar, que produz uma diferença entre as tensões alveolar e arterial. Entretanto, se a ventilação alveolar fôr mantida em níveis normais, por aumento da ventilação na parte remanescente perfundida, então o aumento na tensão anestésica arterial será idêntica a do indivíduo com pulmões normais.

Em geral a ventilação é reduzida no enfisema grave ou acentuado, enquanto que nos curto-circuitos direita/esquerda há um aumento do débito cardíaco e essas alterações provocam uma redução maior na tensão alveolar de agentes solúveis. O efeito total de distribuição desigual, pode ser uma

indução retardada com ambos os tipos de agentes, tanto solúveis como insolúveis (10).

5 — *Concentração alveolar constante* — Até agora consideramos sempre a constância de uma determinada concentração inspirada. Isto naturalmente refletirá uma alteração contínua na profundidade anestésica até que se atinja um equilíbrio entre a concentração inspirada e a alveolar, o que na prática se faz administrando uma quantidade inicial alta e depois mantendo com uma quantidade menor para se obter o mesmo plano anestésico. Isto seria mais fácil de se obter mantendo-se sempre uma concentração alveolar constante continuamente. Dêste modo, a quantidade administrada e a concentração inspirada estariam constantemente se alterando (diminuindo) até que se obtivesse o equilíbrio.

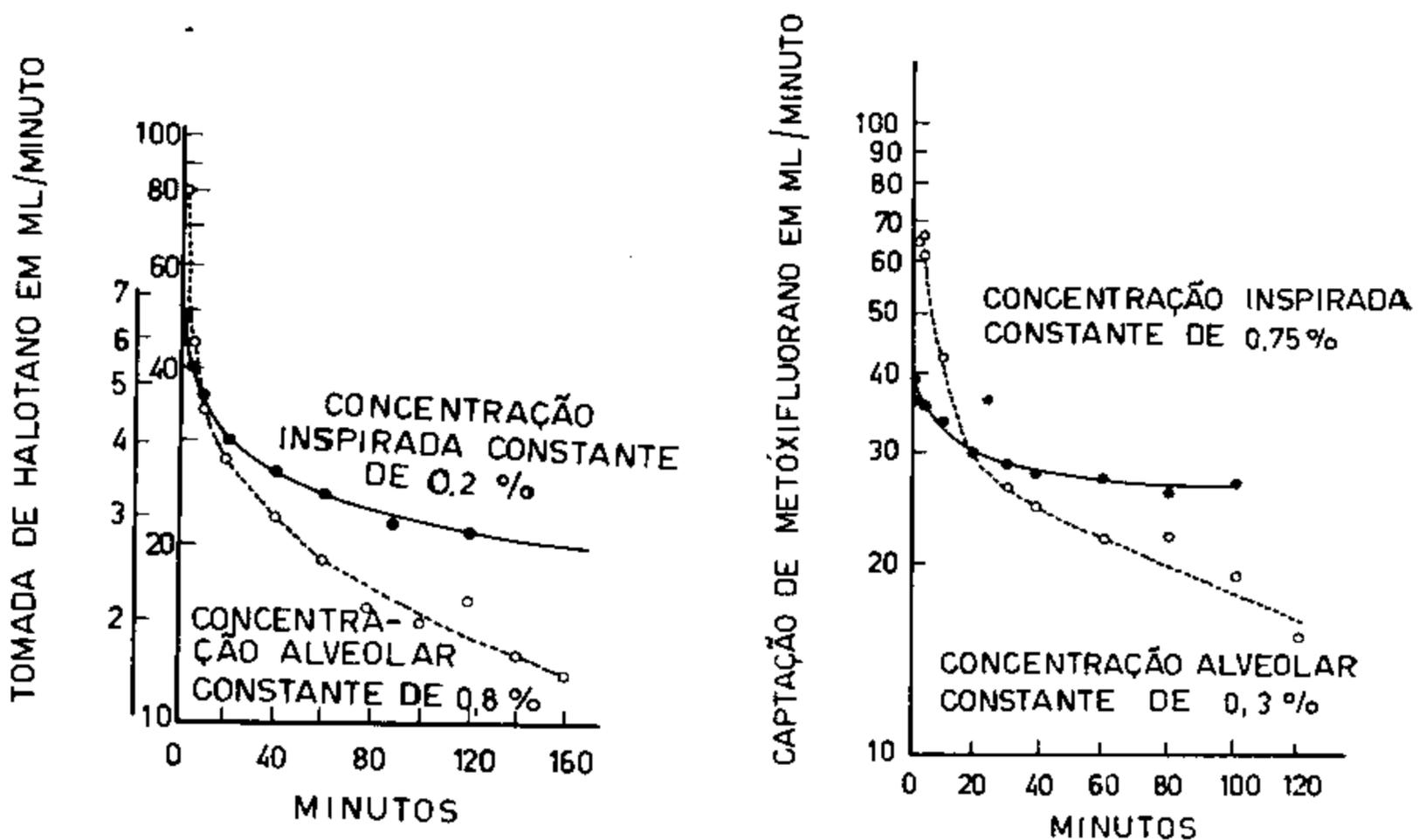


FIGURA 11

Comparação entre as captações de Halotano (a) e metóxi fluorano (b) em concentração alveolar constante e concentração inspirada constante, (adaptado de Eger II, E. I., Brit. J. Anaesth. 36:155, 1964).

Quando se respiram gases pouco solúveis não existe diferença significativa na captação em concentração inspirada ou alveolar constante. Mas, a medida que aumenta a solubilidade sanguínea do anestésico, aparece uma diferença de captação apreciável (4,8). Quando uma concentração inspirada constante é inalada, a quantidade captada pelo sangue se

altera menos com o tempo do que quando se inala uma concentração alveolar constante. Esta diferença é mais aparente com o metóxifluorano, que é muito solúvel no sangue, do que com o fluotano, moderadamente solúvel. (Fig. 11).

Observa-se menos alteração na captação com uma concentração inspirada constante porque a medida que os tecidos se tornam saturados a uma determinada tensão alveolar, esta pode subir mais, porque fica abaixo da concentração inspirada. O aumento de tensão alveolar mantém o gradiente de tensão entre o sangue arterial e os tecidos e assim mantém a captação. Por outro lado, em concentração alveolar constante, não há aumento compensatório da tensão do sangue arterial a medida que os tecidos se saturam. Sendo assim, a captação vai sendo cada vez menor, a medida que os tecidos vão se equilibrando com a concentração arterial.

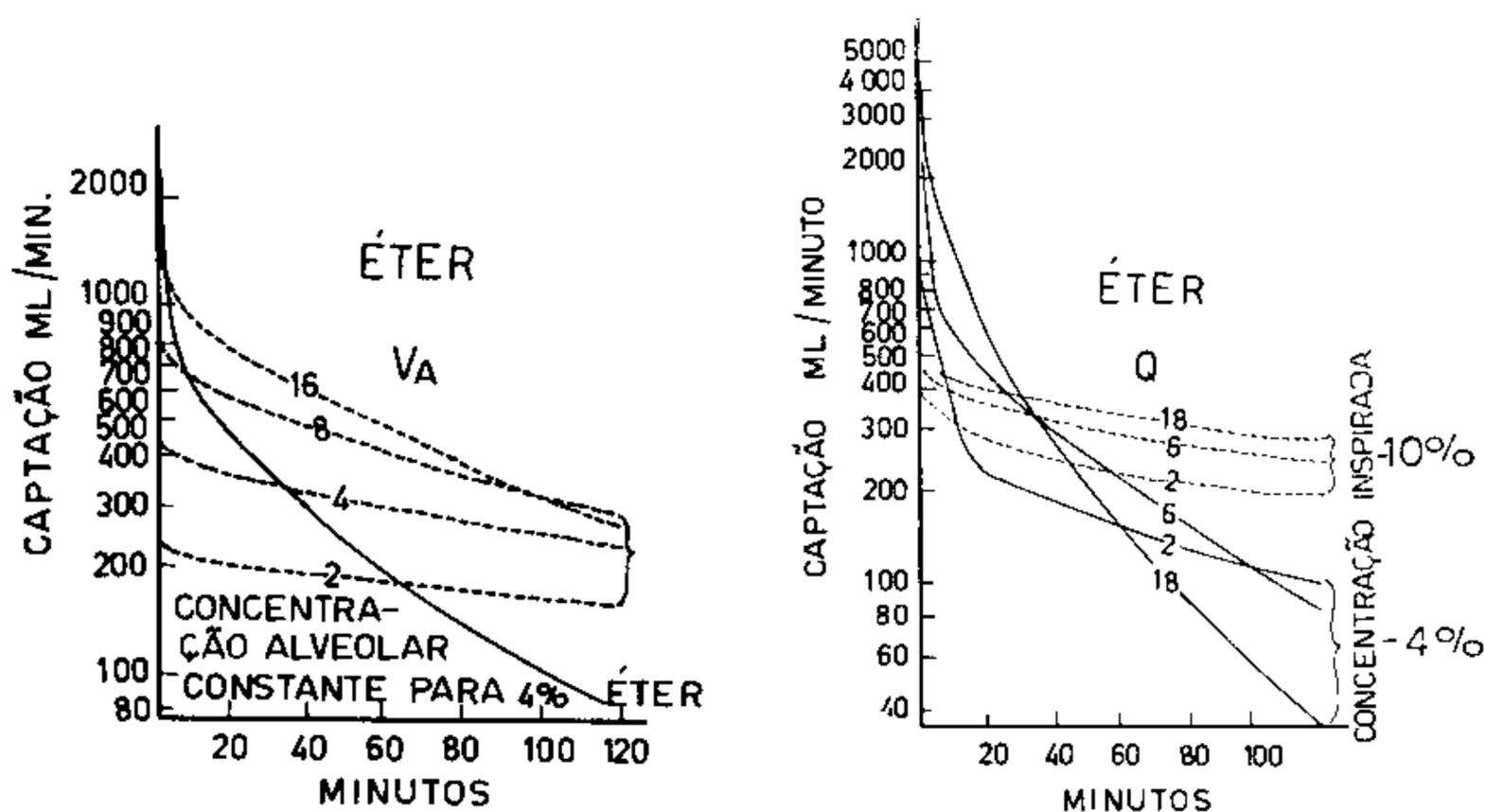


FIGURA 12

Influências da ventilação alveolar (\dot{V}_A) e do rendimento cardíaco (Q) sobre a captação do éter em concentração alveolar constante (linha cheia) e concentração inspirada constante (linhas pontilhadas). No primeiro gráfico o rendimento cardíaco é mantido em 6 Lit/m e no segundo a ventilação alveolar é de 4 Lit/m. (Adaptado de Eger II, E. I. Brit. J. Anaesth. 36:155, 1964 com permissão).

Dois outros aspectos são diversos em relação com a captação de agentes solúveis em concentração alveolar constante. Por definição, as modificações de ventilação em concentração alveolar constante não provocam alteração na captação, uma vez que, a ventilação só modifica a captação alterando a concentração alveolar. No entanto, a captação em concen-

tração inspirada constante é profundamente alterada pela ventilação.

Inversamente, as alterações do rendimento cardíaco têm pouco efeito na captação em concentração inspirada constante. Como quase toda a quantidade que é inspirada é absorvida, o aumento da captação é pequeno quando aumenta o rendimento cardíaco. Mas, quando a concentração alveolar é constante, um aumento do rendimento cardíaco resulta num aumento inicial significativo, mas uma queda maior de captação com o tempo. (Fig. 12).

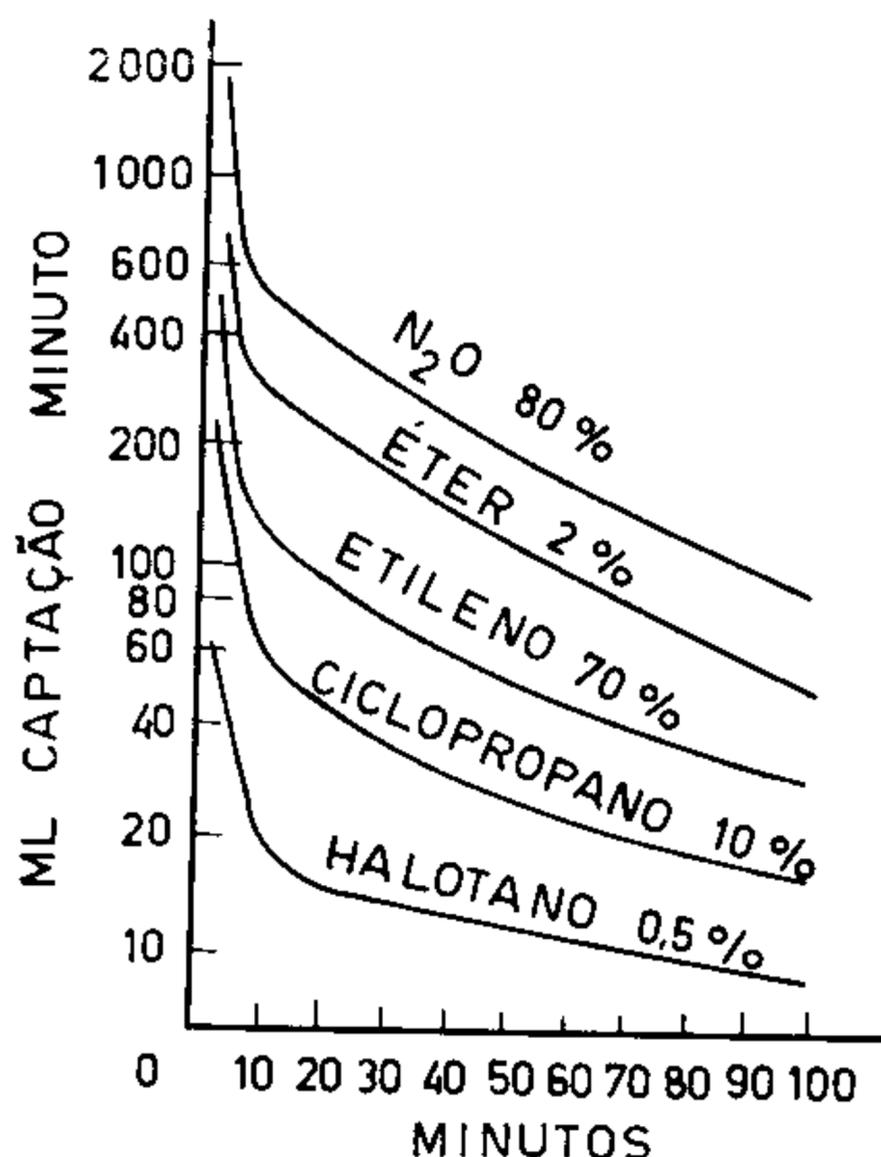


FIGURA 13

Captação calculada de cinco anestésicos em concentrações equipotentes aproximadas em concentração alveolar constante. (Adaptado de Eger II, E. I., Brit. J. Anaesth. 36:155, 1964, com permissão).

Em geral a captação em concentração alveolar constante é qualitativamente semelhante para todos os anestésicos, dependendo de suas concentrações equipotentes. Como no início, todos os tecidos não estão saturados, a captação é grande e mais alta neste ponto. Nos primeiros 5 a 15 minutos os tecidos bem perfundidos aproximam-se da saturação da tensão alveolar. A velocidade com que ocorre a saturação destes

tecidos é inversamente proporcional ao coeficiente de partilha tecido/sangue. (Fig. 12).

A saturação cerebral com o fluotano, mais solúvel no cérebro que no sangue, é mais longa do que a do éter. Após este tempo a captação cai a cerca de 30% do período inicial, correspondendo esta redução à fração do débito cardíaco que supre estes tecidos. A partir de 15 minutos a captação continua a diminuir lentamente, por que os músculos e as gorduras captam mais e mais droga e o gradiente do anestésico entre o sangue arterial e os tecidos cai.

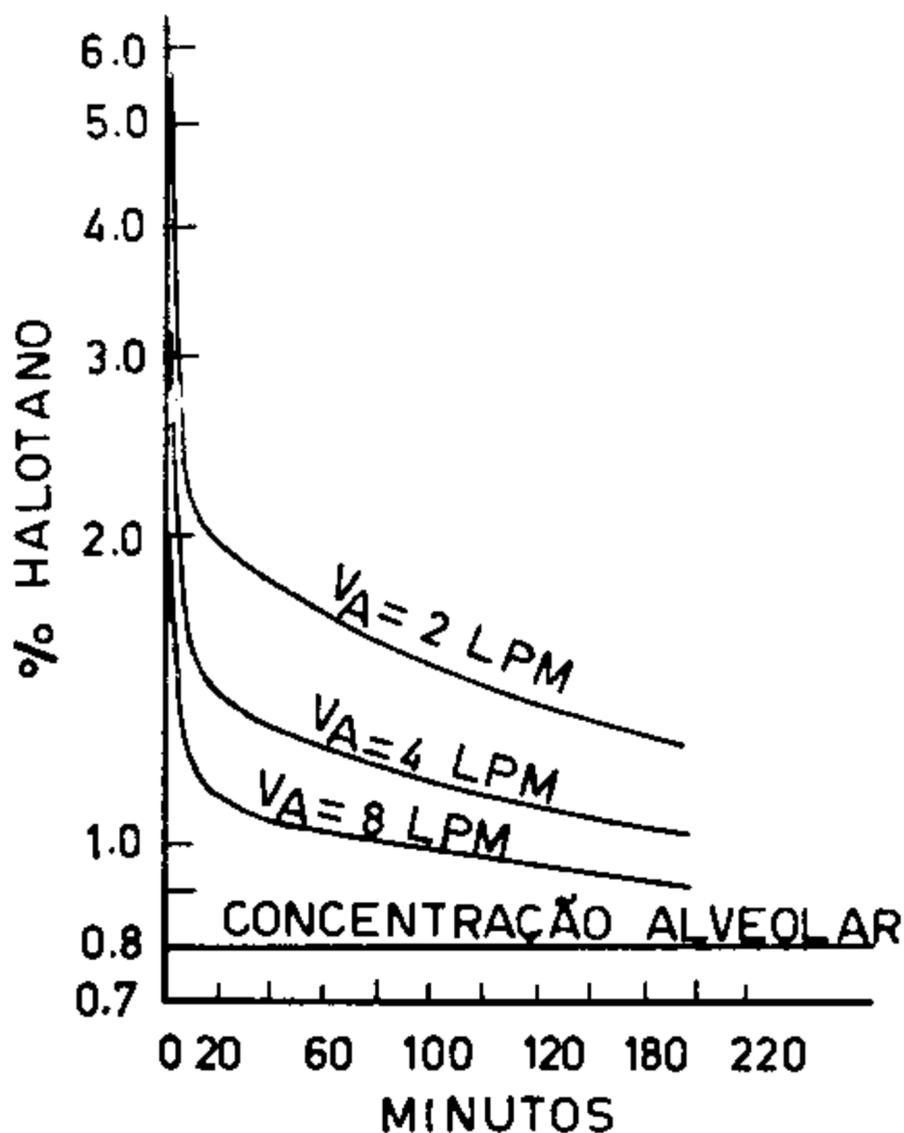


FIGURA 14

Concentração inspirada de fluotano calculada para manter uma concentração alveolar constante de 0.8% quando se altera a ventilação alveolar. (Adaptado de Eger II, E. I. e Evadagoni, *Anesthesiology* 24:299, 1964, com permissão).

Com estes dados, é possível prever-se qual a concentração inspirada para manter uma determinada tensão alveolar constante. ⁽¹⁰⁾

$$C_{\text{insp.}} = C_A + \frac{V_C/A}{V_A}$$

Quando se interpõe um sistema de anestesia a fórmula é:

$$C_{\text{insp.}} = CA + V_c \left(\frac{1}{V_A} + \frac{1}{V_F} \right)$$

- $C_{\text{insp.}}$ = Concentração inspirada
 CA = Concentração alveolar
 V_c = Volume de captação
 V_A = Ventilação alveolar
 V_F = Fluxo de admissão no sistema

A hiperventilação diminui a concentração necessária para se obter uma concentração alveolar constante. (Fig. 14).

Deve-se por causa disso, ter muito cuidado em reduzir a concentração inspirada quando se aumenta a ventilação para se evitar aprofundamento rápido da anestesia.

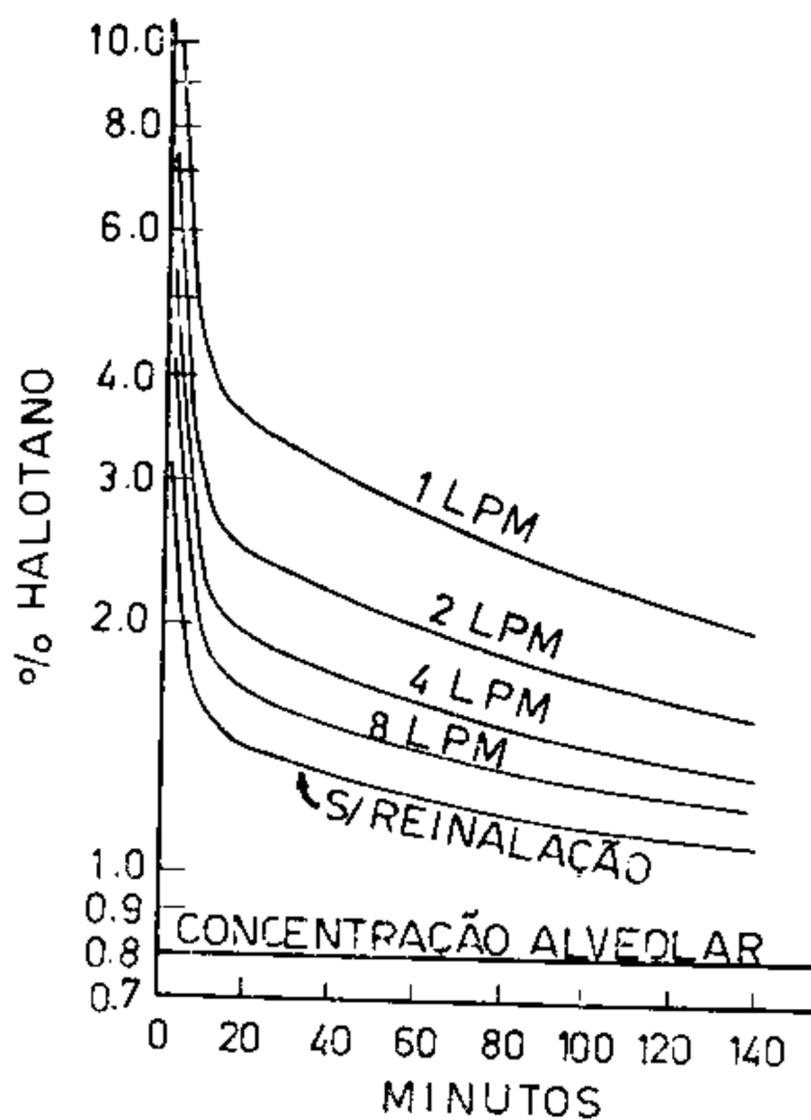


FIGURA 15

Concentração de fluotano calculada com o fluxo de gás necessário para manter uma concentração alveolar de 0.8% quando o paciente está respirando por um sistema de anestesia, com uma ventilação alveolar de 4 Lit/m com uma concentração semelhante a da fig. 14, de Eger II, E. e Evadagoni, N., *Anesthesiology* 24:299, 1963, com permissão).

A existência de um sistema de anestesia entre a fonte do anestésico e o alvéolo também deve ser levada em conta. Com um fluxo de admissão baixo no início da anestesia, há

necessidade da concentração administrada ser alta para se obter determinada concentração alveolar e a medida que se aumenta o fluxo de admissão esta concentração inicial pode ser mais baixa. (Fig. 15).

6 — *Concentração Alveolar Anestésica Mínima (CAM)* — Os estudos sobre a captação de anestésicos administrados em concentração alveolar constante levaram ao desenvolvimento de uma técnica para a determinação de uma concentração anestésica mínima (MAC — minimal anesthetic concentration) suficiente para evitar movimentos musculares em resposta a um estímulo doloroso (²²). Eger e col (¹¹) demonstraram experimentalmente que a CAM é constante para cada anestésico e independe da duração da anestesia, não se modifica por tempo ou hipercapnia ou por hipóxia moderada, sendo diminuída em 10 a 20% por hipotensão arterial hemorrágica ou acidose metabólica e de 25 a 50% por hipóxia severa ($P_{O_2} < 30$ mm Hg).

A constância e a possibilidade de reprodução da CAM faz com que este conceito de padronização possa ser usado para avaliar a potência dos diversos anestésicos, assim como permite a comparação de resultados obtidos por diferentes observadores. A CAM de um anestésico pode ser modificada pela associação de outras drogas. Saydman e Eger (²⁴) demonstraram por exemplo, que a CAM do Fluotano no homem, capaz de evitar movimentação por estímulo cirúrgico, é de 0.74%; o uso de medicação pré-anestésica com narcótico baixa a CAM para 0.69% e a administração conjunta de Fluotano com N₂O (70 a 75%), sem medicação pré-anestésica, reduz a CAM para 0.29% de Fluotano.

Embora, a primeira vista possa parecer que exista uma diferença de sensibilidade em indivíduos para determinado anestésico, o conceito da CAM não se modifica em função de peso, altura, idade etc. Apenas, esses fatores influenciam nas causas determinantes da captação dos agentes anestésicos. Por exemplo, um paciente com rendimento cardíaco elevado ou com ventilação alveolar diminuída captará maior proporção do anestésico inalado do que outro, cuja ventilação é assistida ou cuja força miocárdica for mais fraca. Este último, necessita menos anestésicos que o primeiro para manter a mesma concentração alveolar; há uma diferença na quantidade de anestésico gasto mas a pressão parcial do anestésico nos pulmões (e cérebro) pode ser idêntica (^{10,24}).

SUMMARY

PHARMACOKINETICS OF INHALATION ANESTHETIC AGENTS -- A REVIEW

Absorption, distribution and elimination of the anesthetics will determine the cerebral concentration of the anesthetic, as well as the degree of central nervous system depression. This review discusses the several points that influence uptake, including, blood and tissue phases.

The basic physical and physiological factors that influence the amount of anesthetic that will reach the brain are analysed: physical laws that will determine the inhaled anesthetic concentration, the alveolar-arterial gradient, blood and tissue solubility of each the anesthetic agent, modified by changes in ventilation pattern, cardiac output and different blood flows of the tissues.

The elimination of inhalation anesthetics is the reverse of uptake, although here tissue solubility is fundamental.

Several factors that modified uptake of anesthetic agents are discussed such as the anesthetic system employed, the concentration effect, the second gas effect and, alteration in ventilation-perfusion ratio.

It is pointed out that minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) value which permits the comparison of the effects produced by different anesthetics as well as its physiological effects at equivalent MAC values.

AGRADECIMENTOS

Agradeço as companhias publicadoras Lippincott Co., McGraw-Hill Book Co. e John Sheratt & Son pelas permissões concedidas para reproduzir as ilustrações deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Bourne, J. G. — Uptake, elimination and potency of the inhalational anaesthetics. *Anaesthesia* 19:12, 1964.
2. Eger, II, E. I. — Factors affecting the rapidity of alteration of nitrous oxide concentration in a circle system. *Anesthesiology* 21:384, 1960.
3. Eger, II, E. I. — Effect of inspired anesthetic concentration on the rate of alveolar concentration. *Anesthesiology* 24:153, 1963.
4. Eger II, E. I. e Guadagni, N. P. — Halothane uptake in man at constant alveolar concentration. *Anesthesiology* 24:299, 1963.
5. Eger II, E. I. e Brandstater, B. — Solubility of methoxyflurane in rubber. *Anesthesiology* 24:679, 1963.
6. Eger II, E. I. — A Mathematical model of uptake and distribution, in *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents* (ed. Papper & Kitz) pág. 72, McGraw-Hill, Nova York, 1963.
7. Eger II, E. I. — Applications of a mathematical model of gas in *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*. (Ed. Papper & Kitz) pág. 88, McGraw-Hill, Nova York, 1963.
8. Eger II, E. I. — Uptake of methoxyflurane in man at constant alveolar and constant inspired concentration. *Anesthesiology* 25:264, 1964.
9. Eger II, E. I. e Larson Jr. P. — Anaesthetic solubility in blood and tissues: values and significance. *Brit. J. Anaesth.* 36:140, 1964.

10. Eger II, E. I. — Respiratory and circulatory factors in uptake and distribution of volatile anaesthetic agents. *Brit. J. Anaesth.* 36:155, 1964.
11. Eger II, E. I. e Saidman, L. J. e Brandstater, B. — Minimum alveolar anesthetic concentration: standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26:756, 1965.
12. Eger II, E. I., Babad, A. A., Regan, M. J., Larson Jr, C. P., Shargel R. e Severinghaus, J. W. — Delayed approach of arterial to alveolar nitrous oxide partial pressure in dog and man. *Anesthesiology* 27:288, 1966.
13. Epstein, R. M., Salanitre, E. e Wolf, G. L. — Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures; the second gas effect. *Anesthesiology* 24:364, 1964.
14. Epstein, R. M. — Uptake and excretion of nitrous oxide; a prototype of inert gas exchange. *Brit. J. Anesth.* 36:172, 1964.
15. Hamilton, W. K. e Eastwood, D. W. — A study of denitrogenation with some inhalation anesthetic systems. *Anesthesiology* 16:861, 1955.
16. Kety, S. S. — The physiological and physical factors governing the uptake of anesthetic agents by the body. *Anesthesiology* 11:517, 1950.
17. Kety, S. S. — Theory and application of exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.* 3:1, 1951.
18. Larson Jr., Eger II, E. I. e Severinghaus, J. W. — The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology* 23:161, 1962.
19. Larson Jr, C. P., Eger II, E. I. e Severinghaus, J. W. — Ostwald Solubility coefficients for anesthetic gases in various fluids and tissues. *Anesthesiology* 23:686, 1962.
20. Larson Jr, C. P. — Solubility and partition coefficients in Uptake and Distribution of Anesthetic Agents (ed. Papper & Kitz) pg. 5, McGraw-Hill, New York, 1963.
21. Mapleson, W. W. — Mathematical aspects of the uptake, distribution and elimination of inhaled gases and vapours. *Brit. J. Anesth.* 36:129, 1964.
22. Merkel, G. e Eger II, E. I. — A comparative Study of Halothane and Halopropane anesthesia. *Anesthesiology* 24:346, 1963.
23. Papper, E. M. — The pharmacokinetics of inhalation anesthetics: Clinical applications. *Brit. J. Anaesth.* 36:124, 1964.
24. Saidmar, L. e Eger II, E. I. — Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 25:302, 1964.
25. Salanitre, E., Rackow, H., Greene, I. T., Klonymus, D. e Epstein, R. M. — Uptake and excretion of subanesthetic concentration of nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 23:814, 1962.
26. Sechzer, P. H., Dripps, R. D. e Price, H. L. — Uptake of cyclopropane by the human body. *J. Appl. Physiol.* 14:887, 1959.
27. Sechzer, P. H., Linde, H. W. e Dripps, R. D. — Uptake of halothane by the human body. *Anesthesiology* 23:161, 1962.
28. Severinghaus, J. W. — The rate of uptake of nitrous oxide in man. *J. Clin. Invest.* 33:1183, 1954.
29. Severinghaus, J. W. — Role of lung factors in Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. (ed. Papper & Kitz) pg. 59 — MacGraw-Hill, Nova York, 1963.
30. Yamamura, H., Wakasugi, B., Okuma, Y. e Maki, K. — The effect of ventilation on the absorption and elimination of inhalation anaesthetics. *Anaesthesia* 18:427, 1963.