

# FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS E LOCAIS

André P. Schmidt, MD, PhD, TSA/SBA

Co-responsável pelo CET do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Serviço de Transplante Hepático do HCPA e da Santa Casa de Porto Alegre.

Membro da Equipe SAGIN de Anestesiologia.

Clínica de Dor do Hospital Moinhos de Vento.

SOS Dor - Centro Clínico do Hospital Mãe de Deus.

Pesquisador Orientador - Departamento de Bioquímica da UFRGS e Disciplina de Anestesiologia da FMUSP.

# OBJETIVOS GERAIS

# OBJETIVOS GERAIS

- Conceitos gerais sobre Anestesia
- Princípios básicos da prática anestésica
- Fármacos disponíveis para Anestesia Geral:
  - Farmacodinâmica
  - Farmacocinética
- Anestesia local
- Bloqueadores Neuromusculares
- Fontes bibliográficas em Dor/Anestesiologia

# CONCEITOS GERAIS

# Cronologia



- **Antes da metade do século 19:** cirurgia rudimentar, sem anestesia ou assepsia, limitando-se a amputações, drenagens de abscessos, extrações dentárias e pequenas cirurgias.
- **Controle da dor – técnicas medievais:** álcool, ópio e derivados, isquemia de membros com garrotes, aplicação de gelo, ou inconsciência por doses excessivas de álcool, asfixia e pancadas na cabeça.

# Primeira demonstração pública da aplicação, com sucesso, do éter para cirurgia



William Thomas Green  
Morton,  
Massachusetts General Hospital  
Boston, 16 de Outubro de 1846

# Anestésicos Inalatórios



## *John Snow (1813-1858)*

**Primeiro especialista em Anestesiologia.** Estudou a utilização e os efeitos do clorofórmio, aplicando-o na Rainha Vitória em 07 de abril de 1853.

# *Work Station* para anestesia década de 90





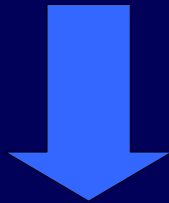
# Anestesiologia Clínica

- 1960: Treinamento em Anestesiologia Clínica
  - US: > 30 milhões cirurgias / ano
- Anestesia:
  - Analgesia
  - Hipnose/sedação
  - Amnésia
  - Relaxamento muscular (?)

*Wiklund and Rosenbaum. N Engl J Med 1997; 337:1132-41.*

*Wiklund and Rosenbaum. N Engl J Med 1997; 337:1215-19.*

# OBJETIVOS CLÁSSICOS DA ANESTESIOLOGIA



## AGENTES VENOSOS

**INCONSCIÊNCIA**



**HIPNÓTICOS**

**ANALGESIA**



**OPIÓIDES**

**RELAXAMENTO  
MUSCULAR**



**BLOQUEADORES  
NEUROMUSCULARES**

# Mortalidade em anestesia

- Estudos da década de 50-60:
  - De 110 a 133 óbitos em 10.000 anestésias
- Atualmente:
  - Mortalidade inferior a 1:10.000 anestésias

*Wiklund and Rosenbaum. N Engl J Med 1997; 337:1132-41.*

*Wiklund and Rosenbaum. N Engl J Med 1997; 337:1215-19.*

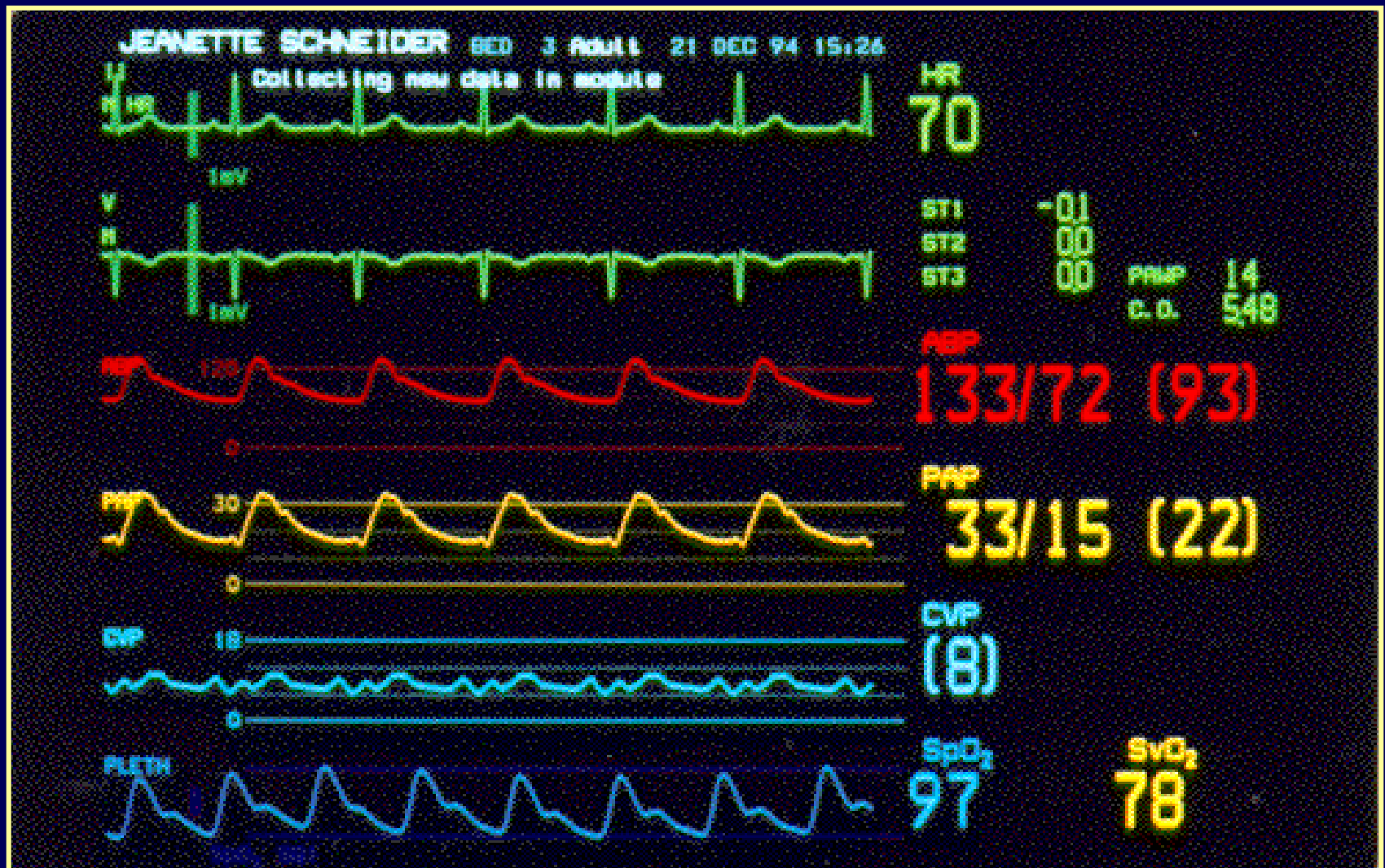
# Técnicas Anestésicas

- Sedação
- Anestesia Geral
- Anestesia Loco-Regional
- Anestesia Combinada
- Analgesia

*Wiklund and Rosenbaum. N Engl J Med 1997; 337:1132-41.*

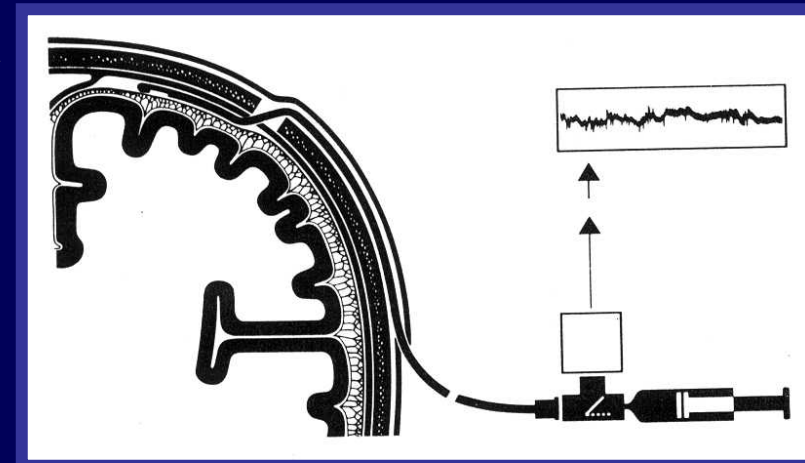
*Wiklund and Rosenbaum. N Engl J Med 1997; 337:1215-19.*

# MONITORIZAÇÃO

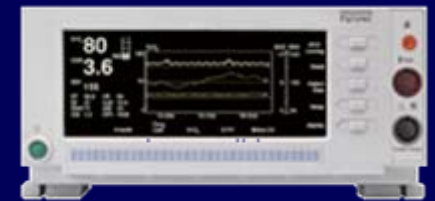


# Monitorização da Função Cerebral

- Avaliação clínica
- EEG - BIS
- PIC
- Potencial evocado
- Oxigênio em bulbo jugular
- Oximetria cerebral
- Doppler



# Monitorização Integrada



# Anestesia Geral

## Medicações Utilizadas

- Benzodiazepínicos
- Opióides
- Propofol
- Barbitúricos
- Etomidato
- Cetamina
- Alfa<sub>2</sub>-agonistas (dexmedetomidina ou clonidina)
- Anestésicos inalatórios



# FARMACOLOGIA GERAL

- Farmacocinética:
  - Absorção
  - Distribuição
  - Metabolismo
  - Excreção
    - Concentração, intensidade de efeito e variabilidade
- Farmacodinâmica:
  - Sensibilidade e resposta do receptor
  - Mecanismo de ação

# MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES VENOSOS

**HIPNÓTICOS**



**RECEPTORES GABA**

**OPIÓIDES**



**RECEPTORES OPIÓIDES**

**B. NEUROMUSCULARES**



**PLACA MOTORA**

# **CRONOLOGIA DOS ANESTÉSICOS VENOSOS NÃO OPIÓIDES**

**1934**

**TIOPENTAL**

**1957**

**METOHEXITAL**

**1970**

**CETAMINA**

**1973**

**ETOMIDATO**

**1977**

**PROPOFOL**

**1978**

**MIDAZOLAM**

**1990**

**CLONIDINA**

**1999**

**DEXMEDETOMIDINA**

# DADOS FARMACOCINÉTICOS DOS AGENTES VENOSOS NÃO OPIÓIDES

	VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO  L.Kg <sup>-1</sup>	CLEARANCE  mL.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	t <sub>1/2</sub> β  ( Horas )	LIGAÇÃO PROTÊICA  ( % )	CONCENTRAÇÃO EFETIVA  µg.mL <sup>-1</sup>
PROPOFOL	2,8	59	0,9	97	1,1
MIDAZOLAM	1,1	7,5	2,7	94	0,16
ETOMIDATO	2,5	17	2,9	77	0,31
CETAMINA	3,1	19	3,1	12	0,64
TIOPENTAL	2,3	3,4	12	83	19,2

# PROPOFOL

- 2,6 diisopropilfenol
- 1977 – Kay e Rolly
- Mecanismo de Ação:
  - Diminui dissociação GABA / Receptor
  - Ação direta em receptor GABA
  - Hiperpolarização pós-sináptica
  - Bloqueio de receptores nicotínicos
- Meia-vida de distribuição inicial: 1-8 min
- Meia-vida de eliminação: 0,5-1,5 horas
- Meia-vida contexto-dependente até 8h: < 40 min
- Volume de distribuição: 3,5-4,5 L/kg
- Clearance: 30-60ml/kg/min > fluxo sanguíneo hepático

# PROPOFOL

- Metabolização
  - Hepática
    - Conjugação
  - Não é alterada em cirróticos
- Excreção
  - Renal
  - Metabólitos inativos
    - Efeito clínico inalterado em IRC
- Crianças
  - Maior volume de distribuição
  - Maior clearance
  - Lipidemia e acidose metabólica
- Idosos
  - Menor volume de distribuição
  - Menor clearance

# PROPOFOL

- Indução e manutenção da anestesia geral
  - Efeito analgésico e amnésico mínimos
  - 1,5 – 2,5 mg/kg
  - 100-300 mcg/kg/min
- Sedação
  - 25-100 mcg/kg/min
- Anti-emético
  - 10-15 mg endovenoso
  - Diminuição dos níveis serotoninérgicos
  - Aumento dos níveis dopaminérgicos
- Anti-pruriginoso
  - 10 mg iv
  - Opióides e colestase
- Anticonvulsivante

# PROPOFOL

- Sistema nervoso central
  - Diminuição da atividade neuronal
    - Redução do CMRO<sub>2</sub>
    - Queda do fluxo sanguíneo cerebral
    - Diminuição da PIC
    - Não altera a autoregulação PAM x CO<sub>2</sub>
  - Anticonvulsivante
  - Movimentos excitatórios subcorticais
    - Baixas doses
- Sistema respiratório
  - Reduz o volume corrente e aumenta a frequência respiratória
  - Diminui a resposta à hipercapnia e à hipóxia
  - Broncodilatador



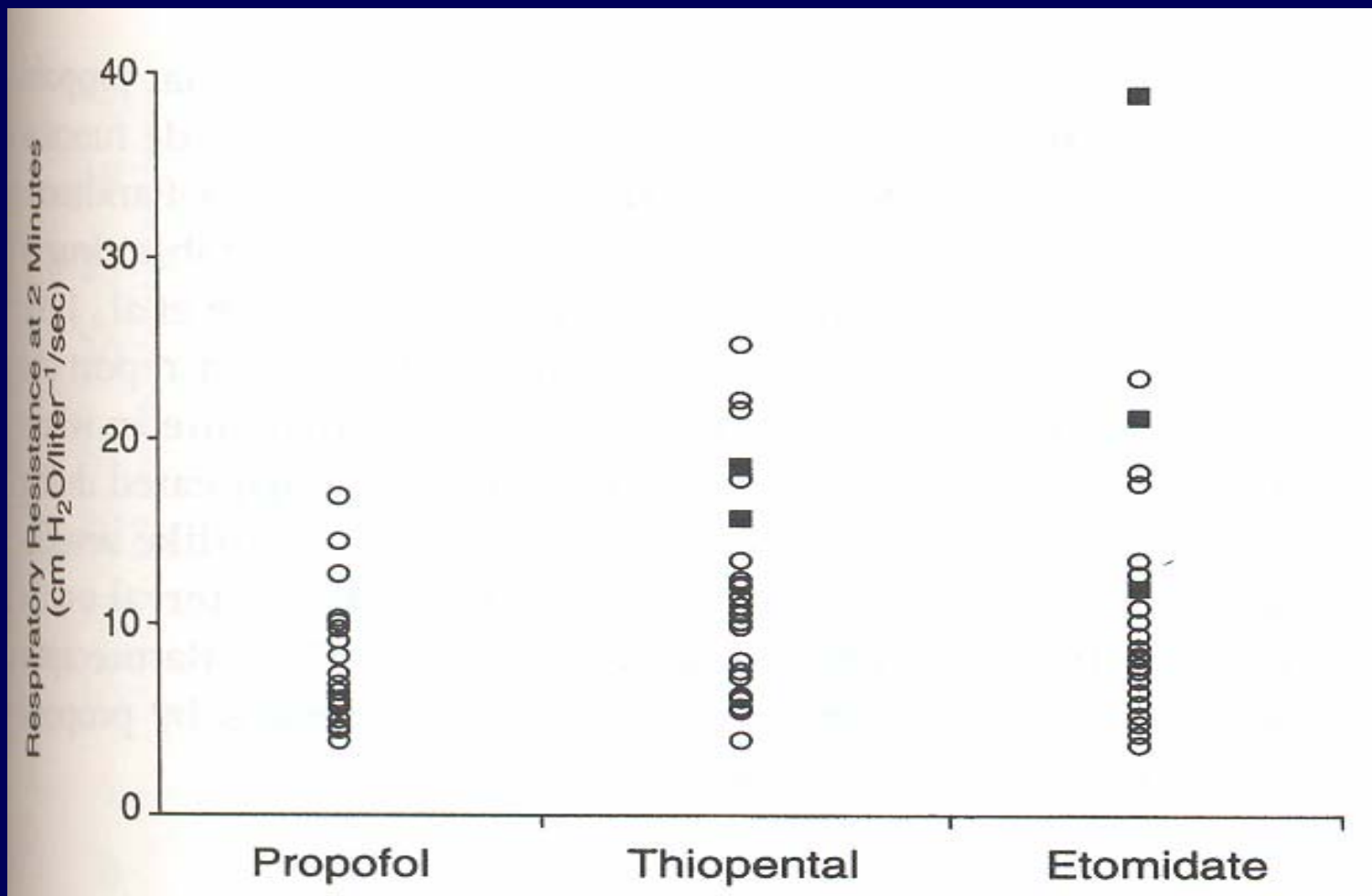
# PROPOFOL

- Sistema Cardiovascular
  - Queda na PAM
    - Redução da resistência vascular sistêmica
      - Diminuição do tônus simpático
      - Efeito direto na musculatura lisa
    - Redução do débito cardíaco
      - Bloqueia liberação de cálcio intracelular no miocárdio
      - Bloqueia os barorreceptores
  - IDOSOS e HIPOVOLEMIA !!!
  - Exacerba o reflexo óculo-cardíaco
- Outros sistemas
  - Diminui a pressão intra-ocular
  - Não altera função renal

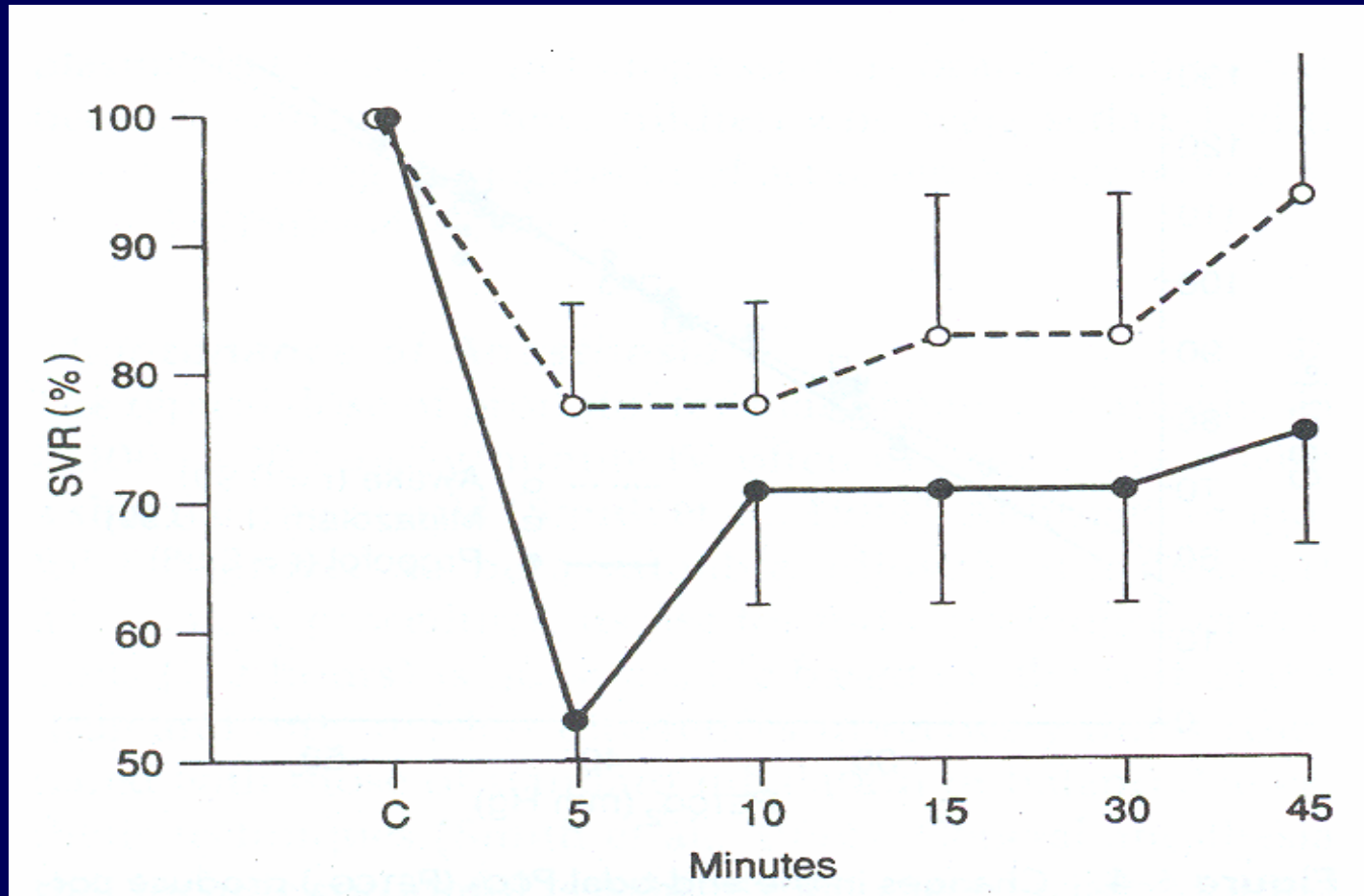
# PROPOFOL

- Outros:
  - Potencial de abuso
  - Crescimento bacteriano
    - Descartar após 6 horas
  - Efeito antioxidante
    - Anel fenol
    - Neuroproteção: isquemia/reperfusão
  - Dor à injeção:
    - Opióides ou lidocaína
    - Veias de grande calibre

# PROPOFOL



# PROPOFOL



# PROPOFOL

Table 1 Formulations of propofol

Characteristics	Trade name	Manufacturer	References
Propofol 1% and 2% in 10% soya oil with or without EDTA	Diprivan, Disoprivan	AstraZeneca	38, 42
Propofol 6% in 10% soya oil			57
Propofol 1% and 2% in 10% soya oil with or without sodium sulphite	Various	Various	99
Propofol 1% and 2% in 10% long and medium chain triglycerides	Propofol Lipuro	Braun medical	82, 125
'A new galenic formulation of propofol'	AM149	Amrad	77
Propofol phosphate	Aquavan	Guildford Pharmaceuticals	35
Propofol polysorbate			19
Propofol 1% in 5% soya oil with or without EDTA	Ampofol	Amphastar Pharmaceuticals	108, 109
Propofol 1% in sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin (Captisol)		CyDex Corporation	32

# PROPOFOL

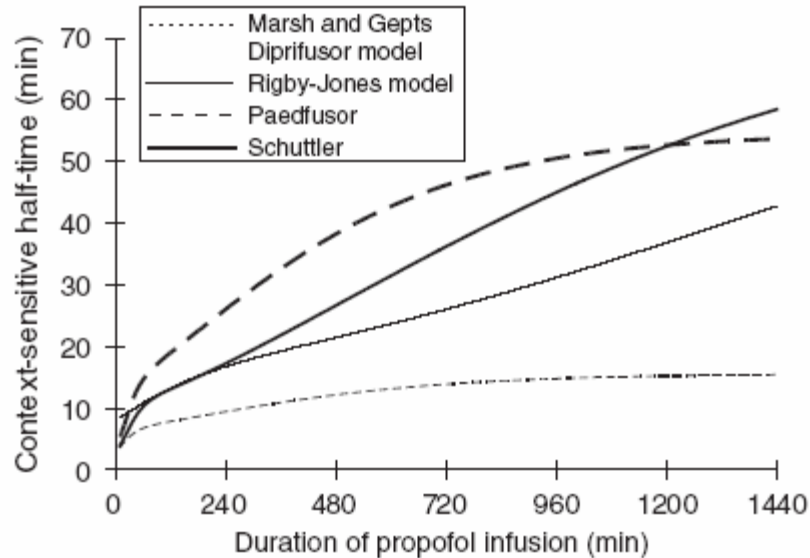


Fig 4 Context-sensitive half-times after propofol infusions of various lengths into a 20 kg child aged 5 yr. Plots represent, from bottom to top: Marsh<sup>61</sup> and Gepts<sup>37</sup> Diprifusor model, mostly based on adult data; Rigby-Jones<sup>85</sup> model, paediatric, postcardiac surgery; Paedfusor;<sup>1</sup> and Schuttler.<sup>93</sup> Thick solid line shows pooled analysis including data from healthy children.

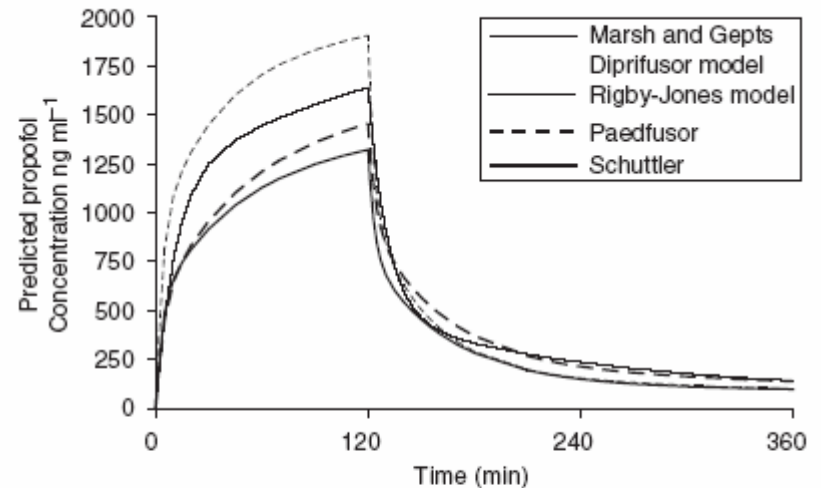
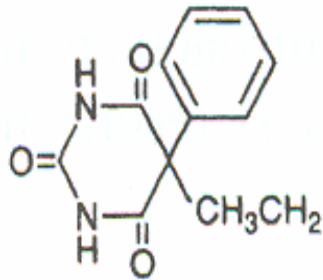


Fig 3 Predicted blood propofol concentrations after a 120 min infusion of propofol 4 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> into a 20 kg child aged 5 yr. Four pharmacokinetic models are compared. Plots represent, from top to bottom: Marsh<sup>61</sup> and Gepts<sup>37</sup> Diprifusor model, mostly based on adult data; Rigby-Jones<sup>85</sup> model, postcardiac surgery; Paedfusor;<sup>1</sup> and Schuttler.<sup>93</sup> Thick solid line shows pooled analysis including data from healthy children.

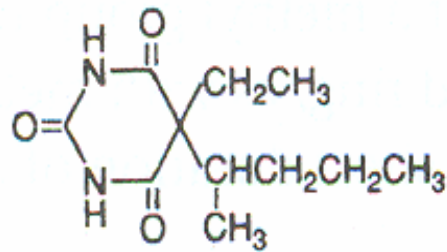
# BARBITÚRICOS

- Derivados do ácido barbitúrico
  - Oxibarbitúrico: O
    - Metohexital / Pentobarbital / Fenobarbital
  - Tiobarbitúricos: S
    - Tiopental – 1934

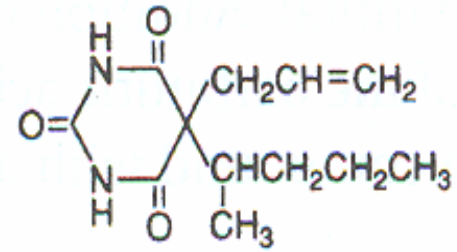
# BARBITÚRICOS



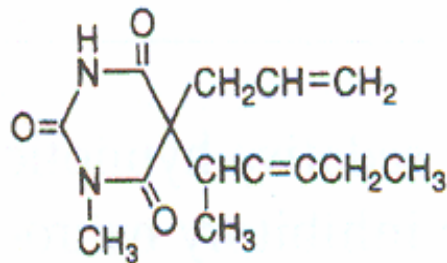
Phenobarbital



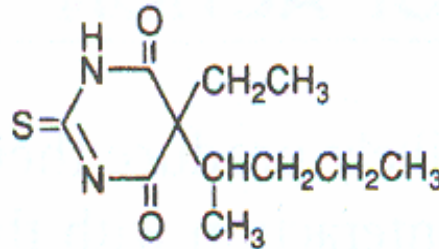
Pentobarbital



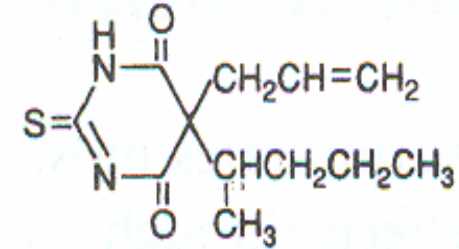
Secobarbital



Methohexital



Thiopental



Thiamylal



# BARBITÚRICOS

- Mecanismo de ação
  - Receptores GABA<sub>A</sub>
    - Reduz a dissociação do GABA / receptor
    - Ação direta no receptor
    - Influxo de cloro e hiperpolarização pós-sináptica
- Farmacocinética
  - Rápida distribuição após dose única
    - Músculo
    - Término do efeito clínico  $t_{1/2}$  alfa
  - Doses repetidas ou infusão contínua
    - A eliminação torna-se importante para o término do efeito clínico

# BARBITÚRICOS

- Tiopental
  - Dose: 2,5-4,5 mg/kg
  - Ligação proteica: 80 %
  - Meia vida de distribuição: 5-8 min
  - Meia vida de eliminação: 11,6 h
  - Volume de distribuição: 2,5 L/kg
  - Clearance: 3,4 ml/kg/min
  - Meia – vida contexto sensitivo: 140 min
  - Metabolização
    - Hepática: Oxidação
      - Compostos iônicos excretados na bile e urina
    - Indução das enzimas hepáticas microsossomais

# BARBITÚRICOS

- Sistema nervoso central
  - Diminui a condução elétrica dos neurônios
    - Redução do CMRO<sub>2</sub> dose dependente
      - Máximo 50%
      - Cai o fluxo sanguíneo cerebral
      - Diminui a PIC > PAM    NEUROPROTEÇÃO !!
    - Anticonvulsivante
- Sistema Respiratório
  - Depressão Central: 1-1,5 min. Queda da FR e V<sub>t</sub>
  - Reduz resposta a hipercapnia e hipóxia
  - DPOC são mais sensíveis

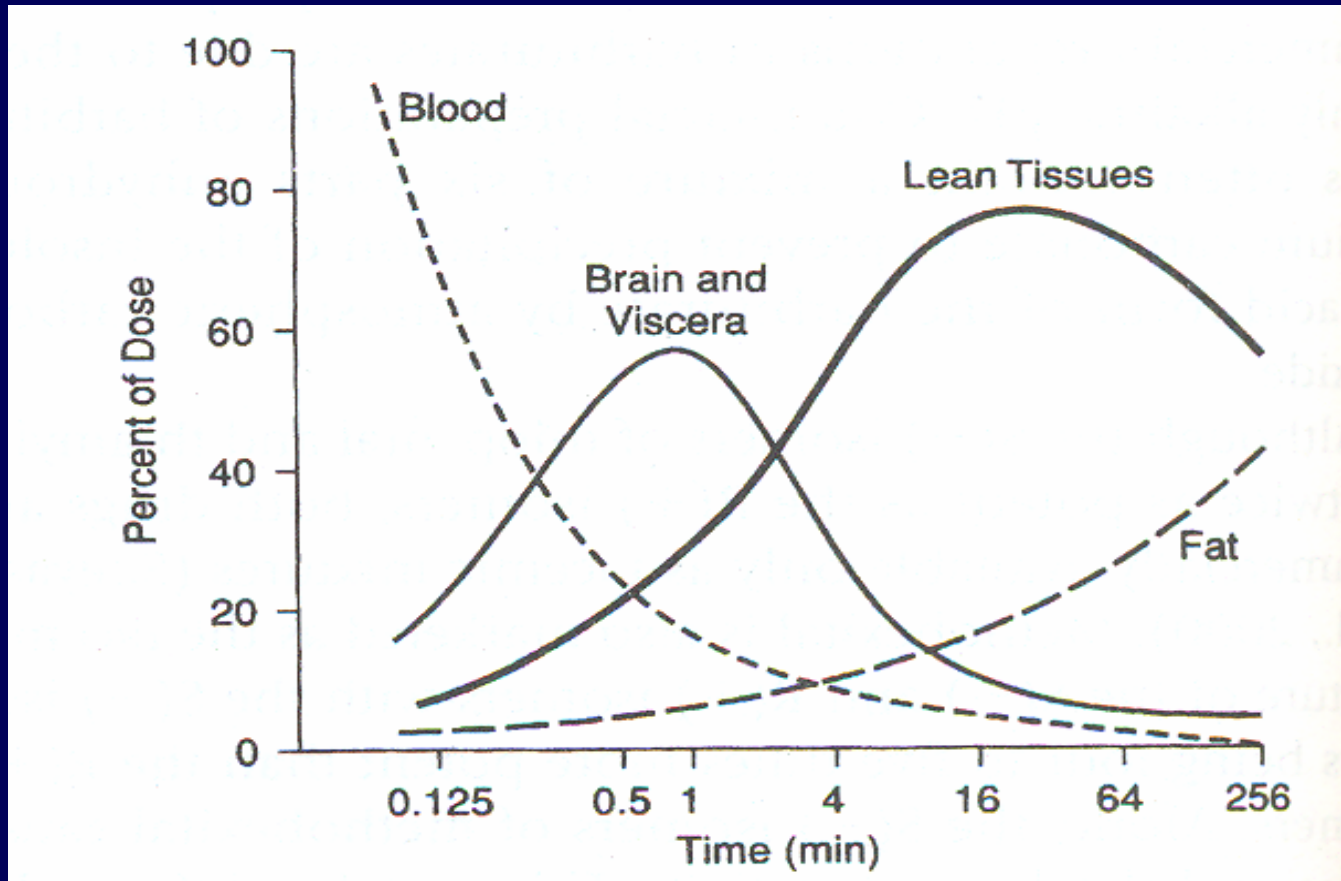
# BARBITÚRICOS

- Sistema Cardiovascular
  - VENODILATAÇÃO
  - Queda discreta da contratilidade miocárdica
    - Redução do Cálcio Intracelular
  - Não causa alteração na RVS
  - Mantém reflexo dos barorreceptores

# BARBITÚRICOS

- Complicações
  - Rash
  - Injeção Extra vascular
    - SC : dor, edema e necrose
    - Arterial: espasmo, isquemia e necrose
      - Diluir, papaverina, lidocaína, heparina, bloqueio simpático
      - Porfiria: aminolevulínico sintetase : biossíntese das porfirinas
  - Interações:
    - Indução das enzimas microsossomais e aceleração do metabolismo de: anticoagulantes orais, fenitoína, tricíclicos e vitamina K
  - Precipitação: BNM, alfentanil, sufentanil, midazolam

# BARBITÚRICOS



# BENZODIAZEPÍNICOS

- Midazolam
- Diazepam
- Lorazepam
- Mecanismo de Ação
  - GABA<sub>A</sub>: alta afinidade, saturável
    - Hiperpolarização através da entrada de cloro
    - alfa 1: sedação, amnésia anterógrada, propriedades anticonvulsivantes
    - alfa 2: ansiólise e relaxamento muscular
  - Efeito Clínico:
    - Ansiólise: <20 % dos receptores
    - Sedação: 30 – 50 % dos receptores
    - Inconsciência: >60 % dos receptores
- Tolerância
  - Down regulation dos receptores
  - Pode haver up regulation rebote na interrupção de uso crônico

# BENZODIAZEPÍNICOS

- **Midazolam**

- Hidrossolúvel: pH ácido na solução
- Lipossolúvel em pH fisiológico: fechamento do anel
- Alta ligação proteica: 96-98%
- Clearance: 68ml/kg/min
  - Depende do fluxo sanguíneo hepático
- Meia vida de eliminação: 1-4 horas
- Meia vida contexto sensitivo: 60-70 min
- Volume de distribuição 1,5 L/kg
- Rápida distribuição para tecidos inativos pela alta lipossolubilidade
- Idosos:
  - Menor fluxo hepático
  - Menor atividade enzimática
- Metabolização Hepática
  - 4 hidroximidazolam: ativo e de excreção renal
    - Pode acumular em IRC



# BENZODIAZEPÍNICOS

- Diazepam
  - Propilenoglicol
  - Alta lipossolubilidade e redistribuição
  - Alta ligação proteica (albumina)
  - Metabolização hepática: N-demetilação
    - Oxazepam: ATIVO
    - Desmetildiazepam: ATIVO
      - Circulação enterohepática: sonolência após 6-8 horas
    - Cimetidina: inibe
  - Meia vida de eliminação: 21-37 horas

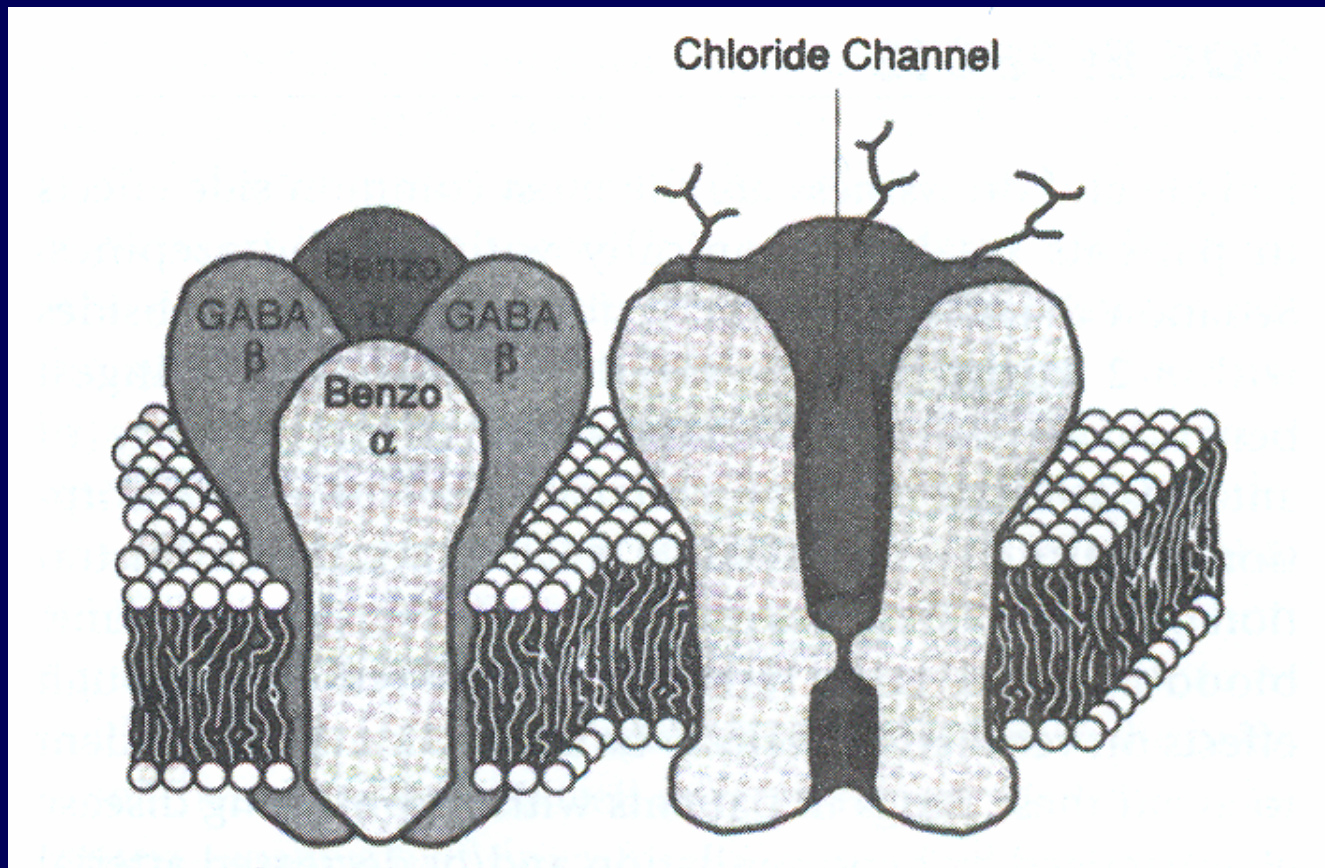
# BENZODIAZEPÍNICOS

- Sistema Nervoso Central
  - Reduzem o CMRO<sub>2</sub> e o fluxo semelhante aos barbitúricos
  - Elevam a PaCO<sub>2</sub>
  - PIC inalterada
  - Potentes anticonvulsivantes
- Sistema Respiratório
  - Depressão respiratória dose-dependente
  - Raramente levam a apnéia como agentes únicos
  - Efeito sinérgico com opióides → APNÉIA

# BENZODIAZEPÍNICOS

- Sistema Cardiovascular:
  - Efeitos hemodinâmicos modestos
  - Diminuição da RVS
    - Discreta queda da PA
  - Preservação dos mecanismos compensatórios
  - Não bloqueiam a resposta hemodinâmica da entubação
  - Efeito sinérgico com opióides

# BENZODIAZEPÍNICOS



# FLUMAZENIL

- Antagonista
- Ligação potente ao receptor
  - Não deflagra efeito
  - Apenas desloca um agonista
  - Alto clearance e meia vida de eliminação mais curta que todos os BDZ
    - POTENCIAL PARA RESSEDAÇÃO
- Reversão dos BDZ
  - 0,1-0,2 mg → 3mg
- Diagnóstico de Coma
  - 0,5mg → 1 mg

# CETAMINA

- 2 isômeros: S+ e R-
- Inconsciência e analgesia
- Anestesia dissociativa
- Amnésia
- Mecanismo de ação
  - Bloqueio de receptores NMDA
  - Agonista opióide fraco: receptores mu
  - Receptor monoaminérgico de vias inibitórias descendentes
  - Antagonista de receptores muscarínicos: delírio de emergência

# CETAMINA

- Farmacocinética
  - Latência curta
    - Alta lipossolubilidade
    - pKa próximo ao pH fisiológico
    - Baixo peso molecular
  - Rápida distribuição
    - Despertar em 10 – 15 minutos
  - Meia vida de eliminação: 2-3 horas
    - Isômero S+ tem eliminação mais rápida
  - Volume de distribuição: 2,5 – 3,5 L/kg
  - Clearance: 16-18 ml/kg/min

# CETAMINA

- Metabolização Hepática
  - Demetilação microsomal
  - Norcetamina
    - 1/3 a 1/5 da potência da cetamina
    - hidrolisada e conjugada a metabólitos inativos
- Excreção renal
- Halotano e diazepam diminuem sua metabolização



# CETAMINA

- Uso clínico
  - Analgesia
  - Pré-anestésico
  - Sedação
  - Indução e manutenção da anestesia geral
  - Coadjuvante em bloqueios centrais

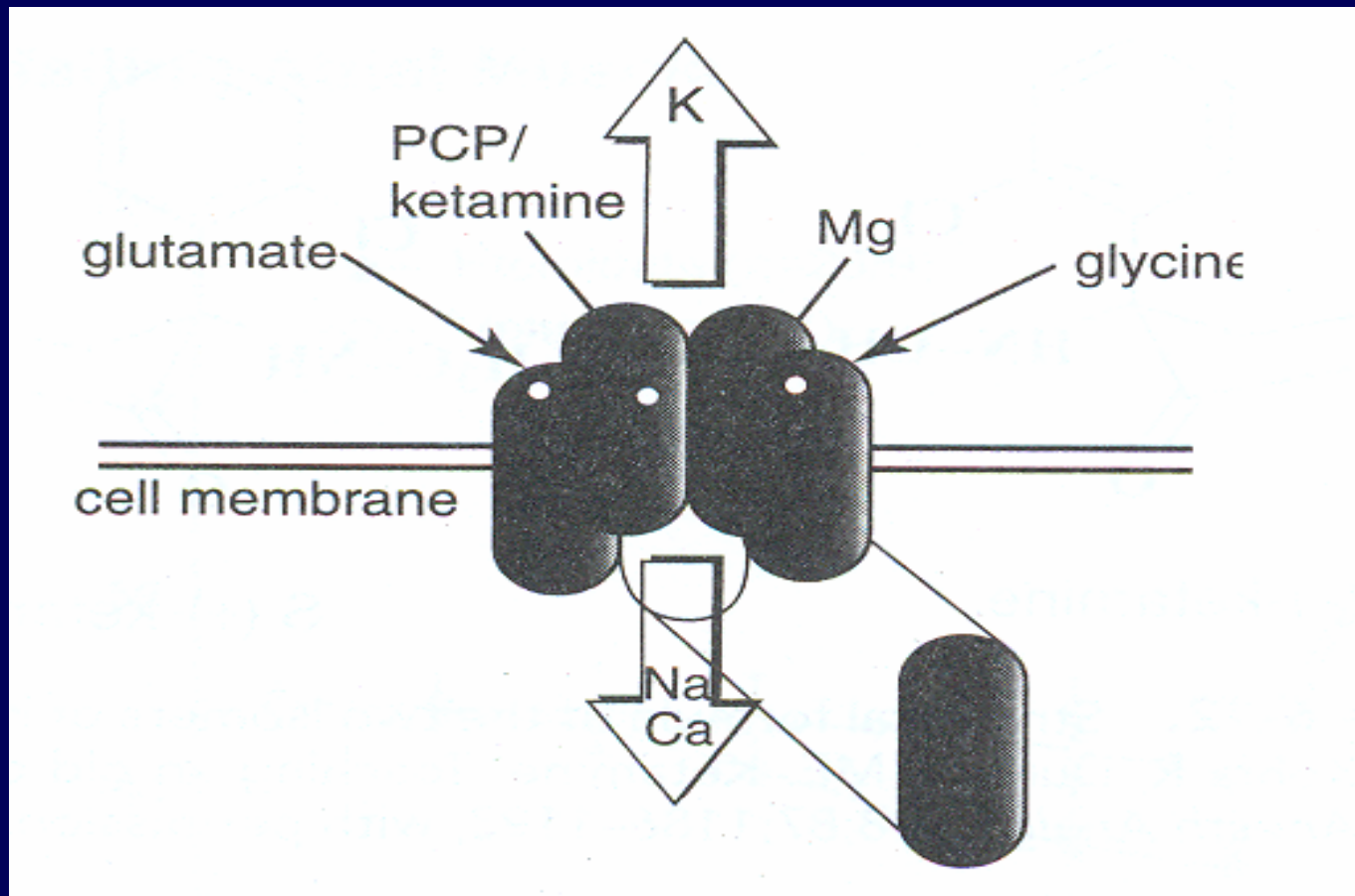
# CETAMINA

- Sistema nervoso central
  - Estado dissociativo
  - Amnésia, hipnose e analgesia
    - Bloqueio do tálamo
    - Bloqueio de áreas de associação do neocortex
    - Estímulo do sistema límbico
  - Manutenção de reflexos – menos efetivos
  - Efeitos anticolinérgicos centrais → delírio de emergência
  - Nistagmo, dilatação pupilar
  - Aumento da atividade cerebral
    - Elevação do CMRO<sub>2</sub>, do fluxo sanguíneo cerebral e da PIC

# CETAMINA

- Sistema Cardiovascular
  - Simpatomimético
    - Eleva: FC, PAM, IC, PAP, trabalho cardíaco e MVO2
    - Atenuado por BDZ
    - Depende de estoque presente de catecolaminas
    - Choques prolongados / Sepsis
      - Exaustão do SNS → cardiodepressão direta
- Sistema Respiratório
  - Pouca depressão
    - Exceto indução rápida ou uso de opióide
  - Resposta a PCO2 normal
  - Sialorréia
  - Broncodilatação
  - NÃO EVITA BRONCOASPIRAÇÃO

# CETAMINA



# ETOMIDATO

- Derivado imidazólico
  - Hidrossolúvel em pH ácido e lipossolúvel em pH fisiológico
  - Mecanismo de ação
    - GABA Beta
  - Alto volume de distribuição: 2,2-4,5 L/kg
  - Lipossolubilidade moderada
  - Meia vida de distribuição: 2-7 minutos
  - Meia vida de eliminação: 2,9-5,3 horas
- Metabolização
  - Hidrólise no fígado
- Excreção
  - 85 % renal
  - 15 % biliar

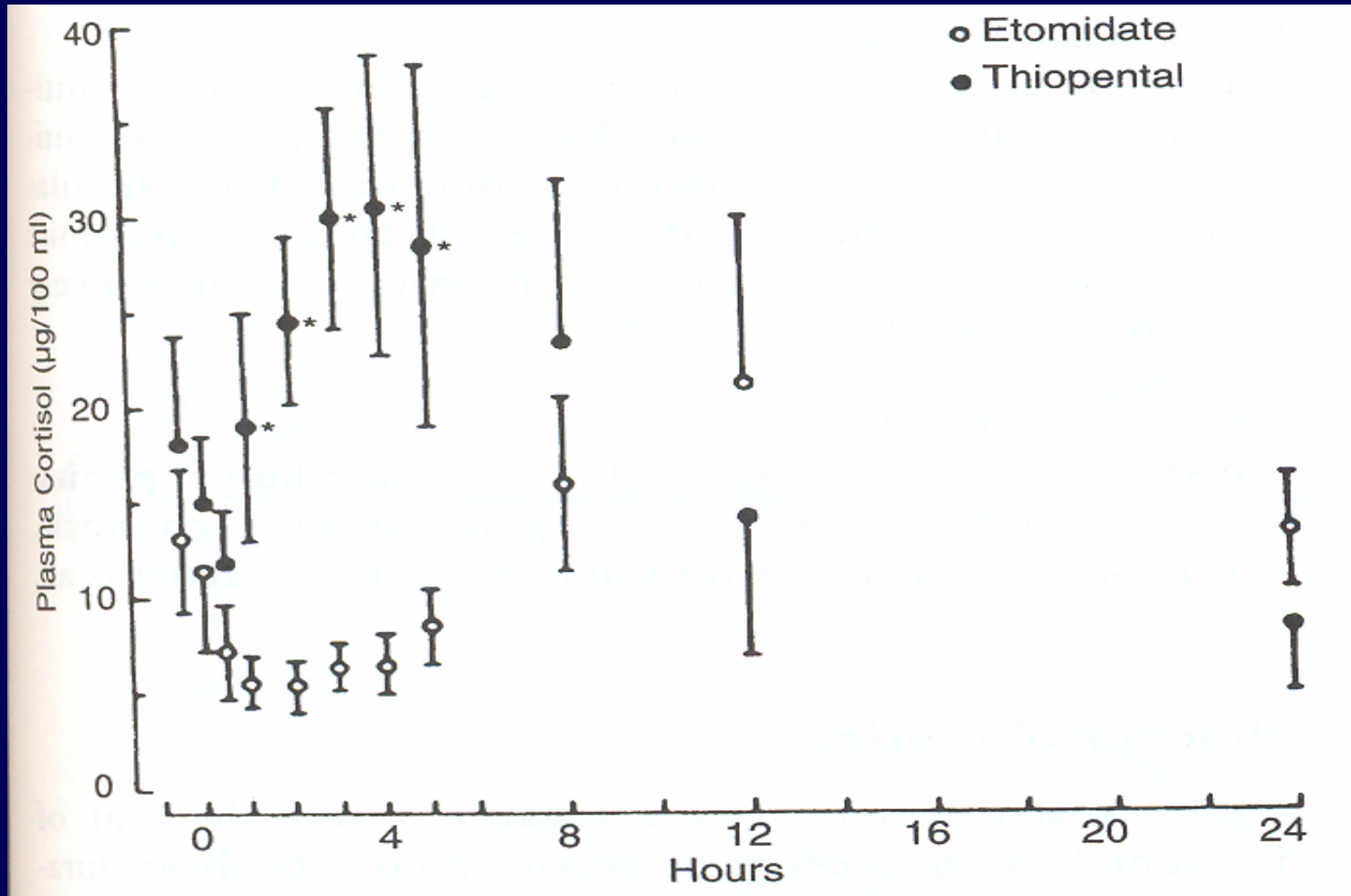
# ETOMIDATO

- Sistema Nervoso Central
  - Reduz CMRO<sub>2</sub> e fluxo cerebral
  - Reduz a PIC
  - Reduz a PIO
  - É proconvulsivante em doses baixas
  - Náuseas e vômitos
  - Mioclonia
    - 50 % dos casos: desinibição das estruturas subcorticais

# ETOMIDATO

- Sistema CardioVascular
  - Mínimos efeitos até 0,3mg/kg
  - >0,45mg/kg ou hipovolemia
    - Queda de PAM e DC
- Sistema endócrino
  - Inibição da 11 BetaHidroxilase
    - Diminuição dos níveis séricos de cortisol e aldosterona

# ETOMIDATO





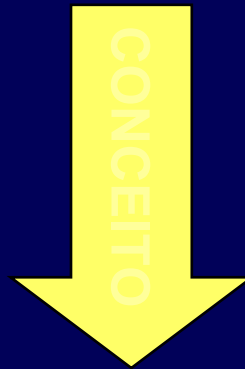
# Dexmedetomidina

- Agonista  $\alpha_2$ , seletivo 32:1
- Sedação com manutenção da função respiratória e fácil despertar
- Hipotensão, hipertensão e bradicardia
- Dose 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  em 10 min + 0,2-0,7  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$

**HUGHES**

**1992**

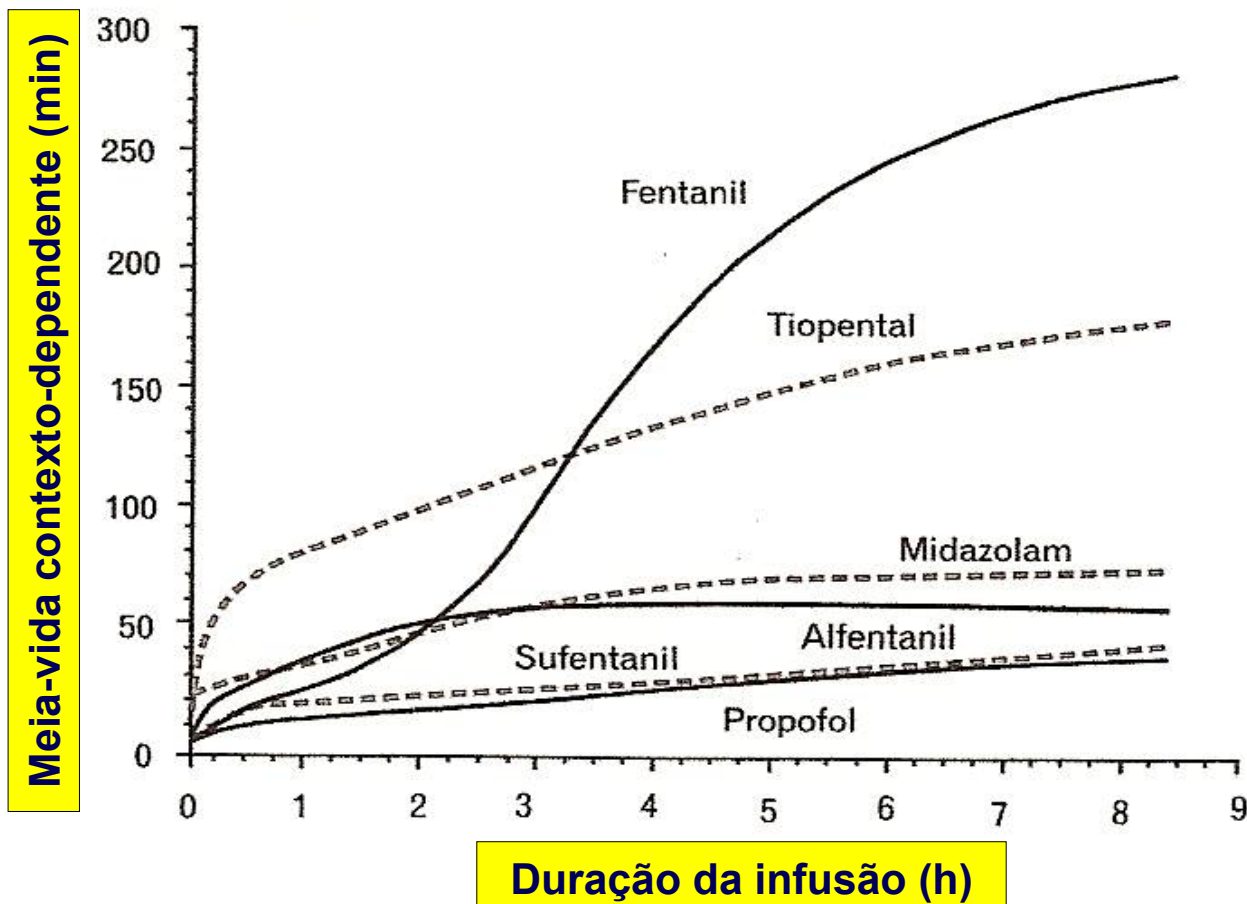
**MEIA-VIDA CONTEXTO-DEPENDENTE**



**TEMPO PARA QUE A CONCENTRAÇÃO  
PLASMÁTICA DE UMA DROGA DIMINUA EM 50%,  
APÓS O TÉRMINO DA INFUSÃO.**

**TEMPO DE RECUPERAÇÃO DE DROGAS  
ADMINISTRADAS EM INFUSÃO-CONTÍNUA,  
DEPENDE DO TEMPO DE INFUSÃO (CONTEXTO)**

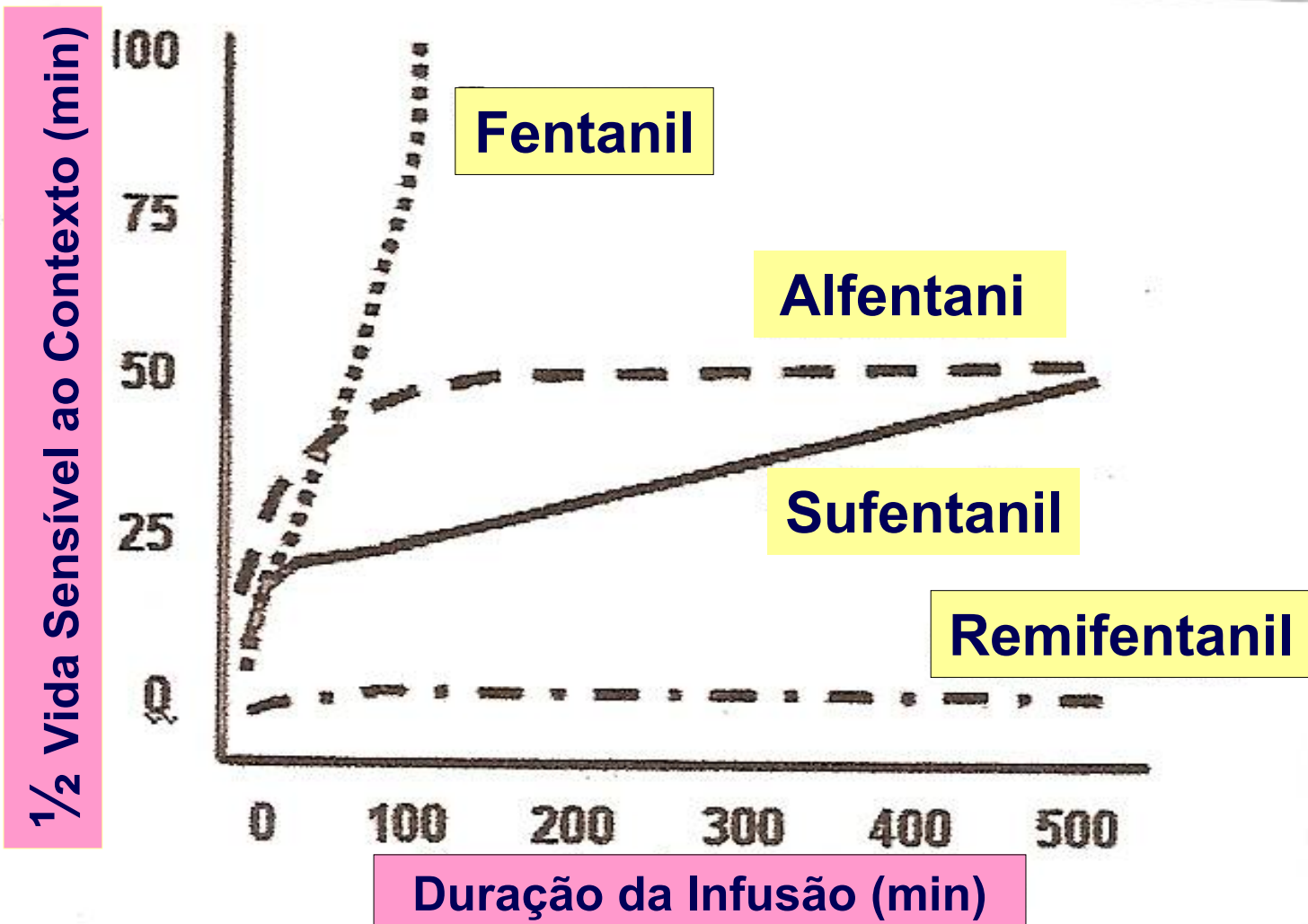
## MEIA-VIDA CONTEXTO-DEPENDENTE EM FUNÇÃO DO TEMPO DE INFUSÃO DE SEIS ANESTÉSICOS VENOSOS



ADAPTADA DE HUGHES E COL., 1992

# MEIA-VIDA SENSÍVEL AO CONTEXTO

## FENTANIL, ALFENTANIL, SUFENTANIL E REMIFENTANIL



# INFUSÃO CONTÍNUA

## AGENTES VENOSOS

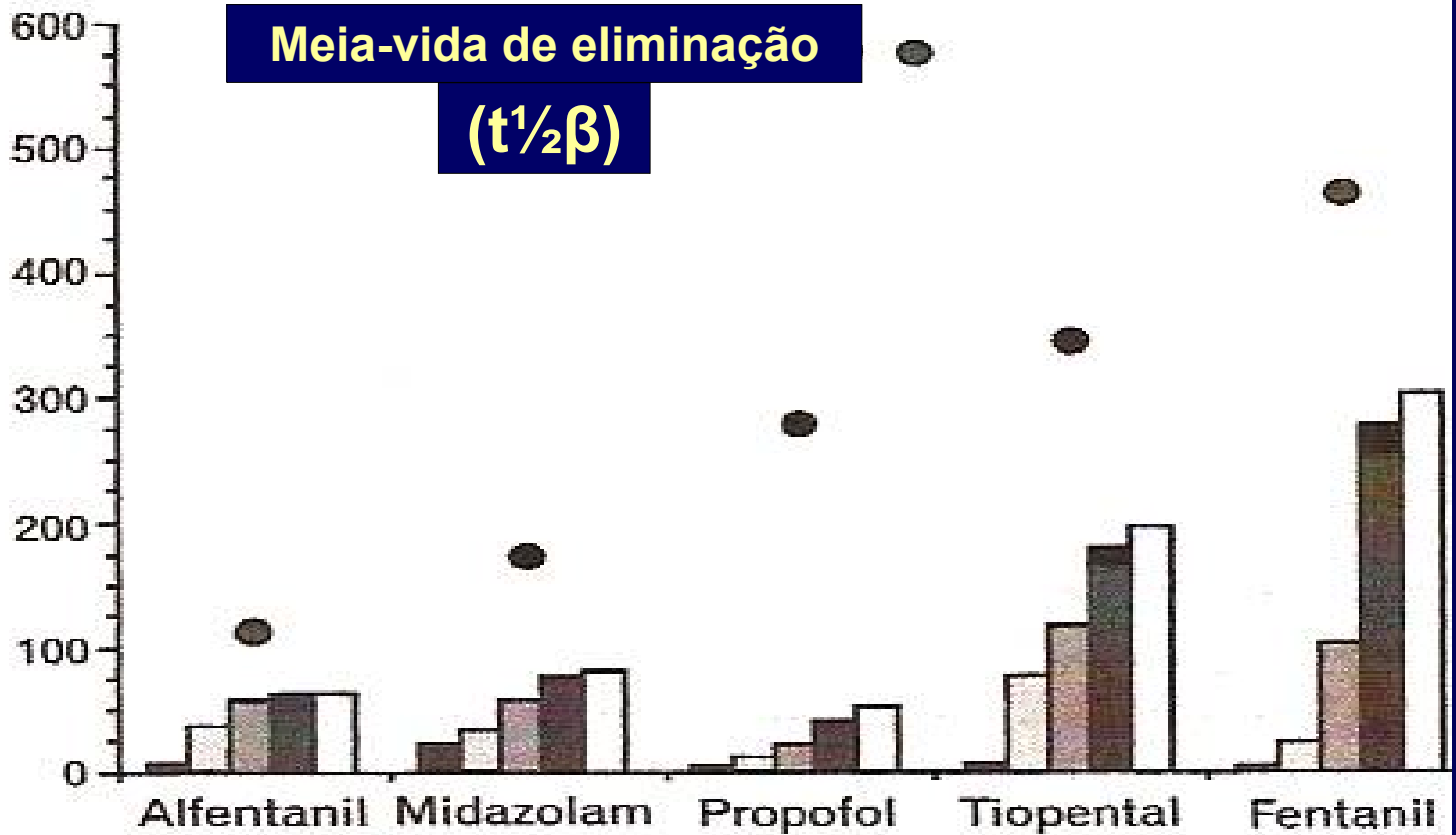
### MEIA-VIDA CONTEXTO-DEPENDENTE

TEMPO DE RECUPERAÇÃO É DETERMINADO PELO TEMPO DE INFUSÃO: TODOS AGENTES VENOSOS COM EXCEÇÃO DO REMIFENTANIL

### MEIA-VIDA CONTEXTO-INDEPENDENTE

TEMPO DE RECUPERAÇÃO É SEMPRE O MESMO, INDEPENDENTE DA DOSE E DO TEMPO NO QUAL FOI ADMINISTRADO: REMIFENTANIL

Meia-vida contexto-dependente (min)



Duração da infusão

- 1 minuto
- 3 horas
- 8 horas
- Estado de equilíbrio

Modelo farmacocinético: comparação entre a meia-vida de eliminação e a meia-vida contexto-dependente dos anestésicos venosos, durante diversos períodos de tempo de infusão.

# **TÉCNICAS DE ANESTESIA VENOSA**

**ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL**

**ANESTESIA INTRAVENOSA BALANCEADA**

**ANESTESIA BALANCEADA INTRAVENOSA  
MAIS INALATÓRIA**

# ANESTESIA VENOSA ALVO-CONTROLADA

SISTEMA DE INFUSÃO COMPUTADORIZADO QUE APLICA A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA (ALVO) DETERMINADA PELO ANESTESIOLOGISTA, DURANTE ANESTESIA CLÍNICA

CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS ALVO:

$\mu\text{g.mL}^{-1}$   $\longrightarrow$  PROPOFOL

$\text{ng.mL}^{-1}$   $\longrightarrow$  OPIÓIDES



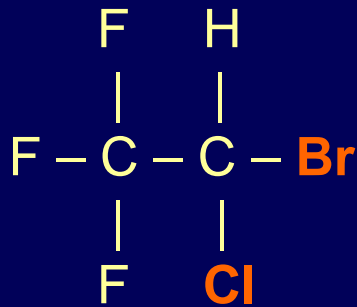
# Anestesia Geral Balanceada

- É uma maneira difundida de fazer anestesia geral.
- inexistência do anestésico ideal:
- hipnose,
- analgesia,
- relaxamento muscular,
- diminuição estímulos neuro-humorais.

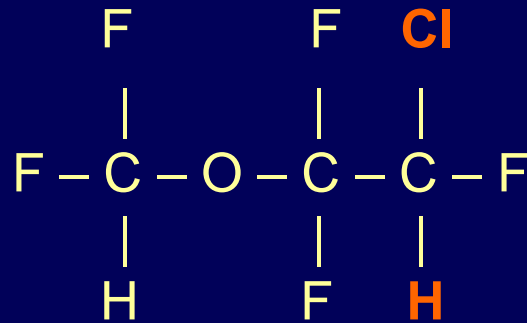
# Anestesia Inalatória

- A principal tendência que domina as técnicas da anestesia inalatória é:
- Administração **ALVO CONTROLADA** de anestésicos inalatórios através da utilização de sistemas respiratórios de **BAIXO FLUXO.**

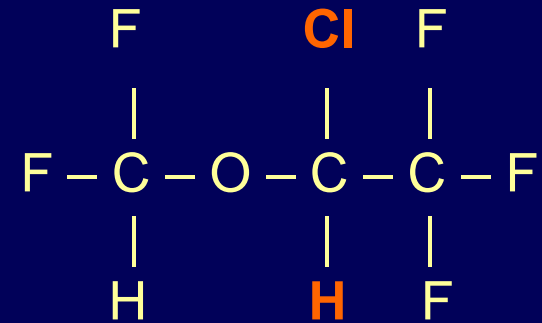
# Anestésicos Inalatórios



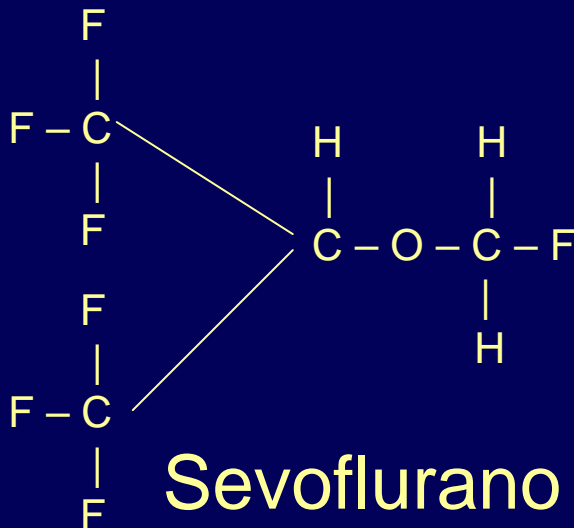
Halotano



Enflurano



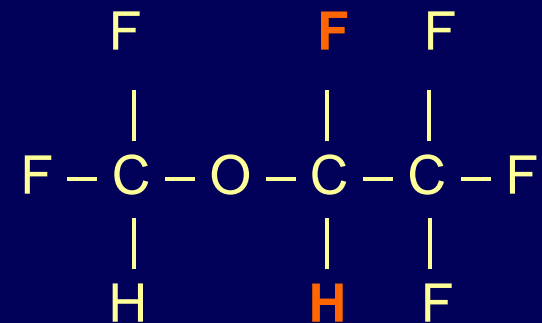
Isoflurano



Sevoflurano



Oxido Nitroso



Desflurano

**Anestésicos Inalatórios apresentam-se sob 2 formas :**

**Líquidos**  $\xrightarrow{\text{vaporizador}}$  **Gás** ( Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano )

**Gás : Óxido nitroso**  $\longrightarrow$  armazenados em cilindros  
( 56 kg.cm<sup>2</sup> - 50 atm a 22° C )

**SISTEMA  $\rightleftharpoons$  PULMÕES  $\rightleftharpoons$  CIRCULAÇÃO  $\rightleftharpoons$  TECIDOS**

# Máscara de Ombrédanne

1908

Mistura éter/ar

Utilizada até década de 40



MÁSCARA DE OMBRÉDANNE

Introduzida pelo cirurgião parisiense Louis Ombrédanne (1871-1956) em 1908 para a administração inalatória da mistura éter/ar, foi utilizada em nosso meio até a década de 40.

# Vaporizadores





# Vaporizadores







Dräger

On

AIR

Dräger

191 6000

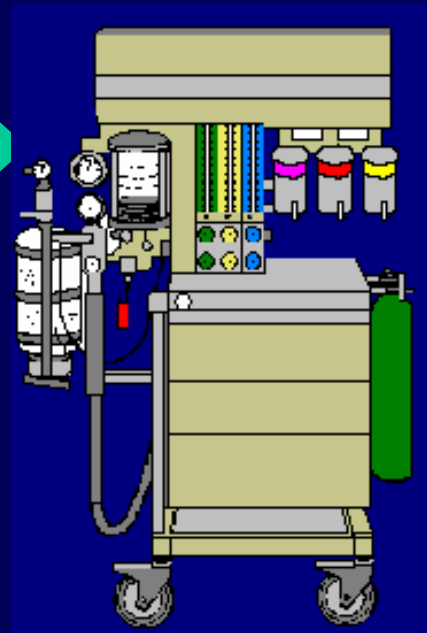
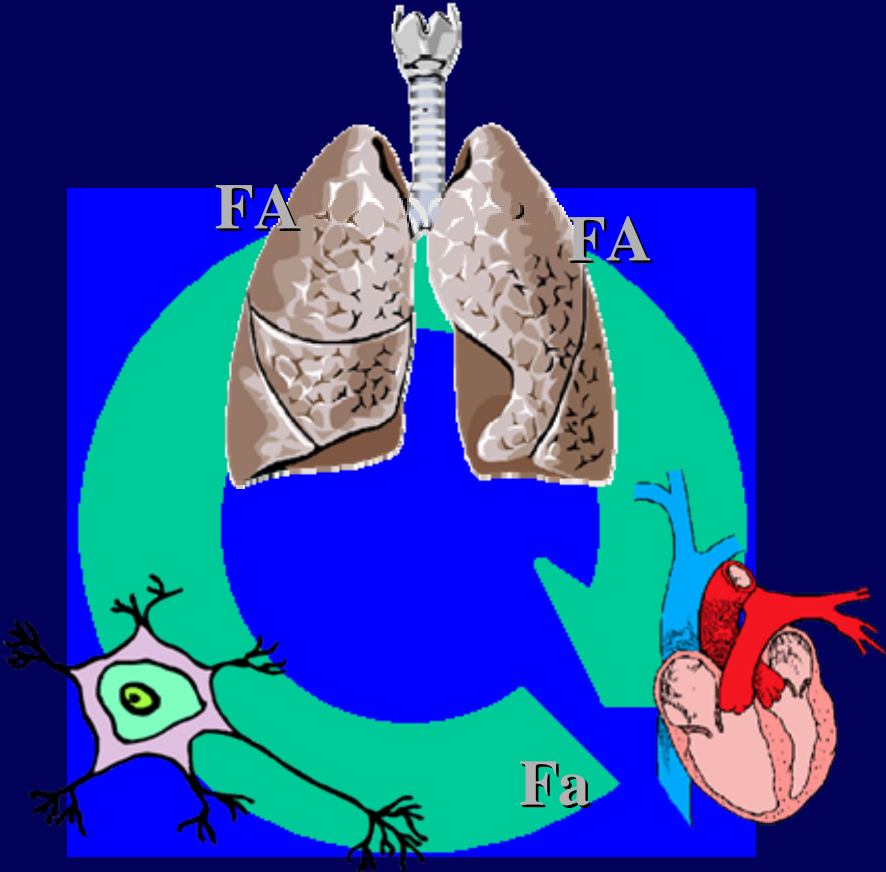
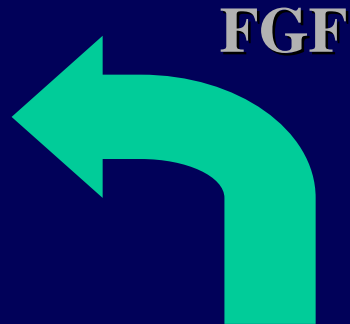
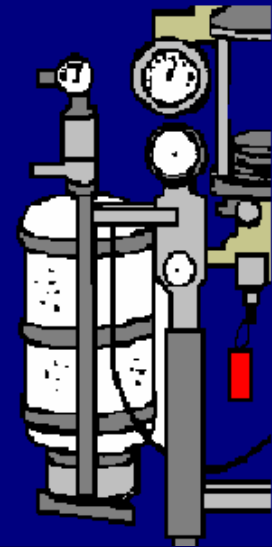
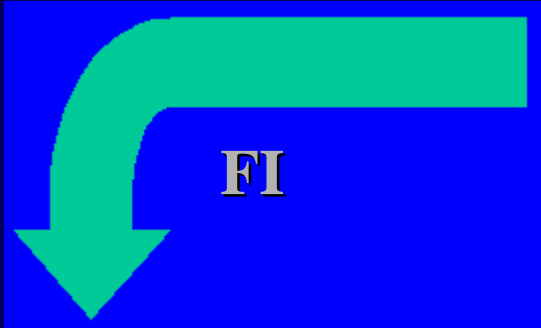
isoflurane  
Dräger Vapor 2000



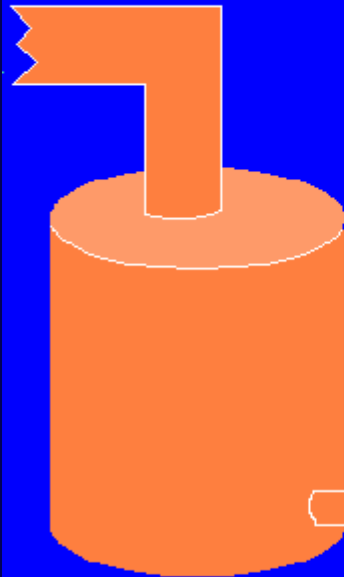
Buttons and controls on the right side of the monitor, including a 'MENU' button.

Dräger Cicero EM

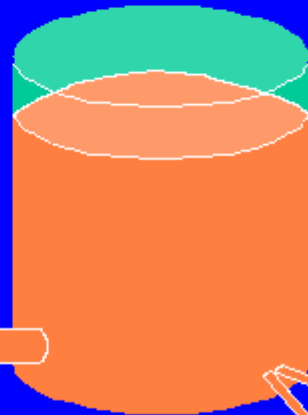
Three circular gauges and a control knob at the bottom of the machine.



## Do Aparelho de Anestesia



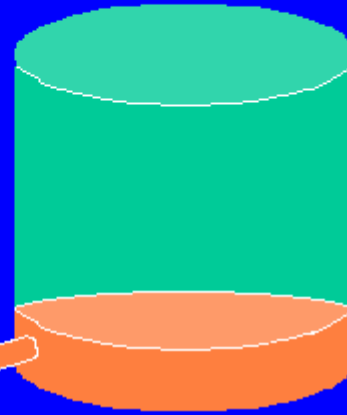
**Sistema Respiratório**



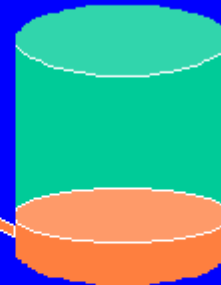
**Pulmões**



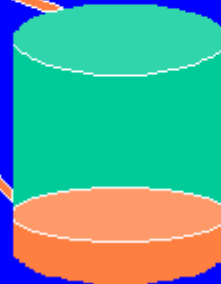
Ricamente vascularizados  
10% do peso corporal  
75% do débito cardíaco  
Perfusão 75ml/min/100g  
Solubilidade relativa: 1



Músculo  
50% do peso corporal  
19% do débito cardíaco  
Perfusão 3ml/min/100g  
Solubilidade relativa: 1



Gordura  
20% do peso corporal  
6% do débito cardíaco  
Perfusão 3ml/min/100g  
Solubilidade relativa: 20



Pobrementemente vascularizados  
20% do peso corporal  
0% do débito cardíaco  
Perfusão 0ml/min/100g  
Solubilidade relativa: 0

# Concentração Alveolar Mínima (CAM)

- Concentração alveolar de anestésico inalatório em que 50% dos pacientes não reagem ao estímulo cirúrgico

# Fatores que modificam a CAM

## Redução

- $\text{PaO}_2 < 40$
- $\text{PaCO}_2 > 90$
- Hematócrito  $< 10 \%$
- PAM  $< 60$
- Hipotermia
- Idade
- Gestação
- Hipotireoidismo
- Fármacos
- Ritmo Circadiano
- Alcoolismo agudo

## Aumento

- R. N. e puberdade
- Hipertemia
- Uso crônico de Álcool
- Hipernatremia com  $\text{Na}^+$  Liquórico  $\uparrow$
- Anfetamina, efedrina e cocaína

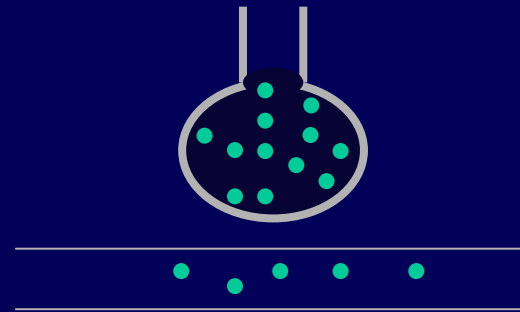
## Não Alteram

- A espécie
- O sexo
- Duração da anestesia
- Tipo de estimulação
- $\text{PaCO}_2$  ( 21 - 90 )

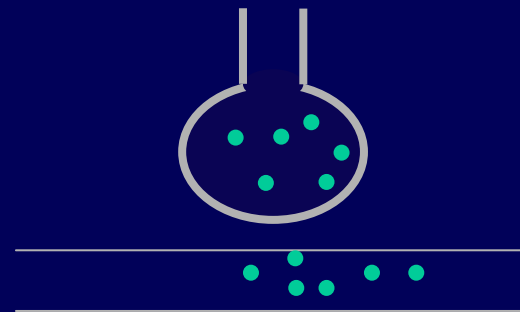
# Propriedades Físicas

Agente	CAM %	DA95 %	CAM Acordado %	Partição Óleo / Gas	Partição Sg / Gas
<b>Halotano</b>	0,75	0,97	0,41	224	2,4
<b>Enflurano</b>	1,68	2,18	0,4	98,5	1,8
<b>Isoflurano</b>	1,15	1,63	0,4	95	1,4
<b>Sevoflurano</b>	2,0	2,6	0,6	53	0,65
<b>Desflurano</b>	6	7,8	2,4	20	0,45
<b>N<sub>2</sub>O</b>	105	-	60	1,4	0,47

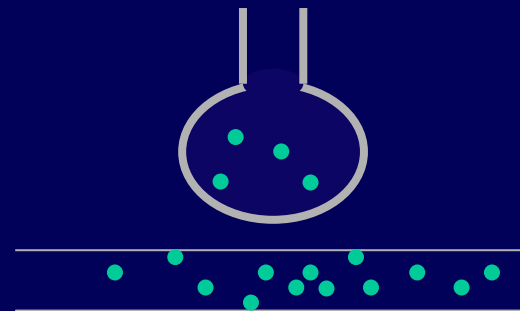
$$\frac{\text{Sangue}}{\text{Gás}} = 0,5$$



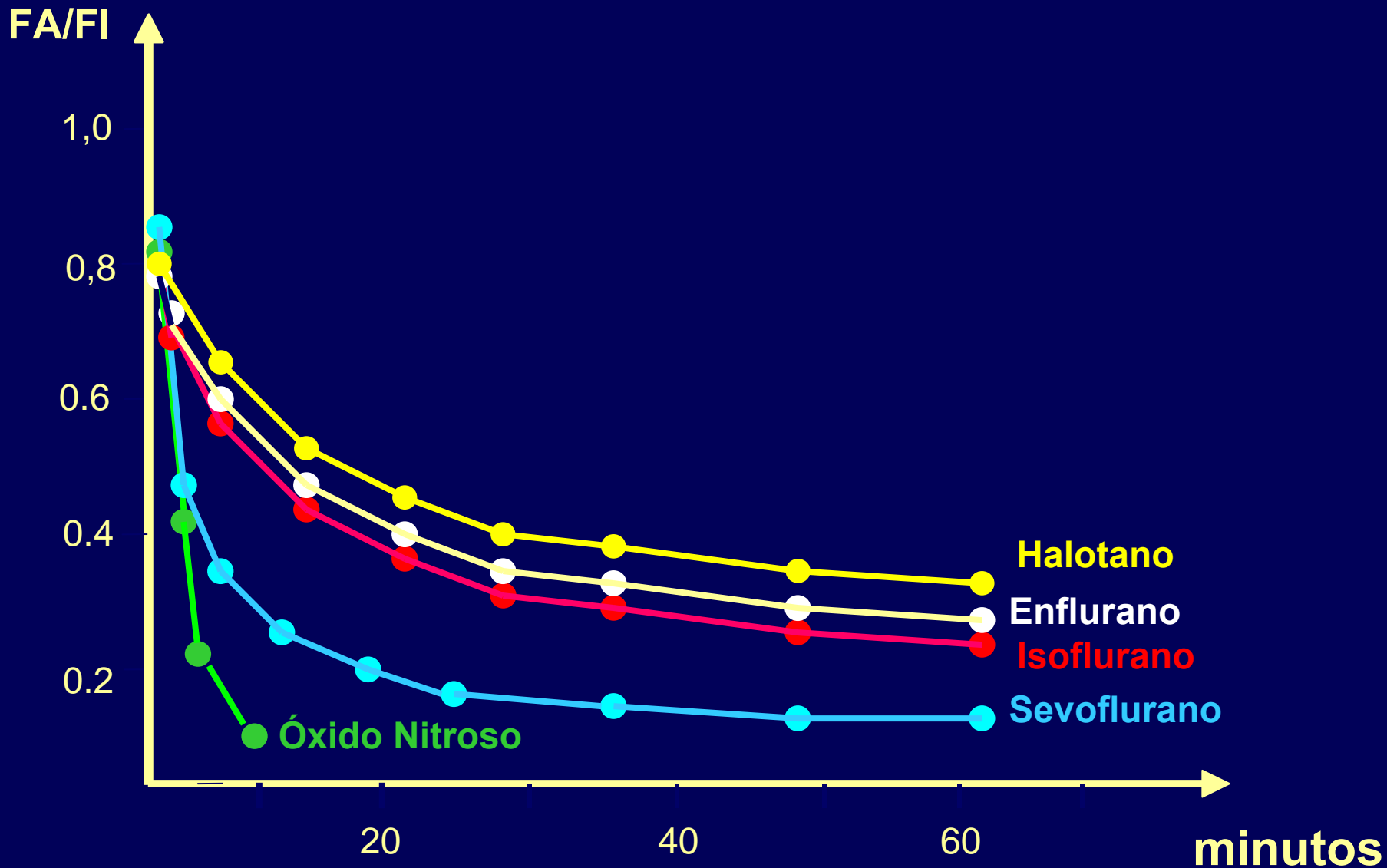
$$\frac{\text{Sangue}}{\text{Gás}} = 1,0$$



$$\frac{\text{Sangue}}{\text{Gás}} = 2,0$$



# Eliminação dos Anestésicos Inalatórios





# Cost of three inhalants as a function of FGF ( Using Gas Man )

Hourly  
Cost US

\$30

\$20

\$10

\$0

0 1  
Low Flow

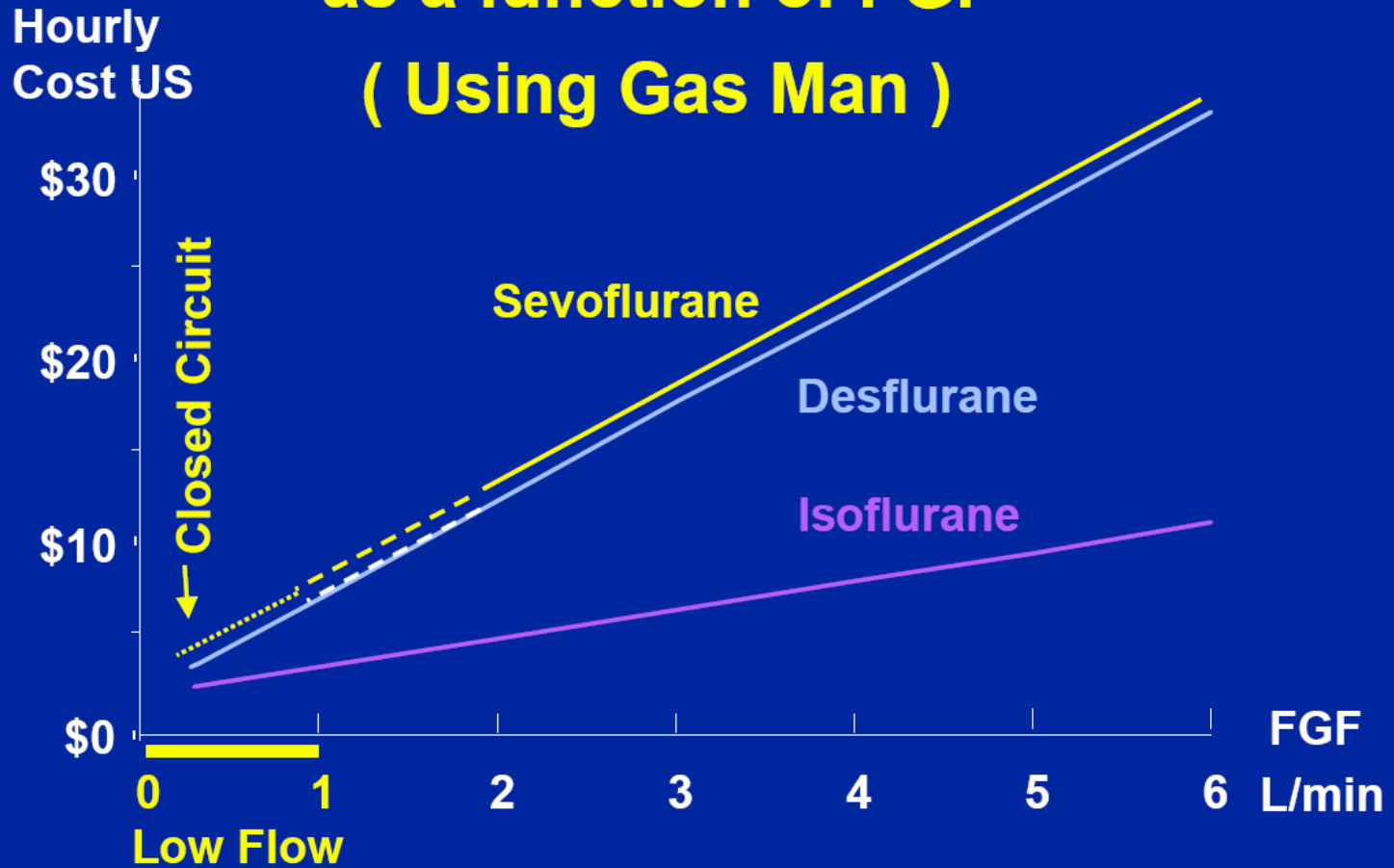
← Closed Circuit

Sevoflurane

Desflurane

Isoflurane

6 FGF  
L/min



# Biotransformação

Agente	%
<b>Metoxiflurano</b>	50
Halotano	15 – 20
Sevoflurano	3
Enflurano	2,5
Isoflurano	0,2
Desflurano	0,02
<b>N<sub>2</sub>O</b>	0,004

# Propriedades Físicas

Agente	Ponto de Ebulição ( °C )	Pressão de Vapor (mm Hg a 20°)
Halotano	50,2	241
Enflurano	56,5	175
Sevoflurano	58,5	160
Isoflurano	48,5	238
<b>Desflurano</b>	<b>23,5</b>	<b>664</b>
N <sub>2</sub> O	-88	39.000 (Gas)

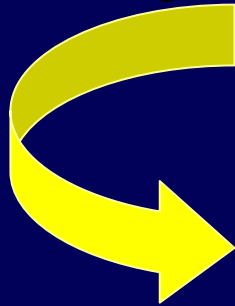
# ANESTESIA GERAL

Três fases

**Indução**

**INALATÓRIOS**

utéis em crianças



**Manutenção**

**INALATÓRIOS**

independente da idade



**Recuperação**

**INALATÓRIOS**

eliminação pulmonar

# Aparelho Cardiovascular

## Depressão Dose Dependente

- **SNC** – Centro Vaso Motor
- **SNA e Baroreceptores** ( Ação Indireta)
- **Coração e Vasos** ( Ação Direta )

**ENF > HALOT > ISO = SEVO = DESF**

# Nefrotoxicidade

- **Metoxi** – 50m mol/l ( Fluoreto ) – 2,5 CAM/h  
IRA POLIÚRICA  
IRA ANÚRICA ( **Acido Oxálico** )
- **Enflurano** – 50m mol/l – 9,6 CAM/h
- **SEVO** – Hexafluorisopropanol  
Fluoreto ( Oxidativa )  
**Composto A**

**METOXI > ENF > SEVO > ISO > DESF**

# Função Hepática

Agente	FSH
Halotano	↓ ↓
Enflurano	↓ ↓
Isoflurano	↓
N <sub>2</sub> O	Normal ou ↓
Desflurano	↓
Sevoflurano	↑

**ISOFLURANO** - ↑ fluxo art. Hepática – manutenção fluxo esplanc.

# Função Músculo - Esquelética

- **Relaxamento Muscular**

- \* central

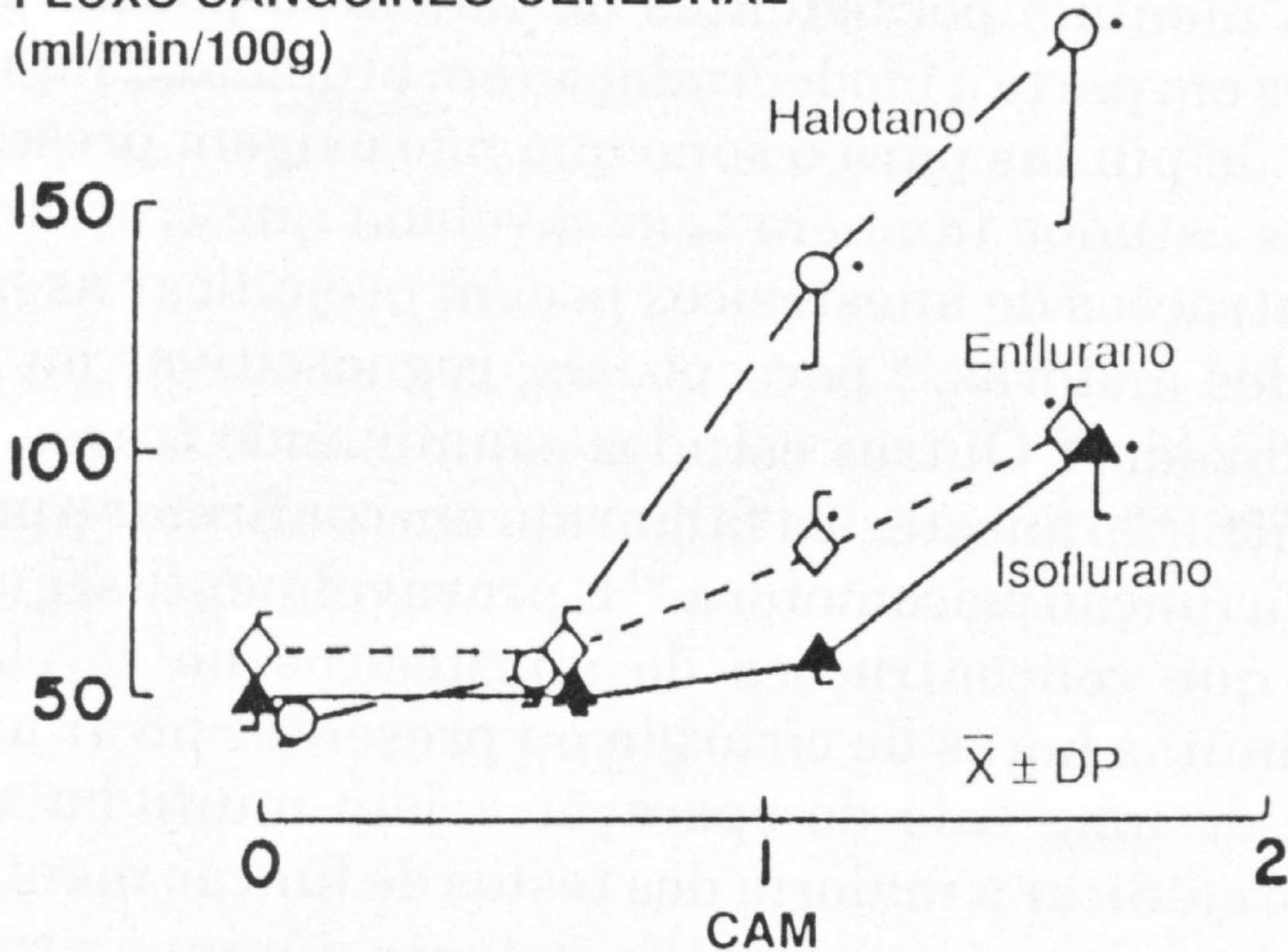
- \* **periférico** - Dessensib. pós-sináptica  
- ↑ fluxo sanguíneo

- **Potencialização** dos B.N.M.AD e DESP.

**ISO = SEVO = DESF > ENF > HALOT**



# FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL (ml/min/100g)



# Outros efeitos

- **Hematológico** -  $N_2O \rightarrow$  **Metionina – Sintetase**
  - \*  $\downarrow$  ativ. Leucocitária
- **Imunológico**
  - \* ação citotóxica
  - \*  $N_2O + HALOG \rightarrow \downarrow$  Linfócito
  - \* ISO  $\rightarrow \downarrow$  Monócitos
- **Mutagênese** - Trilene e Fluorexeno (Laboratório)
- **Teratogenicidade** - ISO > ENF > HALOT (Cobaias)
- **Carcinogenicidade** - Hepatocarcinoma ( ISO )

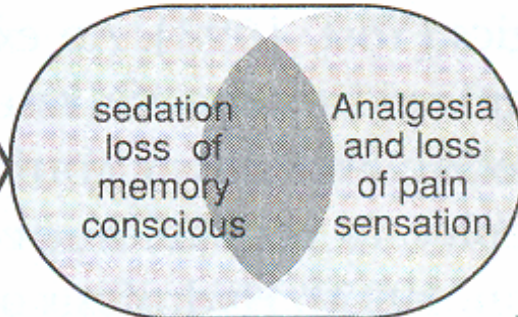
# Sedative-Hypnotics

Barbiturates  
Benzodiazepines  
Propofol, Etomidate  
Steroid Anesthetics



Activation of  
**GABA<sub>A</sub> receptor**  
**Cl channels**  
→ neuronal  
inhibition

## "The Anesthetized State"



# Analgesics

Opioids  
Alpha-2 agonists



Inhibition of  
**Ca channels** and  
**K channel activation**  
→ presynaptic  
inhibition

?Unitary  
Mechanism

Inhibition of  
glutamate receptors



Ketamine

Alteration in  
intracellular **Ca<sup>2+</sup>**  
regulation

Inhalational  
Anesthetics

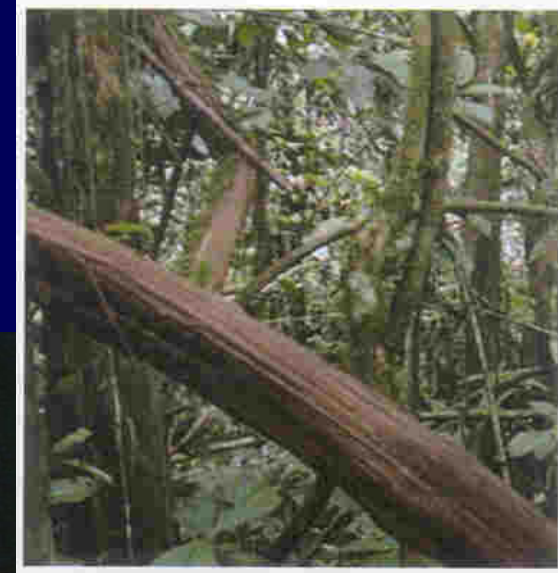
# BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

# BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

- Índios bacia amazônica: veneno extremidade das flechas - paralisia e morte da caça
- **1850:** Claude Bernard mostrou efeito periférico (entre junção nervosa e muscular)
- **1906:** Langley sugere interação com “substância receptiva” na placa motora
- **1935:** elucidada estrutura da d-tubocurarina (bambús)
- **1942:** Griffth e Jonhson, d-tubocurarina e uso clínico em anestesiologia para relaxamento muscular durante cirurgia

# CURARE

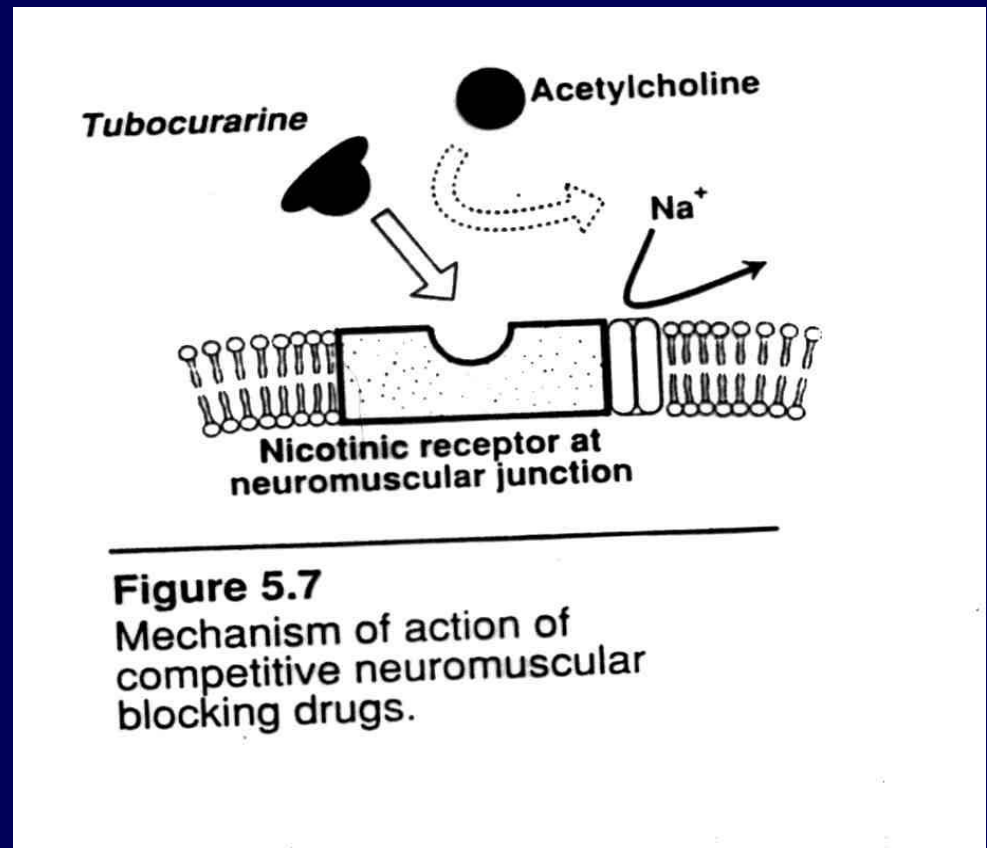
- mistura de alcalóides encontrado em diversas plantas sul-americanas e utilizados como venenos para pontas de flechas dos índios
- *Chondrodendron tomentosum*, Menispermaceae
- *Cissampelos pereirii*, Menispermaceae
- *Strychnos* sp., Loganiaceae,
- *Aconitum napellus*, wolfbane, Ranunculaceae
- *Acokanthera venenata*, Apocynaceae
- *Antiaris toxica*, Moraceae
- *Physostigma venenosum*, Fabaceae
- *Abrus precatorius*, rosary bean, Fabaceae



# Mecanismo de ação

- **COMPETITIVOS**

- Combinam-se com o receptor colinérgico.
- Antagonismo competitivo.
- Bloqueiam a transmissão por inibição da despolarização (reduz-se a frequência de abertura dos canais de Na<sup>+</sup>).
- São antagonizados por anticolinesterásicos (p.ex.: neostigmina).



# COMPETITIVOS OU NÃO-DESPOLARIZANTES

*d*-tubocurarina

Pancurônio

Rapacurônio

Alcurônio

Vecurônio

Atracúrio

Mivacúrio

Rocurônio

Cisatracúrio



# BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

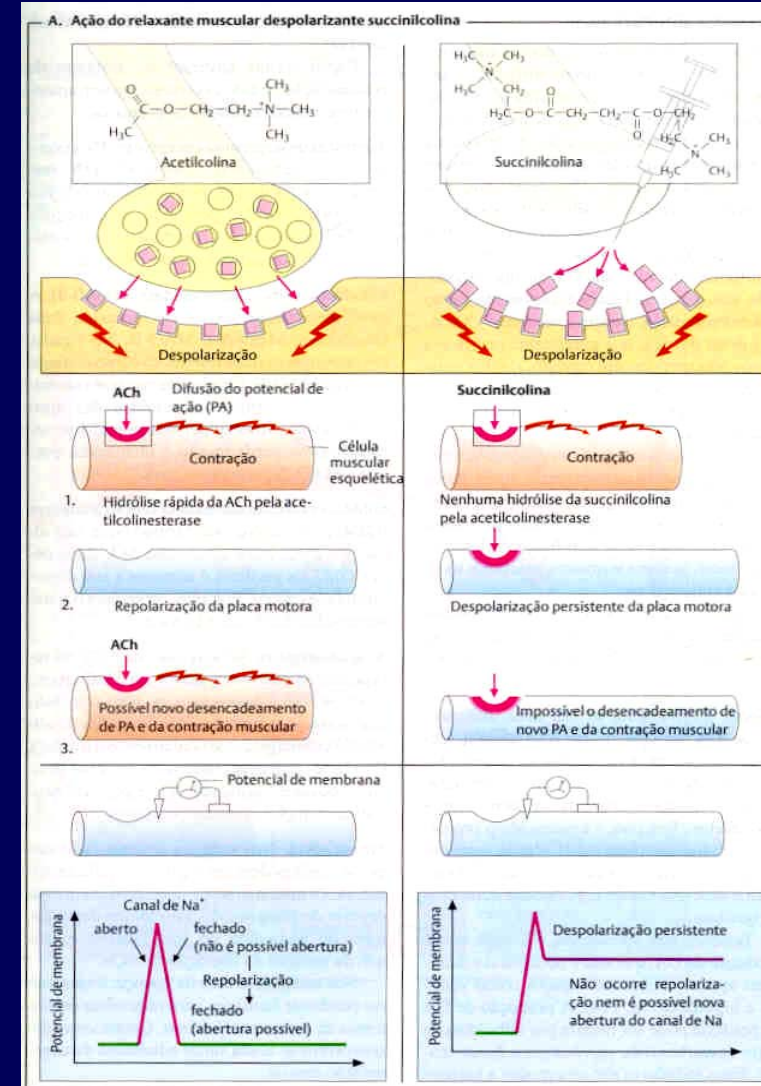
## NÃO-COMPETITIVOS OU DESPOLARIZANTES

### Succinilcolina

- 1) Despolarização
- 2) Dessensibilização

# DESPOlarIZANTES

- **Despolarizam a membrana de forma prolongada** (ficam muito tempo na fenda).
- **Ocorrem repetidas excitações que podem se manifestar como fasciculação muscular transitória.**
- **Segue-se o bloqueio da transmissão com paralisia do músculo.**
- **Os detalhes desta seqüência variam de músculo para músculo e de espécie para espécie.**
- **NÃO há antagonismo por anticolinesterásicos.**



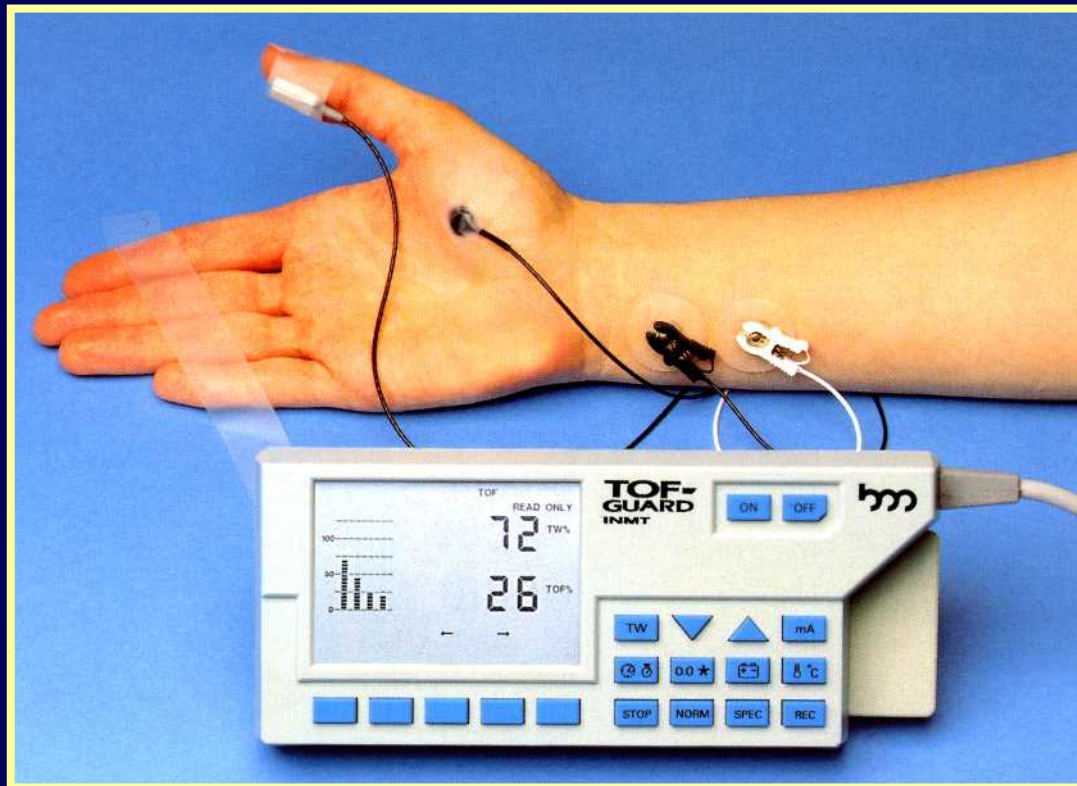
# EFEITOS ADVERSOS - COMPETITIVOS

- d-tubocurarina
  - bloqueio ganglionar (taquicardia)
  - liberação histamina
    - hipotensão
    - broncoconstrição
- galamina
  - bloqueio muscarínico (taquicardia, hipertensão)
- pancurônio
  - bloqueio ganglionar (taquicardia)

# EFEITOS ADVERSOS - DESPOLARIZANTES

- Bradicardia
- liberação  $K^+$  (arritmias)
  - queimados, traumatismos
- aumento pressão intra-ocular
  - contratura musculatura extra-ocular
- paralisia prolongada
  - AchE geneticamente modificada
  - antichE (organofosforados, glaucoma)
  - hepatopatias
- hipertermia maligna (congênita rara)
  - espasmo muscular e aumento súbito  $T^{\circ}$  corporal

# Monitorização da Função Neuromuscular



# ANESTÉSICOS LOCAIS

# **ANESTÉSICOS LOCAIS**

**Bloqueiam de maneira reversível a condução do estímulo nervoso**

**Apresentam a capacidade de estabilizar qualquer tecido excitável**

**Sinais precoces de intoxicação: zumbido no ouvido, formigamento na língua, tontura, convulsão e PCR**

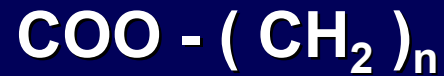
**Tratamento da intoxicação: oxigenação e ventilação**

# Anestésicos Locais - Histórico

<b>Cocaína</b>	1868 Moreno y Maiz; 1884 Koller
<b>Benzocaína</b>	1900 Ritsert
<b>Procaína</b>	1905 Einhorn e Braun
<b>Dibucaína</b>	1929
<b>Tetracaína</b>	1930
<b>Lidocaína</b>	1944 Löefgren
<b>Cloroprocaína</b>	1955
<b>Mepivacaína</b>	1957 Ekenstam
<b>Prilocaína</b>	1960 Löefgren
<b>Bupivacaína</b>	1963 Ekenstam
<b>Etidocaína</b>	1972
<b>Ropivacaína</b>	1983



RA



**Ester**

R

N HX

R

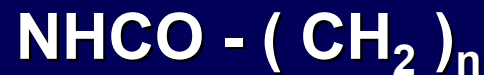
Radical Aromático

Cadeia Intermediária

Amina

Anel Benzênico  
Porção lipossolúvel

RA



**Amida**

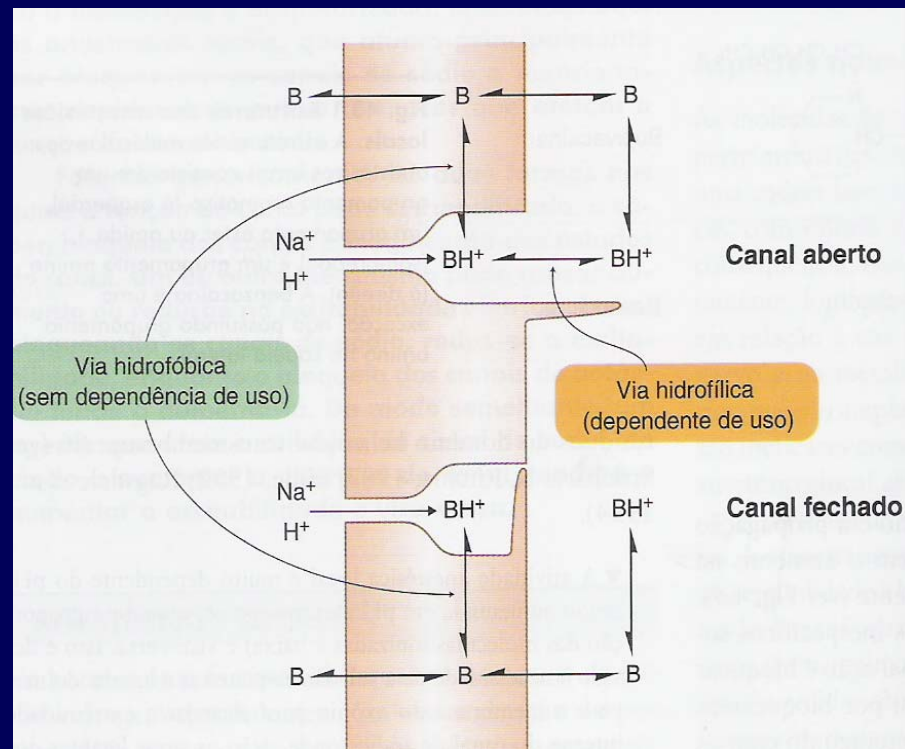
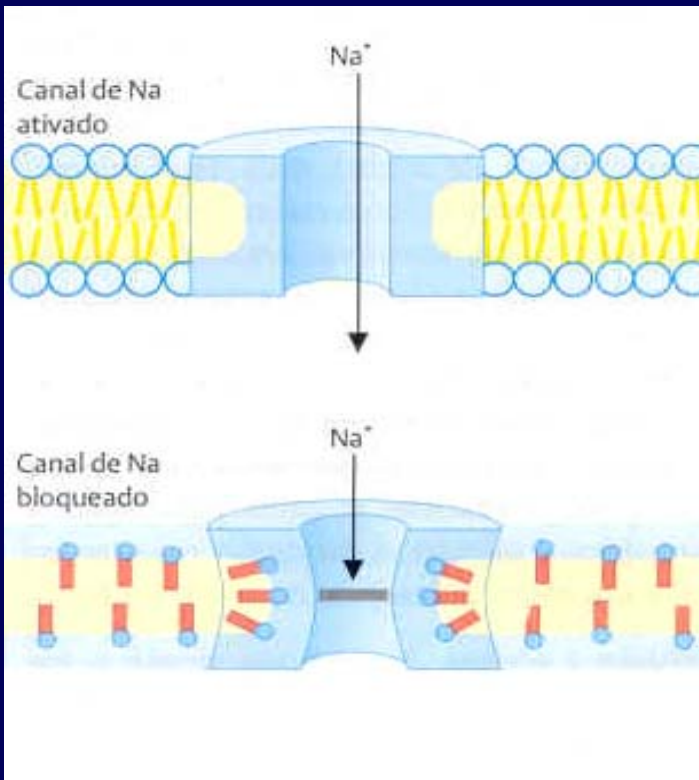
R

N HX

R

# Mecanismo de Ação

- Impedem a transmissão nervosa de maneira reversível.
- Diminuem a frequência e o grau de despolarização.
- Bloqueiam os canais de sódio



**Fazem o bloqueio de maneira “uso dependente”.**

## Classificação das Fibras Nervosas

Fibra	Diâmetro (mcm)	mielina	Veloc. condução	Função
A alfa	6-22	+	30-120	Motor e propriocepção
A gama	3-6	+	15-35	Tônus muscular
A delta	1-4	+	5-25	Dor, temperatura
B	<3	+	3-15	Função autonômica
C	0,3-1,3	-	0,7-1,3	Dor, temperatura

Porque no bloqueio do plexo braquial inicialmente ocorre diminuição da força motora?

# Propriedades Físico-químicas

- Lipossolubilidade
  - Influência na potência do AL
- $pK_a$ 
  - Influência no início da ação do AL
- Ligação às proteínas
  - Influência na duração do efeito do AL

## Propriedades físico-químicas dos AL

Anestésico local	pKa	% ionizada (7,4)	lipossolubilidade	% ligação protéica
<b>AMIDAS</b>				
Bupivacaína	8,1	83 (7%)	3420	95
Etidocaína	7,7	66 (34%)	7317	94
Lidocaína	7,9	76 (24%)	366	64
Mepivacaína	7,6	61 (39%)	130	77
Prilocaína	7,9	76 (24%)	129	55
Ropivacaína	8,1	83 (17%)	775	94
<b>ÉSTERES</b>				
Cloroprocaína	8,7	95 (5%)	810	-
Procaína	8,9	97 (3%)	100	6
Tetracaína	8,5	93 (7%)	5822	94

1. Porque se utiliza bicarbonato associado a solução de A. Local?
2. Porque a ação do anestésico local em um tecido infectado é menor?

# Propriedades Físico-Químicas dos Anestésicos Locais

	LIDO	ROPI	BUPI
Peso Molecular	234	274	288
pKa	7,7	8,0	8,1
Coef.Part.Óleo/Água	2,1	6,1	20,5
Ligação Proteica (%)	65	90-95	95
Conc.Equipotente (%)	2,0	0,75	0,5

*Rosemberg P e col. Br J Anaesth 1986;58:310-4*

# Absorção sistêmica do AL

- Dose
- local de injeção
- características de cada droga
- uso ou não de vasoconstritores

intercostal > caudal > epidural > plexo braquial > ciático/femoral

Quanto maior a dose injetada maior será a absorção sistêmica e os picos de concentração plasmática ( $C_{m\acute{a}x}$ )

# Metabolização

- **Amidas**
  - Fígado
  - Citocromo P450
  - Hidroxilação
  - N-desalquilação ac. Aminocarboxílico
- **Esteres**
  - Hidrólise
  - Colinesterase
    - Principalmente plasmática
    - Fígado
  - Produtos metabólicos
    - PABA
- **Baixa eliminação renal (5%)**



## MLAC - CMAL

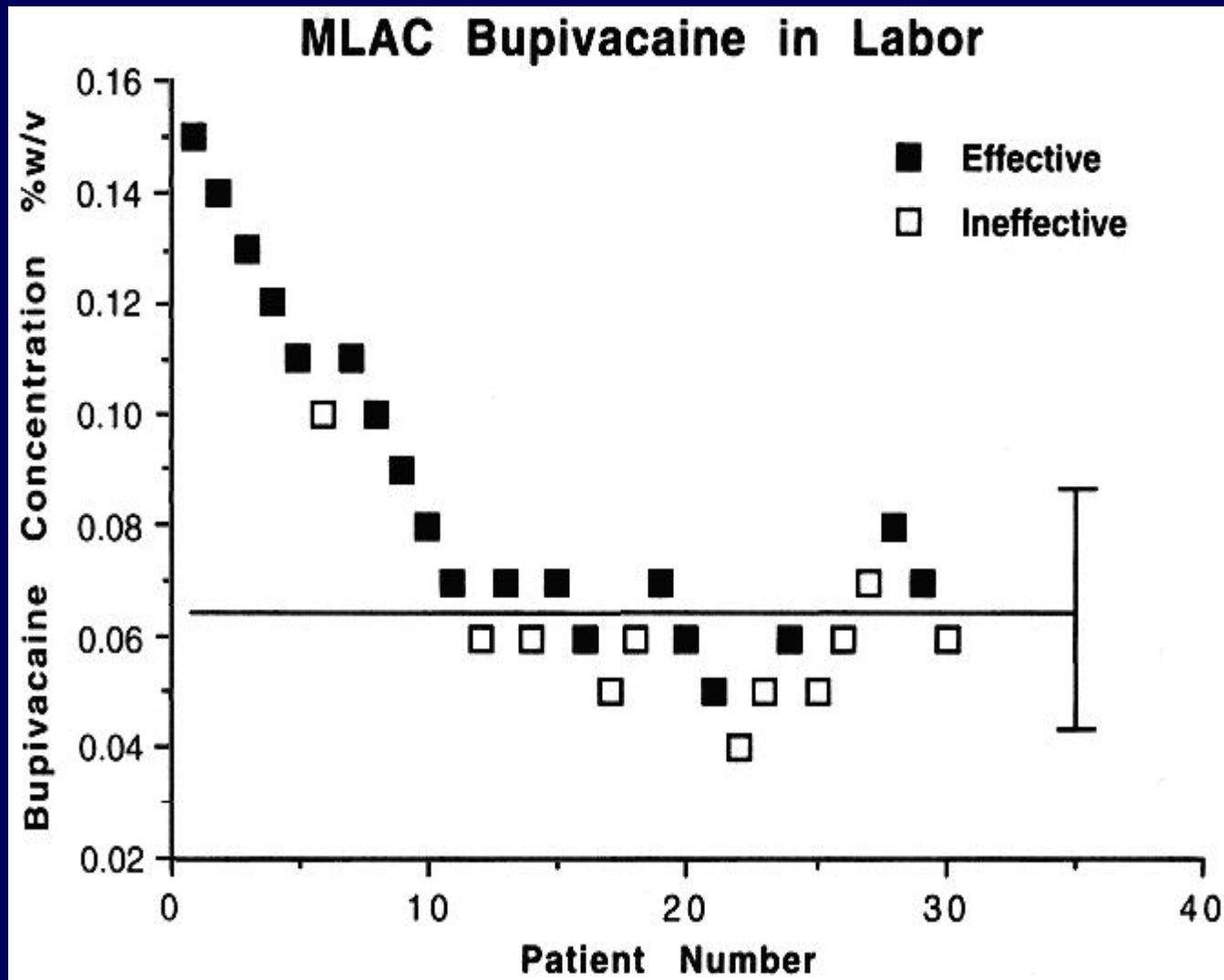
# Minimum Local Anesthetic Concentration Concentração Mínima de Anestésicos Locais

Alocação sequencial up-down

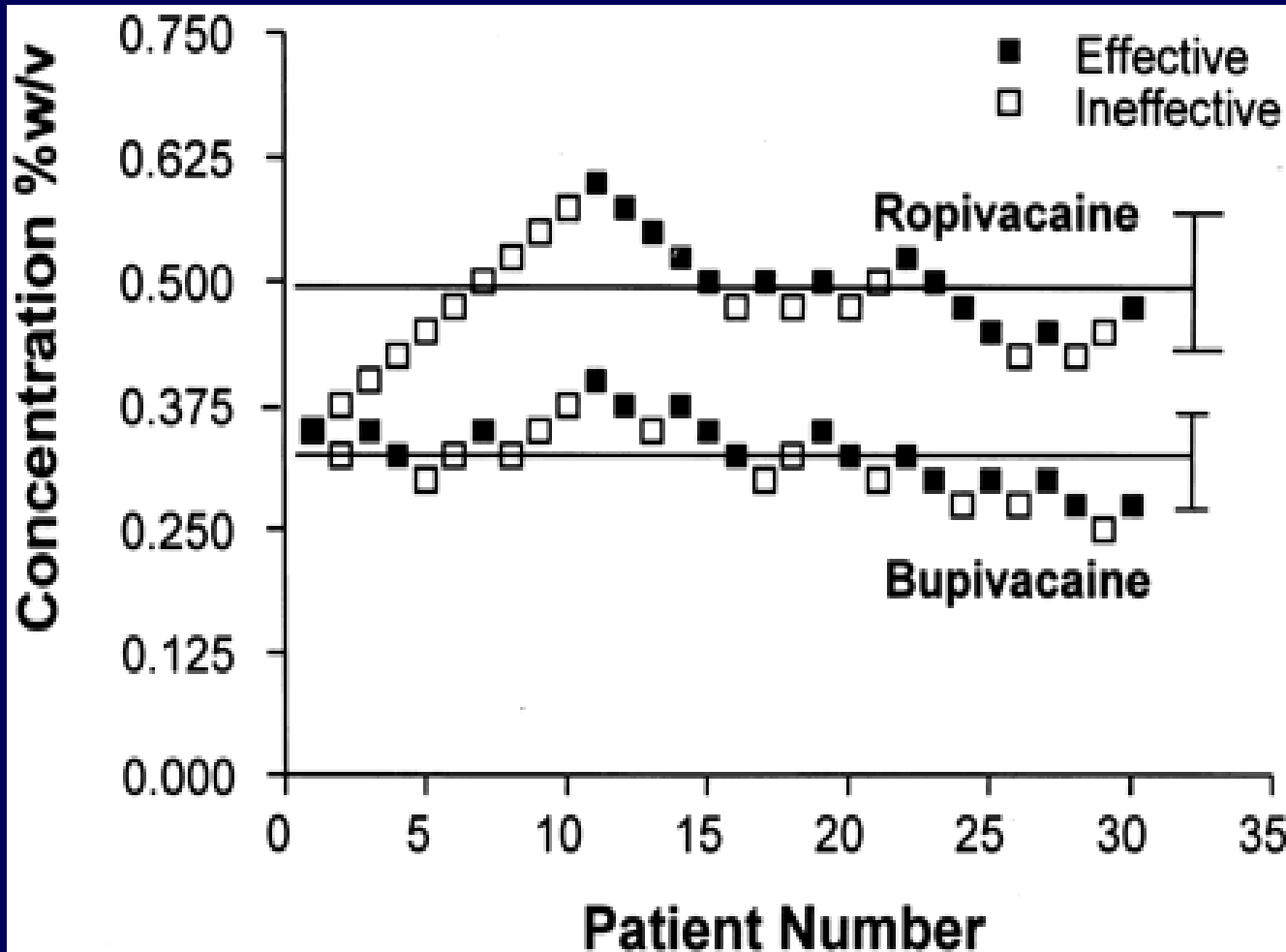
Fórmula de Dixon e Massey para obter MLAC com IC 95%

MLAC é dose eficaz 50%

# Conceito de MLAC é introduzido em Analgesia Peridural para Parto



# Potências Relativas da Propriedade de Bloqueio Motor da Bupivacaina e da Ropivacaina em Analgesia Peridural para o Parto Vaginal

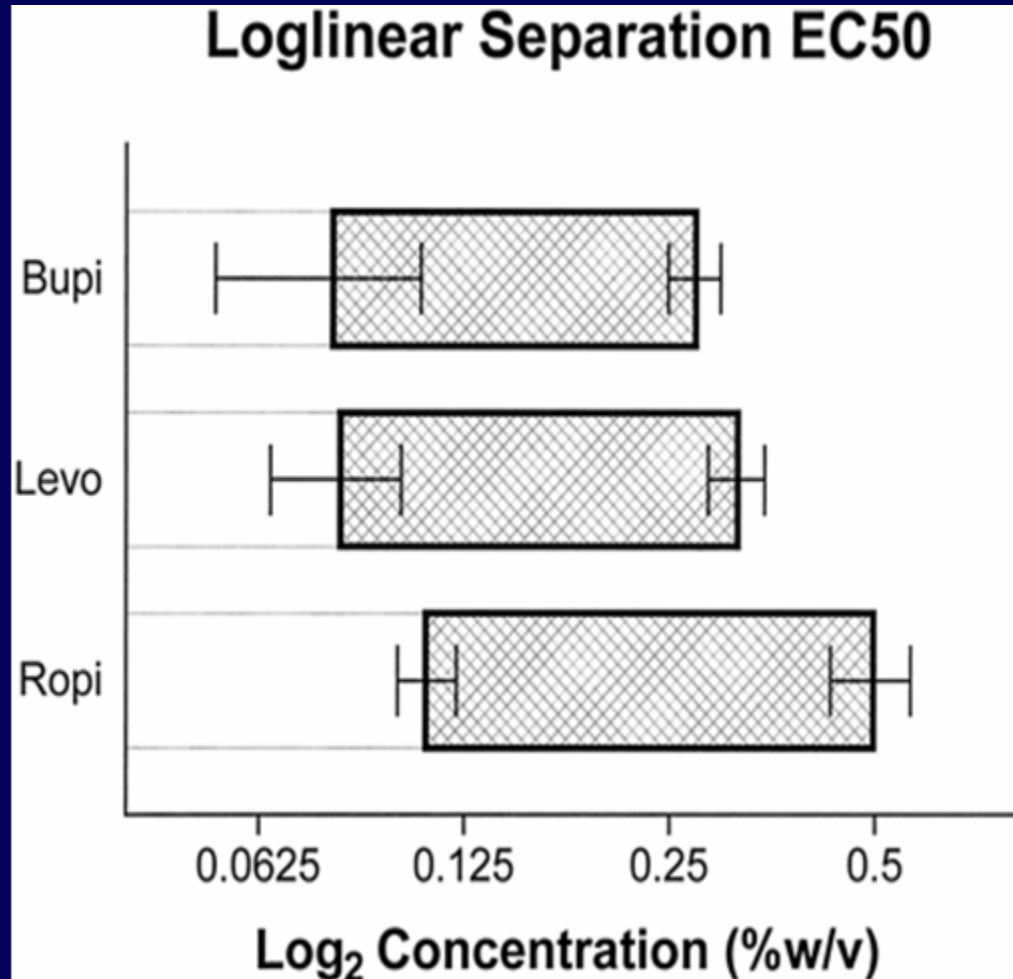


**MLAC (% wt/vol)**

**0.497 (0.431, 0.563)**

**0.326 (0.285, 0.367)**

# Separação Sensitivo-Motora baseada em 5 estudos de MLAC: Analgesia à Esquerda- Bloqueio Motor à Direita



# Potências Analgésicas Relativas da Ropivacaína e da Bupivacaína para Analgesia Peridural no Parto Vaginal

População estudada: 73 parturientes  $\leq 7$ cm dilatação

Método: 1. Duplamente encoberto, 2 Alocação sequencial up-down (variações de 0.01%)

Resultados		MLAC (%)	IC 95%
Bupivacaína	(n=39)	0.067 *	0.052 – 0.082
Ropivacaína	(n=34)	0.111	0.100 – 0.122

# Redução do MLAC pelo Sufentanil é Dose Dependente

Grupo	MLAC (IC 95%)	P
Bupi Controle	0.104 (0.090-0.117)	
Bupi-Sufenta 0.5 ug/ml	0.048 (0.030-0.065)	< 0.001
Bupi-Sufenta 1.0 ug/ml	0.021 (0-0.055)	< 0.001
Bupi-sufenta 1.5 ug/ml	0.009 (0-0.023)	< 0.001

*Polley LS et al. Anesthesiology 1998; 89: 626-32*

# FATORES QUE INFLUENCIAM A DISPERSÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS NO ESPAÇO SUBARACNOIDEO

## MENORES

Idade

Altura

Peso

Direção do bisel da agulha

Nível da punção

Pressão do LCR

Velocidade da injeção

Volume de anestésico

## MAIORES

Dose do anestésico local

**Baricidade do anestésico local**

Posicionamento do paciente

# BARICIDADE DAS SOLUÇÕES UTILIZADAS EM RAQUIANESTESIA

$$\text{BARICIDADE} = \frac{\text{DENSIDADE DO ANESTÉSICO}}{\text{DENSIDADE DO LÍQUOR}}$$

**0,9990 < ISOBÁRICAS > 1,0015**

**HIPOBÁRICAS**

**HIPERBÁRICAS**

**TEMPERATURA**



**37 °C**

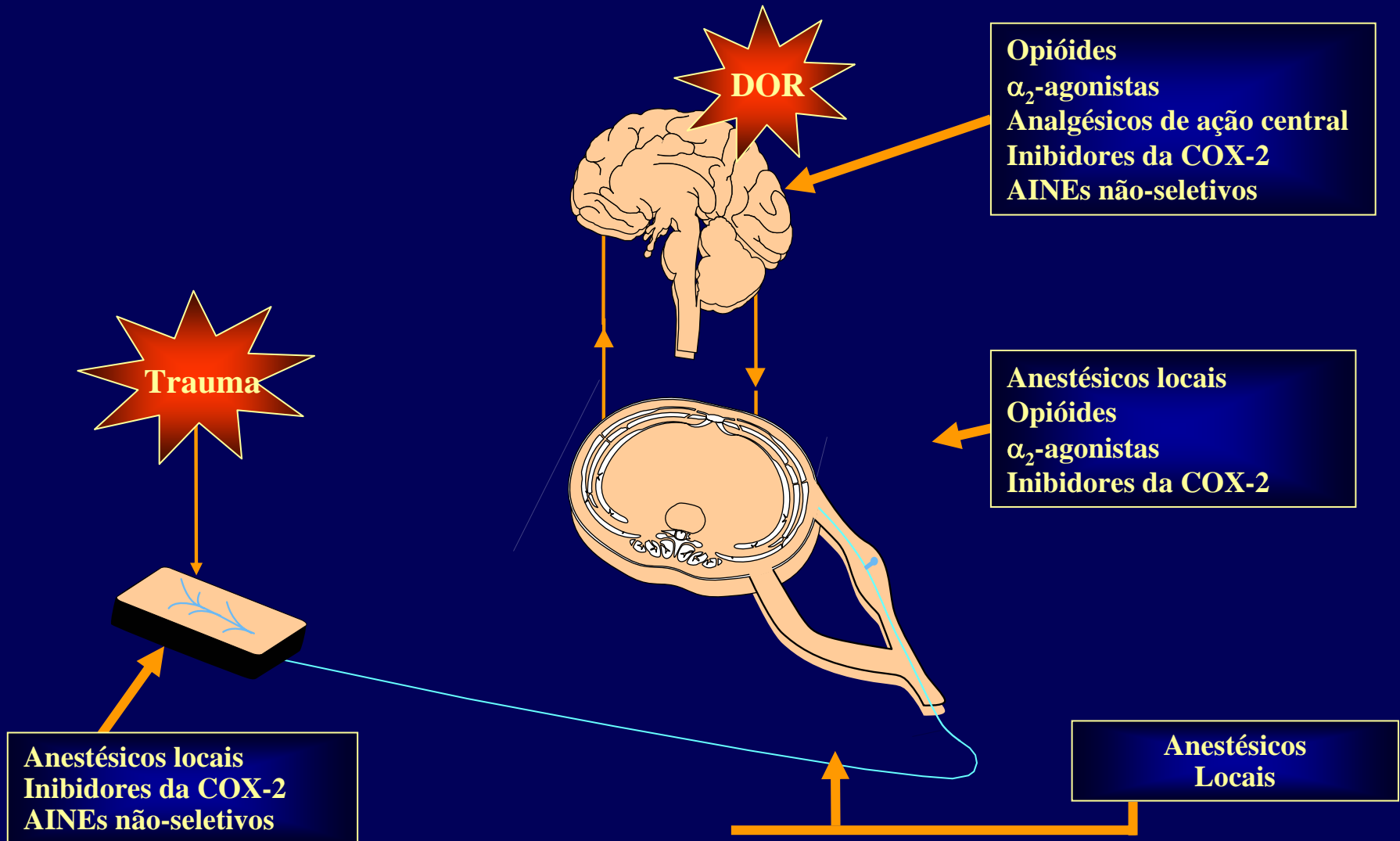
**20 °C**



# Anestesia Local

- Ex: suturas, plásticas, bloqueios oftalmológicos
- Riscos: intoxicação – atenção à dose tóxica
  - Lidocaína com adrenalina: 7-10 mg/Kg
  - Lidocaína sem adrenalina: 5-7 mg/Kg
  - Bupivacaína com adrenalina: 3 mg/Kg
  - Levo-bupivacaína: 3 mg/Kg
  - Ropivacaína: 3 mg/Kg
- Vigilância a sinais de intoxicação:  
gosto metálico → convulsões → PCR

# Analgesia e a transmissão dolorosa



# Concentração Plasmática (µg/ml)

**Efeitos Terapêuticos**

**Efeitos Tóxicos**

Inotrópico Positivo  
Anticonvulsivante  
Antiarrítmico



Depressão Cardiovascular

Parada Respiratória

Coma

Inconsciência

Convulsões

Abalos Musculares

Distúrbios Visuais

Zumbidos - Formigamento de  
Lingua e Lábios

# Absorção sistêmica do AL

- Dose
- Local de injeção
- Características de cada droga
- Uso ou não de vasoconstritores

intercostal> caudal> epidural> plexo braquial> ciático/femoral

# Anestesia Regional e toxicidade por anestésico local

Mayo Clinic – 1985/92 – 25.697 bloqueios

Anestesia	Número de Procedimentos	Número de Convulsões	Convulsões Incid/1000
Caudal	1295	9	6,9
Braquial Total	7532	15	2,0
Braquial Axilar	6620	8	1,2
Braquial Interescalênico	659	5	7,6
Braquial supraclavicular	253	2	7,9
Epidura	16870	2	0,1
Total	25697	26	1

Bupivacaína – Cloroprocaína – Lidocaína - Associações

*Brown DL et al, Anesth Analg 1995;81:321-28*

# Toxicidade SNC em cães

**Dose convulsivante dos AL. Tempo para início e duração.**

<b>Droga</b>	<b>Dose (mg/kg)</b>	<b>Início (seg)</b>	<b>Duração (seg)</b>
<b>Bupivacaina</b>	<b>4,31</b>	<b>130</b>	<b>307</b>
<b>Ropivacaina</b>	<b>4,88</b>	<b>149</b>	<b>190</b>
<b>Lidocaina</b>	<b>20,8</b>	<b>160</b>	<b>200</b>

***Feldman et al. Anesth Analg 1989;69:794-801***

# Passos para realização segura de bloqueios

- Aspiração antes da injeção
- Utilização de cateter
- Doses fracionadas de AL
- Dose teste (?)
- Oxigênio durante a realização do bloqueio (?)
- BSA ou combinada em detrimento da peridural (?)

# Tratamento

- Oxigenação e ventilação
- Succinilcolina
- Benzodiazepínico
- Barbitúrico
- Tratamento alterações cardio-vasculares
- Sedação x Hipóxia



# Tratamento da Dor Pós-operatória

- Analgesia Multimodal:
  - Analgesia intra-operatória (Téc. combinadas)
  - AINEs
  - Dipirona
  - Paracetamol
  - Opióides Fracos
  - Opióides Fortes
  - Outros fármacos

# Tratamento da dor pós-operatória

Analgesia Preemptiva

X

Analgesia Multimodal

- *Técnicas Anestésicas Combinadas:*
  - *Bloqueios Periféricos*
  - *Bloqueios de Neuro-eixo*

*Schmidt AP et al. Pediatr Anesth 2007; 17: 667-74*

*Caumo W, Hidalgo M, Schmidt AP. Anaesthesia 2002; 57: 740-6.*

# Sumário e Recomendações

- Anestesia:
  - Conhecimento clínico e farmacológico
  - Tecnologia e novos fármacos
- Abordagem terapêutica Multimodal e Multidisciplinar
- Evitar Dor Crônica: medidas profiláticas
- Futuro: avaliação individual do mecanismo desencadeante da dor = tratamento guiado pela fisiopatologia
- Definição de condutas:
  - *Conhecimento da fisiopatologia*
  - *Evidências científicas sólidas*

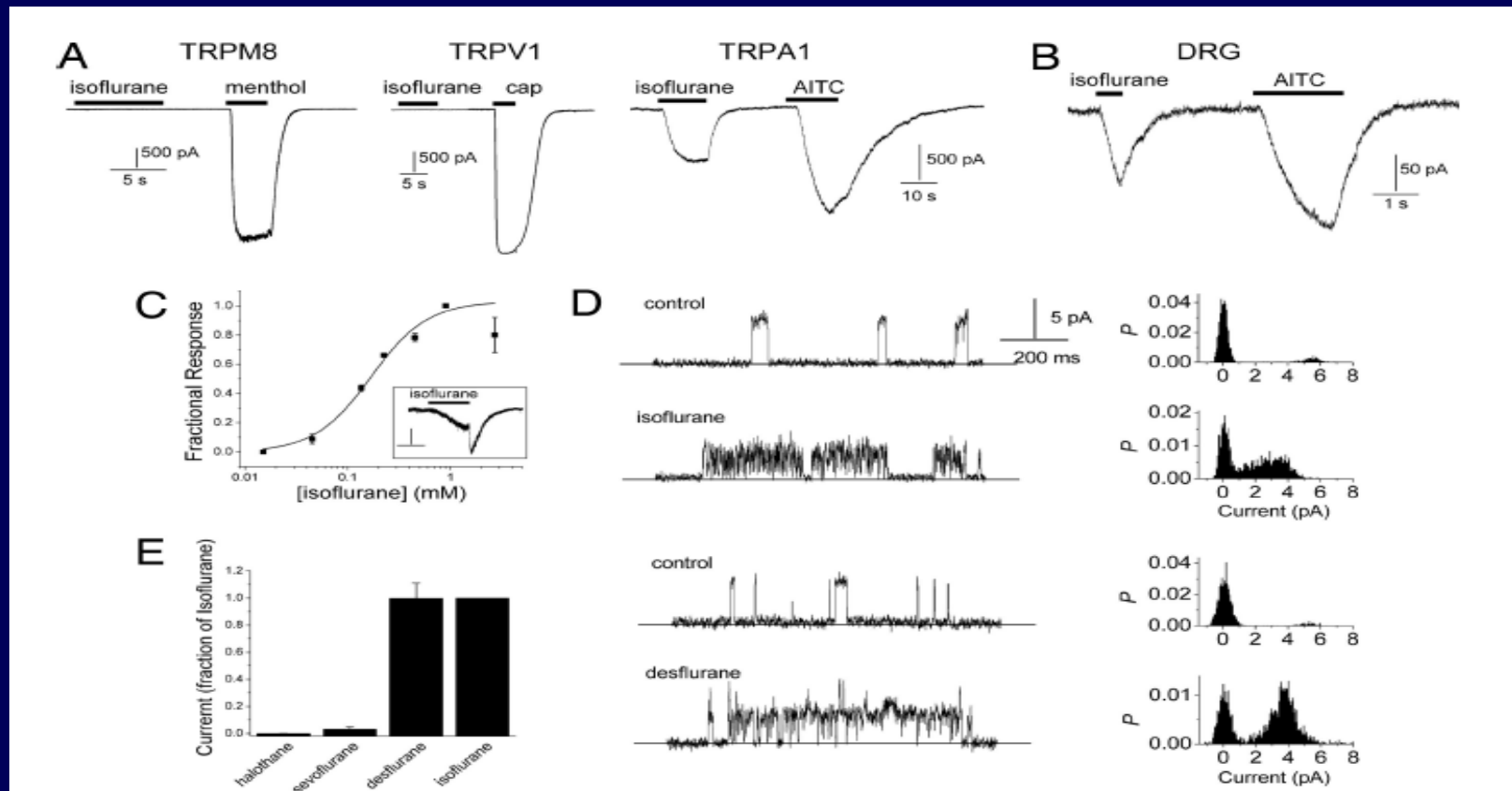
# DISCUSSÃO DE ARTIGO

## General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation

José A. Matta\*, Paul M. Cornett\*, Rosa L. Miyares\*, Ken Abe†, Niaz Sahibzada\*, and Gerard P. Ahern\*\*

Departments of \*Pharmacology and †Physiology and Biophysics, Georgetown University, 3900 Reservoir Road, NW, Washington, DC 20007

8784–8789 | PNAS | June 24, 2008 | vol. 105 | no. 25



# Futuro da Pesquisa em Dor e Anestesiologia

- Antagonistas glutamatérgicos
- Agonistas opióides do receptor Delta
- Receptores Canabinóides (CB1 e 2)
- Receptores Histaminérgicos (H1)
- Receptores específicos de neurônios sensoriais (SNSR)
- Células Gliais e Citocinas
- Receptores Vanilóides (TRP-V1)
- Antagonistas de canais de sódio (NaV 1.8)
- Bloqueadores de Canais de Cálcio (Tipo N)
- Inibidores de Ciclooxygenase (COX 1, 2, 3)
- Cinases (MAPKinase)
- Purinas e antagonistas purinérgicos

# Estado Atual do Conhecimento

- Principais periódicos em Dor:
  - Pain
  - Anesthesiology
  - Anesthesia and Analgesia
  - Anaesthesia
  - British Journal of Anaesthesia
  - Clinical Journal of Pain
  - Pediatric Anesthesia

FIM