

Anestésicos

Maria de Fátima D.A. Simões ^a

ANESTÉSICOS GERAIS

Grupos: *anestésicos gerais de inalação* (anestésicos voláteis) e *anestésicos gerais intravenosos*. Os primeiros são ainda subdivididos em: gases e líquidos voláteis (vapores). Os anestésicos gerais intravenosos são sólidos, administrando-se sob a forma de sais em solução. Na Tabela 1 estão indicados os anestésicos gerais mais importantes.

A anestesia geral está relacionada com uma alteração na transmissão dos impulsos nos neurónios do SNC. O mecanismo para esta mudança não é completamente conhecido. Pode resultar do bloqueio dos canais de iões da membrana nervosa (muitos anestésicos reduzem o fluxo transmembranar). Pode estar relacionado com uma modificação não específica dos lípidos da membrana, pois a potência dos anestésicos gerais gasosos está estreitamente ligada à sua solubilidade nos lípidos das membranas. Por último, pode estar ligado a um efeito nos mecanismos neurotransmissores centrais. A sua acção pode ser descrita em estádios: estágio I — analgesia; estágio II — excitação; estágio III — anestesia cirúrgica; estágio IV — depressão medular. Este comportamento deriva da diferente sensibilidade das várias zonas do SNC ao agente anestésico e, tradicionalmente, é uma medida da profundidade da depressão. No entanto, com o uso dos anestésicos modernos estes estádios não são claramente observados devido à velocidade do seu efeito e aos seus efeitos irritantes mínimos.

Anestésicos de inalação

O efeito dos *anestésicos de inalação* depende da sua concentração no cérebro, a qual é determinada por factores farmacocinéticos (a farmacocinética estuda a absorção, a distribuição, a biotransformação e a excreção dos fármacos no organismo) e da sua eficácia, uma característica farmacodinâmica (a farmacodinâmica estuda as acções farmacológicas e seus mecanismos dos fármacos no organismo).

Os factores farmacocinéticos de que depende a concentração no tecido cerebral e a velocidade com que é alcançada são vários: pressão parcial do gás, coeficiente de partição sangue-ar, etc.

Atendendo à natureza destes anestésicos no organismo (gases) avalia-se a concentração do fármaco pela sua pressão parcial. Quanto mais alta a pressão parcial do agente nos pulmões (correspondente a uma pressão parcial inspirada elevada) maior o gradiente de transferência do anestésico dos alvéolos para o sangue. No sangue a pressão parcial do anestésico é função da sua

solubilidade. O coeficiente de partição sangue:ar indica a solubilidade do anestésico no sangue em comparação com a sua solubilidade no ar. Um agente com um baixo coeficiente de partição (baixa solubilidade no sangue, isto é, elevada pressão parcial) terá uma grande tendência a transferir-se do sangue para os tecidos (nomeadamente o cérebro). A absorção depende ainda da relação entre a pressão parcial do anestésico nos alvéolos (sangue arterial) e a do sangue venoso pulmonar. Este gradiente é função da captação do gás por todos os tecidos e quanto maior for, maior será a absorção. A velocidade com que as concentrações alvéolo-pulmonar e sanguínea são atingidas dependem da ventilação pulmonar e do fluxo sanguíneo pulmonar (débito cardíaco). Quanto maior a ventilação e menor o fluxo sanguíneo maior é a velocidade com que a pressão parcial se eleva e se estabelece a anestesia.

A eliminação inicia-se quando a mistura inspirada deixa de conter o anestésico e os factores que entram em jogo são os mesmos que determinam a chegada do composto ao cérebro. A eliminação dos anestésicos de inalação faz-se quase totalmente pelos pulmões, só poucos (halotano, por ex.) são metabolizados significativamente.

A eficácia destes fármacos é medida pela concentração mínima alveolar do anestésico que é definida como a concentração alveolar requerida para eliminar uma dor padronizada, em 50% de doentes. Cada anestésico tem o seu valor embora dependa um pouco da idade, estado cardiovascular do doente e outros factores.

Há certos efeitos tóxicos que são comuns a todos os anestésicos, como a depressão respiratória, a depressão cardiocirculatória, as náuseas e os vômitos. Outros efeitos são próprios de cada agente, embora na maioria não exista evidência científica inequívoca da sua toxicidade nos humanos, como é o caso do halotano ao qual tem sido atribuída uma pequena incidência de hepatite pós-operatória.


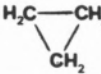


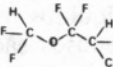
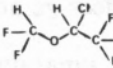
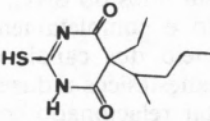
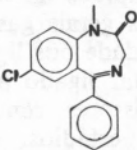
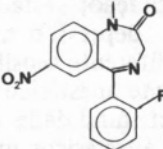
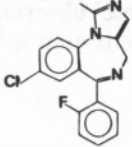
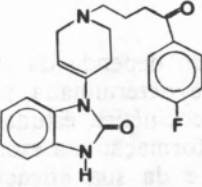
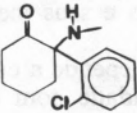
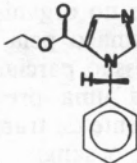
Anestésicos intravenosos

Os *anestésicos intravenosos* produzem perda rápida de consciência mas, geralmente, analgesia e relaxamento muscular insuficientes.

A farmacocinética destes anestésicos difere da dos inalados e, portanto, não é possível regular a intensidade do efeito por simples variação da concentração inalada. A sua potência depende do seu grau de ionização

^a Faculdade de Farmácia de Lisboa

TABELA 1
Anestésicos gerais de uso mais frequente

		Nome	Estrutura	Obs.
Anestésicos gerais de inalação	Gases	Protóxido de azoto		
		Ciclopropano		Hidrocarboneto
	Vapores	Éter dietílico		Éter
		Halotano		HC halogenado
		Enflurano		HC halogenado
		Isoflurano		HC halogenado
Anestésicos gerais intravenosos		Tiopental		Tiobarbitúrico
		Diazepam		Benzodiazepina
		Flunitrazepam		Benzodiazepina
		Midazolam		Benzodiazepina
		Droperidol		Butirofenona
		Cetamida		Fenciclidina (derivado da morfina)
		Etomidato		R-(+)-isômero

ao pH do líquido extracelular ($\text{pH}=7.4$), pois só a fracção não ionizada atravessa a barreira lipídica existente entre o sangue e o cérebro. A velocidade de penetração depende do coeficiente de partilha água:gordura da fracção não ionizada, sendo tanto maior, quanto menor for o coeficiente. A rápida penetração no cérebro destes fármacos, altamente lipossolúveis, é seguida de uma rápida redistribuição para outros órgãos e tecidos determinando a diminuição da sua concentração sanguínea e a velocidade do seu efeito.

A metabolização dos tiobarbitúricos que envolve, principalmente oxidação da cadeia lateral e a das benzodiazepinas, em que numa fase final há conjugação com o ácido glucurónico, faz-se no fígado. O etomidato é hidrolisado pelas esterases hepáticas e plasmáticas.

No que respeita à farmacodinamia, há que ter em conta os vários grupos de compostos. O tiopental tem uma grande solubilidade nos lípidos o que provoca uma transferência rápida para o cérebro permitindo uma anestesia ultra-rápida (um minuto). O mecanismo de acção é o dos barbitúricos em geral sendo usado normalmente como agente indutor da anestesia. As benzodiazepinas são tranquilizantes, e usam-se na indução da anestesia geral e como agentes anestésicos únicos (suplementados por um analgésico). Possuem actividade hipnótica, anticonvulsiva, sedativa e amnésica. A velocidade da indução é lenta e a duração da acção é curta para o midazolam, média para o diazepam e longa para o flumitrazepam. A cetamida produz inconsciência, amnésia e analgesia, não deprimindo o centro respiratório. Pode ser administrada não só intravenosamente, como os outros, mas também intramuscularmente. O droperidol é um neuroleptico, que se usa associado a um analgésico opiáceo, originando incapacidade de reacção (aquiescência, neutralidade emocional, etc.), e adequa-se, geralmente, a intervenções cirúrgicas pouco dolorosas ou de curta duração. O etomidato é um hipnótico de acção rápida e de recobro igualmente rápido mas não provoca analgesia.

Os efeitos tóxicos são diversos. Assim, os tiobarbitúricos podem ocasionar depressão respiratória e circulatória severa na anestesia profunda e laringospasmo na anestesia ligeira. As benzodiazepinas em doses elevadas levam a intoxicações agudas como sintomas de embriaguez, vômitos, coma, depressão respiratória e colapso circulatório. A injeção intravenosa de diazepam é irritante local e por vezes pode provocar tromboflebitis. A cetamida dá origem, entre outros efeitos, a sonhos, pesadelos, agitação psicomotora, taquicardia e hipotensão. O droperidol pode dar origem a alucinações, ansiedade, hipotensão, salivação e a outras acções. O etomidato pode provocar depressão respiratória pouco marcada, náuseas, vômitos, irritação local (na injeção intravenosa) e outros efeitos ainda em estudo.

Outros factores a considerar na anestesia geral são: a medicação pré-anestésica, a indução, a manutenção e o recobro da anestesia. Com a medicação pré-anestésica pretende-se, entre outras coisas, reduzir a ansiedade (sedação), controlar a dor (analgesia), inibir a salivacção. A indução da anestesia é, como já se disse, feita por anestésicos intravenosos de curta duração e neurolepticos, embora na criança seja realizada com a inalação de uma mistura de protóxido de azoto, halotano e oxigénio. Excepto nos casos em que toda a anestesia se faz sob anestesia intravenosa, a manutenção desta realiza-se com os agentes de inalação (geralmente associados a relaxantes musculares, analgésicos opiáceos e sob ventilação controlada). O recobro é executado por

supressão do fornecimento do anestésico e se necessário com a ajuda de alguns antagonistas dos adjuvantes usados no processo.

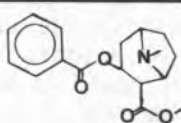
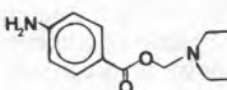
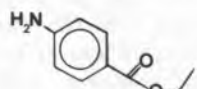
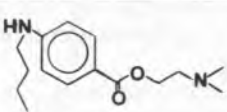
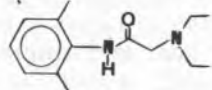
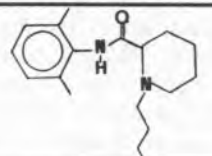
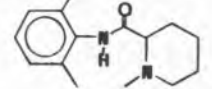
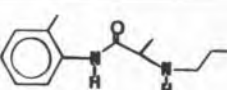
Em resumo, a anestesia geral é uma intervenção farmacológica aguda em que muitos fármacos são usados ao mesmo tempo e daí a necessidade de um conhecimento perfeito das suas características.

ANESTÉSICOS LOCAIS

Os *anestésicos locais* são um grupo de agentes quimicamente semelhantes que bloqueiam reversivelmente a geração e a condução de impulsos através da fibra nervosa com que entram em contacto localmente. A sua acção resulta da capacidade de deprimir os impulsos oriundos dos nervos aferentes da pele, superfícies das mucosas e músculos, ao sistema nervoso central. Estes fármacos são amplamente usados em cirurgia, odontologia e oftalmologia para produzir perda da sensação dolorosa, com ou sem perda associada de outras sensações (por ex. temperatura, tacto, etc.).

TABELA 2

Anestésicos locais mais frequentes

Subgrupo	Nome	Estrutura
Ésteres	Cocaína	
	Procaína	
	Benzocaína	
	Tetracaína	
Amidas	Lidocaína	
	Bupivacaína	
	Mepivacaína	
	Prilocaina	

Para induzir a anestesia local são empregues diversas técnicas, sendo algumas das mais comuns as seguintes: anestesia tópica ou superficial — obtida pela aplicação, na pele e mucosas, de fármacos na forma de especialidades de uso tópico (cremes, pomadas, soluções, aerossóis, geleias e supositórios); anestesia por infiltração — quando se injecta o anestésico no tecido subcutâneo (por ex. para a extracção de um dente); anestesia raquidiana ou subdural — por administração intra-raquidea do fármaco no líquido cefalorraquidiano espinal; e outras como a anestesia local intravenosa (na veia superficial dum membro garrotado); anestesia epidural (no espaço extradural, isto é, no exterior da dura-máter espinal; a dura-máter é a membrana que envolve o cérebro e a medula espinal).

Do ponto de vista químico há uma certa homogeneidade, a maioria dos anestésicos locais são ésteres ou amidas de derivados simples do benzeno com a característica comum de possuírem um grupo aminado hidrofílico e um resto lipofílico, portanto uma estrutura bipolar (ver Tabela 2).

A função amina dá-lhes características de bases fracas, existindo nos líquidos orgânicos como uma mistura de formas livre e ionizada em equilíbrio. O grau de ionização é função do pKa do composto (geralmente entre 8.0 e 9.0, excepto para a benzocaína) e do pH do meio. A acidificação do meio (como acontece nos tecidos inflamados) aumenta a concentração relativa da forma protonada o que lhes diminui a intensidade da acção. Por outro lado, como os anestésicos locais são administrados em forma de sais solúveis (normalmente cloridratos) — forma inactiva — um pH baixo dificulta a libertação da sua forma activa. Estes fármacos são prontamente absorvidos pelos tecidos envolventes do local de administração, o que diminui a duração do seu efeito. A lipossolubilidade e velocidade de hidrólise condicionam, igualmente, a duração do seu efeito. A administração conjunta de um vasoconstritor é corrente e tem por finalidade limitar o fluxo sanguíneo na zona, a fim de prolongar a acção anestésica.

A biotransformação dos anestésicos locais depende da estrutura química. A metabolização dos ésteres é feita pelas colinesterases plasmáticas (hidrólise) e é muito rápida — a meia-vida é de 30 segundos a alguns minutos. As amidas são hidrolisadas no fígado, pelos enzimas microssomáticos, e a sua meia-vida é de várias horas.

As acções farmacológicas destes fármacos são diversas embora, a primeira seja a de anestésico local, acção, no entanto, inespecífica. Estes compostos actuam sobre as estruturas nervosas periféricas, mas podem também actuar noutras estruturas excitáveis do organismo (por ex. o SNC, o aparelho cardiovascular).

Para o mecanismo de acção admite-se que os anestésicos locais, após fixação na face exterior da membrana do axónio pelo seu polo lipofílico, atravessam a membrana lipídica na forma não ionizada (mais lipossolúvel), provocando constrição nos canais de sódio e interacção com receptores específicos, provavelmente na

forma ionizada, na face axoplasmática (interior) da membrana bloqueando os canais de sódio. O bloqueio dos canais de sódio e a diminuição do afluxo de iões impedem a despolarização da membrana bloqueando a transmissão (e geração) dos impulsos nervosos. Convém referir aqui, que a transmissão dos impulsos nervosos advém da despolarização da membrana da célula nervosa, que resulta dum aumento transitório e intenso da sua permeabilidade aos iões Na^+ e K^+ . Do que foi exposto, infere-se que tanto a forma ionizada como a não ionizada do anestésico desempenham um papel importante na chegada aos receptores e, portanto, no efeito anestésico. Existem outros aspectos, que influenciam a acção destes agentes, como a variação da afinidade para o receptor, que está dependente do estado do canal de sódio (descanso, aberto, inactivado) e como a diferente sensibilidade dos diversos tipos de fibras nervosas, a qual está dependente do diâmetro do grau de mielinização (a mielina é a substância lipídica que envolve, diferentemente, algumas fibras nervosas) e da velocidade fisiológica de condução dos impulsos (o período de latência diminui com a diminuição do diâmetro, a diminuição da mielinização e como a maior rapidez da transmissão do impulso nas fibras). Os efeitos tóxicos mais importantes são os que ocorrem no SNC e resultam, em geral, de sobredosagem. Quando esta é ligeira surgem palidez, ansiedade, náuseas, vômitos e sensação de peso na língua. Em caso de concentração plasmática muito elevada (administração intravenosa, normalmente) surgem convulsões, insuficiência circulatória com hipotensão, choque e paragem respiratória. Em doentes com doenças cardiovasculares podem aparecer distúrbios cardíacos. A amida bupivacaína tem sido referida como tendo uma toxicidade cardiovascular mais elevada que os anestésicos de acção rápida e a amida prilocaína é metabolizada a produtos capazes de causar metahemoglobinemia. Os anestésicos locais do tipo éster são metabolizados a produtos que provocam formação de anticorpos em alguns pacientes, causando uma sensibilização alérgica. O uso dos anestésicos locais não se restringe às pequenas intervenções cirúrgicas: o tratamento de dores crónicas neoplásicas, de dores pós-operatórias e a analgesia durante o parto (anestesia epidural) são outros dos seus usos.

Refira-se, por último, que os acidentes provocados pelos anestésicos gerais são menos frequentes que os provocados pelos anestésicos locais.

Referências

- J. Garret e W. Oswald, «Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas», vol. I, 2.^a ed., Porto Editora, Lda., 1986
- B.G. Katzung e A.J. Trevor, «Pharmacology — a review», Large Medical Publications, Los Angeles, 1987
- W.C. Cutting, «Manual de Farmacologia», Montaner y Simon, SA, Barcelona, 1966
- A. Korolkovas e J.H. Burckhalter, «Química Farmacêutica», Ed. Guanabara Dois, SA, Rio de Janeiro, 1982
- W.C. Bownam e M.J. Rand, «Textbook of Pharmacology», 2.^a ed., Blackwell Scientific Publications, Londres, 1984