

Isoflurano em Emulsão Lipídica por Via Venosa Promove Estabilidade Cardiovascular Respiratória em Modelo Experimental

(Rev Bras Anesthesiol, 2004;54:650-662)

Senhora Editora,

Foi com grande interesse e satisfação que li o artigo referido e publicado em nossa prestigiosa revista. Gostaria de parabenizar os autores pela iniciativa invejável de realizar um estudo interessante e inédito em nosso meio, como este. Preocupado com alguns aspectos conceituais me ocorreu tecer algumas considerações:

1) No primeiro parágrafo da "Discussão" do referido artigo há uma alusão ao que os autores descreveram como "anestésico completo", para nominar possíveis ações dos halogenados, entre elas: analgesia, hipnose e relaxamento muscular. Componentes da anestesia como todos nós bem sabemos.

Uma das maiores contribuições da anestesia venosa, principalmente a partir da década de 90, foi a introdução do conceito de "compartimentalização" dos componentes da anestesia. A partir da definição de Prys-Roberts - 1982¹⁻⁸, os componentes da anestesia passaram a ser descritos e compreendidos de forma bastante singular. Administram-se hipnóticos para obter hipnose, analgésicos para obter analgesia e bloqueadores neuromusculares para obter relaxamento muscular. O relaxamento muscular, modernamente, tem sido considerado um coadjuvante da anestesia e não mais um componente. A hipnose, aqui compreendida como inconsciência, pode ser obtida através da utilização de fármacos por via venosa ou inalatória.

Os agentes inalatórios possuem mecanismos de ação variados e ainda pouco compreendidos. Suas atividades e efeitos sempre foram monitorizados a partir de um desfecho clínico, tal como a diminuição da pressão arterial, fato que historicamente, foi relacionado com o "plano da anestesia" - concentração na qual ocorre bloqueio da resposta pressórica após um estímulo nociceptivo (MAC-BAR). A pressão arterial foi, durante muitos anos, um excelente monitor de "plano anestésico" e é inegável que "planos profundos" ocasionam diminuições da pressão arterial de forma direta.

Com o advento de monitores específicos do componente cortical como o BIS, a correlação da pressão arterial com "plano anestésico" passou a ser questionada. Começaram a ser publicados os primeiros estudos correlacionando "plano" e BIS⁴.

Invariavelmente, "planos profundos ou superficiais de anestesia", monitorizados pelo BIS, não são acompanhados das respectivas alterações hemodinâmicas⁷. Acredita-se que as alterações hemodinâmicas pouco têm a ver com a administração correta dos anestésicos. Elas representam alterações autonômicas geradas pelo trauma. Os agentes inalatórios podem fazer supressão destas respostas autonômicas, mantendo a pressão arterial baixa diante de um estímulo nociceptivo, mas isto nada tem a ver com analgesia. Este efeito ocorre em função da depressão miocárdica, vasodilatação, etc., ocasionada pelos mesmos. Mesmo em doses elevadas todos os demais componentes da resposta autonômica estão liberados, como sudorese, liberação de catecolaminas, corticosteróides e outros. A ausência de resposta motora, após altas concentrações de anestésicos inalatórios, é resultado tão somente do bloqueio do

arco reflexo. Não existe ação alguma sobre receptores opióides ou qualquer outro mecanismo descrito na literatura que explique ação analgésica dos agentes inalatórios. O que está descrito é uma ausência de resposta motora e atenuação da resposta autonômica que, aliás, é pobre. Isto foi, durante muitos anos, interpretado como analgesia. Atualmente, com o advento do BIS e da Entropia, o que observamos é que os analgésicos em nada alteram o índice bispectral ao passo que diminuem os valores de entropia e a resposta motora após o trauma⁴. Os hipnóticos, por sua vez, nada alteram a entropia e sim os índices bispectrais e em nada alteram a resposta motora, quando utilizados em doses clínicas. Os halogenados atuam bloqueando a resposta motora, após um estímulo nociceptivo, por ação sobre o arco reflexo, mas esta ação só ocorre quando concentrações hipnóticas são alcançadas, ou seja, em vigência de inconsciência². Um animal descerebrado é capaz de movimentar a pata após um estímulo nociceptivo, mas não o fará se estiver sob efeito de analgésicos. Isto amplifica o espectro de ação dos analgésicos, pois trás consigo a compreensão de que analgesia não é apenas o bloqueio da resposta motora.

Quanto ao relaxamento muscular ocasionado pelos agentes inalatórios, não há qualquer descrição recente na literatura que justifique esta afirmativa. Nenhum halogenado atua em placa motora levando a relaxamento muscular. As únicas drogas que o fazem são àquelas que atuam diretamente sobre a placa motora - os bloqueadores neuromusculares. Novamente, o relaxamento observado é meramente clínico e visual, mas quando um monitor é instalado o resultado do TOF é de 100%.

2) Da análise dos resultados:

Chama a atenção que os dados descritos nas figuras ilustram o que ocorreu com os sete animais, através do uso da média, até a figura 10. Da figura 11 em diante, os dados se referem apenas a "13 momentos distintos" que não estão claros. Que momentos são estes? Como foram escolhidos e porque não foram feitos com base nas médias dos sete animais, por exemplo, como os demais? Isto talvez tenha gerado uma conclusão precipitada. A frequência cardíaca aumentada, conforme relatado na figura 14, na dependência direta da fração expirada do halogenado, foi interpretada pelos autores como uma resposta ao aumento da fração expirada do mesmo. Ocorre que a correlação apresentou um índice baixo demais para que esta conclusão pudesse ser feita. Foi de 0,1987 apenas. Será que a FC não aumentou por outros fatores? Como, por exemplo, estímulo cirúrgico. O mesmo ocorreu com o índice cardíaco, que também elevou e, coincidentemente a valores maiores durante a laparotomia. As figuras 12 e 13 estão, a meu modo de ver, interpretados de forma correta, pois a conclusão foi de que não havia correlação entre fração expirada e PAM (Figura 12) e nem entre fração expirada e índice cardíaco (Figura 13). Ambas as correlações apresentaram valores baixos (0,038 e 0,0009, respectivamente) o que corrobora com a conclusão dos autores.

3) A assertiva de que a diminuição dos índices bispectrais, promovidas pelo isoflurano, parecem não se correlacionar com as alterações hemodinâmicas me parece igualmente correta, pois a correlação destas variáveis com o BIS realmente não é boa conforme descreveu Struys⁷ de acordo com o que descrevo no item 1 deste comentário. Por isto, em anestesia venosa, não correlacionamos a administração de anestésicos com as medidas hemodinâmicas. Os pacientes despertam com pressão arterial e frequência cardíaca inalteradas!

4) Kissin, Prys-Roberts e Gelman relataram no livro *Intravenous Anesthesia*⁸, que o termo "Profundidade de Anestesia" pode estar inadequado, sendo o "Estado Anestesiado" o resultado de um amplo espectro de ações farmacológicas. Cada droga agindo especificamente em seu substrato anatômico. A atenuação da resposta ao estresse ocorre não somente pela analgesia e bloqueio sensorial e sim pelo sinergismo que ocorre entre todas as drogas. Os componentes da anestesia têm ações tão distintas que um estudo publicado em 2003⁹ mostrou que a concentração no local efetor de propofol onde os pacientes despertavam não sofria variação em decorrência das concentrações de fentanil que variavam entre 0,8 e 3 ng.mL⁻¹. Os pacientes despertavam com concentrações entre 1,6 e 1,8 µg.mL⁻¹ de propofol, independentemente das concentrações de fentanil. A diferença aparecia, no PO, quanto aos escores de dor. Nos pacientes que despertavam com concentrações maiores de fentanil os escores de dor eram menores, mas a incidência de apnéia era maior. Nos casos onde os pacientes despertavam com concentrações menores, os escores de dor eram maiores e a incidência de apnéia menor. Postulou-se que a concentração ideal, ou seja, analgesia residual associada à baixa incidência de depressão respiratória era de 2 ng.mL⁻¹ de fentanil. Interessante, este trabalho, pois os autores demonstram o que já estava descrito no Miller - a analgesia peri-operatória conferida pelo fentanil com concentrações abaixo de 2 ng.mL⁻¹ é pequena e os pacientes são capazes de ventilar espontaneamente com concentrações baixas como estas.

5) Assim, acredito que toda a linha de pesquisa científica envolvendo novas drogas deve encaminhar-se para drogas de ações específicas - com substratos anatômicos de ação específicos e bem definidos - pois isto facilita o desenvolvimento dos monitores que tanto nos auxiliam. O advento do BIS diminuiu em 85% a incidência de despertar intra-operatório conforme referido durante o Congresso Mundial. Representa um tremendo avanço. Este monitor é um exemplo clássico disto - monitora somente o componente cortical, ou seja, a atividade do agente hipnótico. A analgesia diminui a aferência de estímulos ao córtex. Isto diminui a necessidade de hipnóticos para obter inconsciência, mas não suprime a utilização nem do hipnótico, nem do analgésico. Por isto não acredito em agente único ou com diversas funções. Há uma brincadeira que diz: "O Ganso é um animal capaz de nadar, voar e correr, mas faz tudo isto mal feito". No intuito de ter contribuído para o aprimoramento de conceitos e definições de anestesia, em nosso meio, gostaria de cumprimentar os autores pelo belíssimo estudo, que brindou a todos nós com um excelente exemplo de desenvolvimento de estudos experimentais tão importantes para o aprimoramento da Anestesia. Parabéns!

Dr. Fernando Squeff Nora, TSA
Presidente da SARGs

Réplica

Obrigado pela oportunidade de enviar esta mensagem. Também gostaria de agradecer os comentários cuidadosos e enriquecedores do Sr. Dr. Fernando Squeff Nora - Presidente da SARGs. Pouco se tem a acrescentar aos mesmos, todos pertinentes e que só adicionam a proposta de investigação referenciada acima.

Gostaria de responder, como esclarecimento, a perspicaz observação assinalada no item 2) de sua missiva sobre "13 momento distintos" que não parecem claros no texto. O Dr. Squeff Nora tem razão quanto à deficiente clareza e pode ter sido um engano de semântica pelo qual assumimos responsabilidade. Os dados descritos nas figuras 11, 12, 13 e 14 foram obtidos pela média dos dados observados nos 7 animais, tanto para aqueles descritos no eixo das ordenadas quanto das abscissas. Assim, os momentos distintos nada mais são do que os dados registrados de 5 em 5 minutos a partir da pré-infusão (13 momentos). Bem, isso pode levar a questionar então por que as figuras não "saem" do zero na PET de isoflurano. A resposta é estatística: os animais 1 e 6 tiveram registro de 0,07 e 0,13 de PET de isoflurano no momento de registro pré-infusão. É possível que tal traço de isoflurano tenha sido consequência de circuito ainda contaminado por experimento anterior, que não foi observado nos demais experimentos.

O aumento da frequência cardíaca (Figura 14) fora interpretada como resposta ao aumento da fração expirada de isoflurano. O Dr. Squeff Nora bem observou que poderia ser decorrente do estímulo cirúrgico. É possível que sim, porém, tanto a frequência cardíaca quanto o Índice Cardíaco sofrem inflexão ascendente para a curva descrita antes do período de início da laparotomia (15 minutos - 30 minutos, respectivamente).

O artigo em questão procurou observar nova forma de infusão de uma droga clinicamente bastante conhecida. E novamente o Dr. Squeff Nora tem razão e concordamos que pode não significar bem conhecida farmacologicamente. Ainda assim, abre interessante campo de observação, por exemplo, ao possibilitar a eventual dispensação de vaporizadores (mas não de sistemas antipoluentes!). Por outro lado, ainda que seja há anos dispensada em forma inalatória, seus efeitos sistêmicos e teciduais precisam ser investigados se esta forma de infusão despertar maior interesse.

Finalmente, concordamos de que conhecer o perfil farmacológico e molecular de uma substância torna sua utilização mais segura e até mais elegante, os anestésicos inalatórios emulsificados para infusão venosa podem encontrar novo palco para sua notória aplicação em anestesia.

Se o nobre colega permite acrescentar às façanhas do Ganso, a essa notória ave também se atribuem qualificações de excelente vigia, quase mesmo um "cão de guarda".

De modo especial agradecemos, novamente, a cuidadosa atenção dispensada ao artigo. Esperamos poder ter respondido de forma coerente aos relevantes questionamentos do Dr. Squeff Nora.

Atenciosamente,

Dra. Lígia Andrade da Silva Telles Mathias, TSA

Intravenous Isoflurane in Lipid Emulsion Promotes Respiratory Cardiovascular Stability in Experimental Model

(Rev Bras Anestesiol, 2004;54:650-662)

Mrs. Editor,

It was with great interest and pleasure that I read the above-mentioned paper published in our prestigious Journal. I would like to congratulate authors for the enviable idea of carrying out such interesting and novel study. Concerned with conceptual aspects, I have the following considerations:

1) The first "Discussion" paragraph mentions what the authors have described as "complete anesthetic", to name likely halogenate actions, among them: analgesia, hypnosis and muscle relaxation, which are known anesthetic components.

A major contributions of intravenous anesthesia, especially as from the 90s, was the introduction of the concept of "compartmentation" of anesthetic components. As from Prys-Roberts' definition - 1982¹⁻⁸, anesthetic components started to be described and understood in a very unique way. Hypnotics are given to promote hypnosis, analgesics to promote analgesia and neuromuscular blockers to promote muscle relaxation. Currently, muscle relaxation is considered anesthetic coadjuvant and no longer a component. Hypnosis, here understood as unconsciousness, may be promoted with intravenous or inhalational drugs.

Inhalational agents have different and still poorly understood action mechanisms. Their activities and effects have always been monitored as from a clinical outcome, such as decreased blood pressure, which historically has been related to "anesthetic depth" - concentration in which there is pressure response block after noxious stimulation (MAC-BAR). For many years, blood pressure was an excellent "anesthetic depth" monitor and it is unquestionable that "deep anesthesia" directly promotes blood pressure decrease.

With the advent of specific cortical component monitors, such as BIS, the correlation of blood pressure and "anesthetic depth" started to be questioned and early studies were published correlating "depth" to BIS⁴.

Invariably, "deep and superficial anesthesia" monitored by BIS, are not followed by respective hemodynamic changes⁷. It is believed that hemodynamic changes have little to do with adequate anesthesia, but rather represent trauma-induced autonomic changes.

Inhalational anesthetics may suppress these autonomic responses maintaining low blood pressure during noxious stimulation, but this has nothing to do with analgesia. It is a function of their action on myocardial depression, vasodilation, etc. Even in high doses, all other autonomic response components are released, such as sweating, catecholamine and steroids release, among others. The lack of motor response, after high inhalational anesthetic concentrations, is solely the result of reflex arc blockade.

There is no action whatsoever on opioid receptors or on any other mechanism described in the literature to explain analgesic action of inhalational agents. What is described is absence of motor response and attenuation of autonomic response which, in fact, is poor. For many years this has been interpreted as analgesia. Currently, with the advent of BIS and Entropy, what we see is that analge-

sics do not change bispectral index but rather decrease post-trauma entropy values and motor response⁴.

On the other hand, clinical hypnotic doses do not change entropy but rather bispectral indices and do not change motor response. Halogenate agents act by blocking motor response after noxious stimulation by acting on reflex arc but this action is only seen when hypnotic concentrations are reached, that is, in the presence of unconsciousness². A decerebrated animal is able to move the paw after noxious stimulation, but will not do so if under analgesic effect. This amplifies analgesics action spectrum because it explains that analgesia is not just motor response blockade.

As to inhalational agents-induced muscle relaxation, there is no recent publication justifying such statement. No halogenate acts on endplate leading to muscle relaxation. The only drugs able to do so are those directly acting on endplate - neuromuscular blockers. Again, observed relaxation is merely clinical and visual, but when a monitor is installed, TOF result is 100%.

2) Analysis of Results:

It calls the attention that figures data illustrate what has happened to all seven animals in means, until figure 10. From figure 11 on, data refer only to "13 different moments", which are not clear. Which moments are these? How were they chosen and why weren't they done based on seven animals means, for example, as the others? This might have led a hasty conclusion. Increased heart rate as a direct function of halogenate expired fraction, according to figure 14, was interpreted by authors as response to increased halogenate expired fraction.

The fact is that the correlation had a too low index for the conclusion to be drawn - just 0.1987. Couldn't HR have increased due to other factors, such as surgical stimulation? The same is true for cardiac index, which was also increased and, coincidentally, to higher values during laparotomy. Figures 12 and 13 are, in my opinion, adequately interpreted, because the conclusion was that there was no correlation between expired fraction and MBP (Figure 12) or between expired fraction and cardiac index (Figure 13). Both correlations had low values (0.038 and 0.0009, respectively) confirming authors conclusions.

3) The assertive that isoflurane-induced decreased bispectral indices does not seem to correlate with hemodynamic changes is, in my opinion, also correct, since the correlation of these variables with BIS is really poor as described by Struys⁷ and according to what I have already described in item 1 of this comment. So, in intravenous anesthesia, we do not correlate anesthetic administration to hemodynamic measurements. Patients awaken with unchanged blood pressure and heart rate!

4) Kissin, Prys-Roberts and Gelman have reported in the book *Intravenous Anesthesia*⁸, that the term "Anesthetic Depth" could be inadequate and that "Anesthetic State" would be result of a wide spectrum of pharmacological actions, with each drug acting on its anatomic substrate. Stress response attenuation is promoted not only by analgesia and sensory block but rather by the synergism among all drugs. Anesthetic components have such different actions that a study published in 2003⁹ has shown that propofol concentration in which patients awakened would not vary as a consequence of fentanyl concentrations, which ranged from 0.8 to 3 ng.mL⁻¹.

Patients awakened with propofol concentrations between 1.6 and 1.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, regardless of fentanyl concentration. Postoperative differences would appear on pain scores. Patients awakening with higher fentanyl concentrations had lower pain scores, however with a higher incidence of apnea. When patients awakened with lower concentrations, pain scores were higher and the incidence of apnea lower. It has been proposed that ideal concentration, that is, residual analgesia associated to low incidence of respiratory depression should be 2 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ fentanyl. Interesting this study, because authors have shown what had already been described by Miller - perioperative analgesia promoted by fentanyl concentrations below 2 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ is mild, and patients are able to spontaneously ventilate with concentrations as low as these.

5) So, I believe that any scientific research line involving new drugs should target specific action drugs - with specific and well defined anatomic action substrates - because this helps the development of monitors that are so helpful. The advent of BIS has decreased in 85% the incidence of intraoperative awareness, as referred during the World Congress, and this is a huge conquest. This monitor is a classic example - it solely monitors the cortical component, that is, the activity of the hypnotic agent. Analgesia decreases stimuli afference to cortex. This decreases the need for hypnotics to promote unconsciousness but does not suppress hypnotics or analgesics administration. There is a joke saying that the "Goose is an animal able to swim, fly and run but everything is poorly done". Hoping to having contributed to improve anesthetic concepts and definitions, I would like to congratulate the authors for their elegant study which has given us an excellent example of the development of experimental studies which are so important to improve Anesthesiology. Congratulations!

Fernando Squeff Nora, TSA, M.D.
Chairman SARGS

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Prys-Roberts C - Anesthesia: a practical or impractical construct. *Br J Anaesth*, 1987;59:1341-1345.
02. Heier T, Steen PA - Assessment of anesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:1087-1100.
03. Schneider G, Sebel PS - Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1997;15:(Supl4):21-28.
04. Glass PS, Bloom M, Kearse L et al - Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;86:836-847.
05. Kissin I - Depth of anesthesia and bispectral index monitoring, 2000;90:1114-1117.
06. Rampill IJ - Monitoring depth of anaesthesia. *Anesth Analg*, 2001;14:649-653.
07. Struzyk MM, De Smet T, Versichelen LF et al - Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology*, 2001;95:6-17.
08. Flaishon R, Lang E, Sebel PS - Monitoring the adequacy of intravenous anesthesia, em: White PF - *Intravenous Anesthesia*. Editora Williams & Wilkins, 1997;27:545-564.
09. Iwakiri H, Nagata O, Matsukawa T et al - Effect-site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect-site concentration. *Anesth Analg*, 2003;96:1651-1655.

Reply

Thank you for the opportunity of sending this message. I would also like to thank the careful and enriching comments of Dr. Fernando Squeff Nora - Chairman SARGS. Little has to be added to them, which only add to the above mentioned investigation proposal.

As an explanation, I like to answer the perspicacious observation of item 2) of your letter, about "13 different moments" which do not seem clear in the text. Dr. Squeff Nora is right when he talks about clarity deficiency, which could have been a semantic mistake we are held responsible for. Data in figures 11, 12, 13 and 14 are means observed for the seven animals, both in ordinate and abscissa axes. So, different moments are nothing more than data recorded at 5-minute intervals as from pre-infusion (13 moments). Well; this could lead to the question: then why figures do not start from "zero" at isoflurane PET? The answer is statistical: animals 1 and 6 had 0.07 and 0.13 isoflurane PET at pre-infusion. It is possible that such isoflurane trace was a consequence of the circuit being still contaminated by previous experiment, what has not been observed in remaining experiments.

Increased heart rate (Figure 14) was interpreted as response to increased isoflurane expired fraction. Dr. Squeff Nora has correctly observed that it could be a consequence of surgical stimulation. This is possible, however both heart rate and cardiac index suffer ascending inflexion for the described curve before laparotomy (15 minutes - 30 minutes, respectively).

Our study has tried to evaluate a new infusion method for a clinically well known drug. And again Dr. Squeff Nora is right and we agree that this might not necessarily mean pharmacologically well known. Nevertheless, it opens an interesting observation field, for example, by allowing potential elimination of vaporizers (but not of antipollution systems). On the other hand, although being administered by the Inhalational route for many years, their systemic and tissue effects still have to be further investigated if this infusion route proves to be of interest.

Finally, we agree that understanding the pharmacological and molecular profile of a substance makes its use safer and even more elegant, and emulsified inhalational anesthetics for intravenous infusion may find a new stage for their notorious anesthetic application.

If my colleague allows me to add to the Goose's deeds, excellent watchman qualifications are also attributed to this notorious bird, placing it close to a "watchdog".

We thank once more for the careful attention dedicated to our study. We hope to having consistently answered to Dr. Squeff Nora's relevant questions.

Yours Truly,

Ligia Andrade da Silva Telles Mathias, TSA, M.D.