

## Resumo

**Introdução:** A anestesia inalatória é parte integrante da prática atual de anestesia balanceada. No entanto, os gases anestésicos levam à produção de substâncias tóxicas, por duas vias: pela sua degradação no sistema de remoção de CO<sub>2</sub> do circuito, e pela produção de metabolitos tóxicos no organismo do paciente. A via da metabolização afeta também os profissionais de saúde presentes no bloco operatório, que sofrem exposição ocupacional aos gases anestésicos, em muito menor quantidade que o paciente, mas com efeito cumulativo.

Adicionalmente, o modo mais comum de administração dos gases anestésicos – circuito semifechado – leva ao desperdício de uma grande quantidade de gases anestésicos que são depois emitidos para a atmosfera, com grandes impactos económico e ambiental.

**Objetivo:** Rever os dados existentes na literatura sobre a toxicidade associada à anestesia inalatória e sobre as soluções já testadas para solucionar o problema, e propor trabalho futuro.

**Métodos:** Revisão livre da literatura e sugestão de trabalho futuro.

**Resultados:** Várias abordagens ao tema têm sido testadas. Para impedir ou pelo menos diminuir a produção de compostos de degradação no circuito, foram propostos novos métodos de remoção de CO<sub>2</sub> do circuito, ou a otimização do método existente, que envolve o uso de absorvedores de CO<sub>2</sub>. Para eliminar a toxicidade intrínseca dos gases anestésicos, seria necessário usar o xenon, que é um gás anestésico inerte, com a vantagem de ser neuro e cardioprotetor. No entanto o seu elevado custo obriga ao uso do circuito anestésico em modo fechado e à reciclagem do xenon no circuito.

**Conclusões:** É urgente, o desenvolvimento de um novo sistema de remoção do CO<sub>2</sub>, que seja seguro e viável economicamente. Está previsto o desenvolvimento de um sistema para controlo avançado da temperatura do reservatório de cal sodada, para reduzir a produção de tóxicos, até se viabilizar uma solução mais eficaz.

É também urgente adoptar uma forma economicamente viável de usar o xenon como gás anestésico, dadas todas as desvantagens associadas ao uso tanto dos agentes fluorados, como ao N<sub>2</sub>O.

**Palavras-chave:** Anestesia inalatória, substâncias tóxicas, absorvedores de CO<sub>2</sub>.

## Abstract

**Background:** Inhalational anesthesia is an integral part of the current practice of balanced anesthesia. However, anesthetic gases lead to the production of toxic substances by two routes: their degradation in the CO<sub>2</sub> removal system of the circuit, and the production of toxic metabolites by the patient. The metabolic pathway also affects the health of professionals present in the operation room, who suffer from occupational exposure to anesthetic gases, although in much smaller quantities than the to patient, but with cumulative effect.

In addition, the most common mode of administration of anesthetic gases - a semi-closed circuit - leads to the waste of a large amount of anesthetic gases that are then emitted into the atmosphere, with major economic and environmental impacts.

**Objective:** To review the literature data on the toxicity associated with inhalational anesthesia and on the solutions already tested to solve the problem, and to propose future work.

**Methods:** Free literature review and suggestion of future work.

**Results:** Several approaches to the topic have been tested. To prevent or at least reduce the production of degradation compounds in the circuit, new methods of CO<sub>2</sub> removal from the circuit have been proposed, or, as na alternative, the optimization of the existing method, involving the use of CO<sub>2</sub> absorbers, as been proposed. To eliminate the intrinsic toxicity of anesthetic gases, it would be necessary to use xenon, which is an inert anesthetic gas, with the advantage of being neuro and cardioprotective. However, its high cost requires the use of the anesthetic circuit in closed mode and the recycling of xenon in the circuit.

**Conclusions:** The development of a new CO<sub>2</sub> removal system that is safe and economically feasible is urgently needed. It is planned to develop a system for advanced temperature control of the soda lime canister to reduce the production of toxic substances, until a more effective solution is possible.

It is also urgent to adopt an economically feasible way of using xenon as an anesthetic gas, given all the disadvantages associated with the use of both the fluorinated agents and N<sub>2</sub>O.

**Keywords:** Inhalatory anesthesia, toxic substances, CO<sub>2</sub> absorbents.

# Índice

<b>1. Anestesia inalatória</b> .....	1
1.1 Circuitos anestésicos .....	1
<b>2. Remoção de CO<sub>2</sub></b> .....	2
2.1 Substituição do absorvedor.....	2
2.2 Produção de tóxicos no circuito anestésico .....	3
2.3 Risco de incêndio e explosão .....	4
<b>3. Toxicidade intrínseca dos agentes anestésicos inalatórios</b> .....	5
3.1 Toxicidade para o doente .....	5
- Neurotoxicidade para a população geriátrica.....	5
- Neurotoxicidade para as populações neonatal e pediátrica .....	6
- Nefrotoxicidade.....	7
- Hepatotoxicidade.....	8
- Hipertermia maligna .....	8
- Toxicidade específica do N <sub>2</sub> O .....	8
- Maior toxicidade para doentes obesos.....	9
3.2 Toxicidade para a equipa no bloco operatório.....	9
<b>4. Impacto ambiental</b> .....	9
<b>5. Abordagens ao tema</b> .....	10
5.1 Métodos alternativos de remoção de CO <sub>2</sub> do circuito .....	10
5.1.1 Contactores de membranas de fibras ocas com soluções de sais de aminoácidos.....	10
5.1.2 Líquidos iónicos suportados em membranas porosas.....	11
5.2 Arrefecimento do reservatório do absorvente .....	11
5.3 Uso de outro absorvente .....	12
5.4 Uso de outro gás anestésico: o Xénon .....	12
<b>6. Discussão</b> .....	13
<b>7. Bibliografia</b> .....	14

# 1. Anestesia inalatória

O uso de anestésicos inalatórios começou em meados do século XIX, com o éter dietílico. Atualmente, os anestésicos inalatórios mais usados são o protóxido de azoto ( $N_2O$ ), o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano. Com exceção do  $N_2O$ , trata-se de compostos fluorados. A introdução do fluor na estrutura do éter, em 1950, permitiu melhorar as propriedades dos anestésicos voláteis: aumentar a volatilidade e a estabilidade química e diminuir a toxicidade, a inflamabilidade e a solubilidade no sangue. Adicionalmente, o fluor é um elemento muito eletronegativo (o que confere uma forte polaridade à ligação carbono-fluor) contribuindo para uma interação mais eficaz entre o anestésico e os canais iónicos onde atua [1, 2].

Os anestésicos inalatórios são usados na anestesia geral balanceada [3]. São caros [4] e são prejudiciais para o ambiente, por causarem dano direto à camada de ozono e por serem gases com potente efeito de estufa [5].

O modo atualmente mais comum de administração de anestésicos inalatórios promove a sua degradação, havendo formação no circuito anestésico de substâncias prejudiciais para o paciente [1, 6, 7]. Os gases anestésicos fluorados apresentam ainda toxicidade intrínseca, que afeta o paciente [2, 8, 9, 10, 11, 12, 13] e, em menor grau imediato mas com efeito cumulativo, a equipa presente no bloco operatório [3].

## 1. 1 Circuitos anestésicos

A administração da anestesia inalatória é feita através dum circuito em que os componentes estão dispostos em círculo [14] e o fluxo de gás é unidirecional [15]. O circuito circular (Fig. 1) consiste em: entrada de gás “fresco” (1), válvulas unidireccionais (2), ventilador (3), válvula controladora de pressão (4) e absorvedor de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) (5). O circuito circular permite a readministração de gases anestésicos e oxigénio não consumidos pelo paciente, com benefícios económicos e ambientais. A recirculação do gás expirado permite ainda conservar calor e humidade no circuito, o que é benéfico para a via aérea [14, 15].

Os circuitos circulares podem ser usados em modo semiaberto, semifechado ou fechado [14]. No modo semiaberto não há recirculação de gases anestésicos (nenhuma economia de gases) enquanto que no modo fechado não há nenhuma perda (economia máxima). O modo mais comum de utilização do circuito circular é o modo semifechado, em que há recirculação de parte dos gases não consumidos, após remoção do  $CO_2$  produzido pelo paciente, e administração contínua de gases frescos [4, 14, 16].

Dadas as características dos anestésicos fluorados, seria conveniente usar o circuito circular em modo fechado, de modo a consumir menos gases e a expelir menos quantidade de poluentes para a atmosfera. Em circuito fechado o fluxo de gás fresco é continuamente ajustado de modo a igualar o consumo de oxigénio e gases anestésicos pelo doente. Desta forma, não há desperdício de gases, nem emissões poluentes para a atmosfera. O circuito fechado permite

ainda uma maior conservação de calor e humidade na corrente gasosa, relativamente ao modo semifechado [15].

No entanto, o modo de funcionamento em circuito fechado apresenta alguns desafios. É necessário um maior conhecimento e experiência do Anestesiologista e uma melhor monitorização por parte da máquina de anestesia, especialmente na medição da fração inspirada de oxigénio. Além disso, não é possível alterar rapidamente a concentração de gases inalados e há risco de hipercapnia se a remoção de CO<sub>2</sub> não estiver a ser eficaz ou ocorrer a falha das válvulas unidireccionais no circuito [15].

O melhor compromisso possível entre segurança, economia, e proteção ambiental é o uso de circuito semifechado com baixos caudais de gases frescos [4] – este é atualmente o modo mais comum de administração de anestesia inalatória [17, 18, 19]. Em *Low Flow* há readministração de pelo menos 50 % do gás expirado, o que corresponde à utilização de um caudal de gás fresco de no máximo 2 L/min [4, 20].

Há no entanto casos particulares em que o uso de *Low Flow* é desaconselhado: crianças [21], cetoacidose e intoxicação alcoólica. Nestes casos usa-se o circuito em modo semiaberto [16].

## 2. Remoção de CO<sub>2</sub>

A utilização do circuito nos modos fechado e semifechado envolve readministração de gás expirado ao paciente, pelo que é necessário remover o CO<sub>2</sub> do circuito, para evitar hipercapnia [14].

A remoção de CO<sub>2</sub> é feita através de reação química com um absorvedor de CO<sub>2</sub>, que é um granulado de hidróxidos alcalinos. Os absorvedores disponíveis atualmente são a cal sodada e o Amsorb® [14]. O mais usado é a cal sodada [15].

A cal sodada é composta aproximadamente por 95% hidróxido de cálcio, 4% hidróxido de sódio, 1% hidróxido de potássio (opcionalmente), e 0.2% sílica ou zeólito, para aumentar a dureza, por forma a minimizar a formação de pó. Esta mistura é fornecida sob a forma de grânulos e com um teor de humidade de cerca de 15% em volume [22]. Podem adquirir-se reservatórios plásticos já com o granulado dentro, que são descartados quando saturados (*vide infra*), ou o reservatório pode ser esvaziado e cheio com granulado fresco [14].

As reacções químicas envolvidas na absorção do CO<sub>2</sub> pela cal sodada são as apresentadas na Fig. 2. [14, 15]

### 2.1 Substituição do absorvedor

São usados indicadores de pH que permitem verificar quando o absorvente está saturado e não consegue absorver mais CO<sub>2</sub>. Na cal sodada é usado o etil violeta como indicador. A

absorção de CO<sub>2</sub> acidifica o meio, baixando o pH dentro do reservatório. O etil violeta é incolor no absorvente fresco e muda de cor para violeta quando o pH desce abaixo de 10.3, passando a exibir a cor violeta. O reservatório é transparente para permitir visualizar esta mudança de cor. A mudança de cor do indicador indica que o absorvedor está saturado, isto é, que o limite da sua capacidade absorptiva foi atingido, e que por isso é necessário trocar de reservatório/absorvedor [14].

No entanto, o etil violeta pode não ser uma forma fidedigna de verificar se o absorvente em uso tem capacidade para continuar a absorver CO<sub>2</sub>, pois é degradado por acção de luzes fluorescentes [14, 23]. Neste caso, deixa de verificar-se uma mudança de cor do absorvente com a exaustão da capacidade absorptiva, e começa a acumular-se CO<sub>2</sub> no circuito, com risco de hipercapnia para o doente.

## 2.2. Produção de tóxicos no circuito anestésico

A absorção de CO<sub>2</sub> pela cal sodada obedece à seguinte reacção química global (Fig. 3) [16]. Uma vez que a reacção é exotérmica, a temperatura da cal sodada aumenta. Ao longo de uma hora de anestesia *Low Flow* em modo semifechado, a temperatura aumenta até cerca de 40°C e continua a subir até estabilizar em aproximadamente 46°C após 2 horas [7].

Os agentes anestésicos fluorados são degradados quando em contato com as bases fortes constituintes da cal sodada, com produção de compostos tóxicos. A temperaturas elevadas, e quando a cal sodada perde humidade, a produção de compostos de degradação é ainda maior [1, 6, 7].

Os compostos de degradação formados são [1, 6, 7, 14, 24]:

- monóxido de carbono;
- o chamado “composto A” - Fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil-éter (Fig. 4);
- o ião fluoreto
- metanol;
- o chamado “composto B” - que resulta da reacção do composto A com o metanol (Fig. 4);
- os chamados compostos C D e E - que resultam da degradação do composto B e que são isómeros entre si (Fig. 4).
- formaldeído;
- ácido fórmico;
- trifluorometano;
- hidrogénio.

No modo mais comum de administração de anestesia inalatória - circuito semifechado e usando baixos caudais de gases [17, 18, 19], a exposição do doente aos tóxicos formados é maior, porque a sua concentração no circuito aumenta com o tempo de anestesia [14, 15].

Todos os tóxicos gasosos formados pela degradação dos anestésicos fluorados são irritantes para as vias aéreas [25].

O monóxido de carbono (CO) pode atingir no circuito concentrações suficientes para causar intoxicação [26]. Quanto mais seca estiver a cal sodada e quanto maior a temperatura dentro do respectivo reservatório, maior é a produção de CO [1, 26].

O composto A é nefrotóxico para ratos, porque é substrato da enzima beta-líase, de cuja ação resulta um metabolito tóxico para o rim. Nos humanos a atividade desta enzima é 30 vezes menor que nos ratos [1, 27]. Já em primatas, está provada a nefrotoxicidade do composto A, por necrose tubular proximal [4, 16, 27]. Nos humanos, apesar de não existirem casos reportados de nefrotoxicidade causada pelo composto A, verificou-se alteração de certos marcadores da função renal após anestesia inalatória com agentes fluorados. Os chamados marcadores sensíveis da função renal – enzimas intracelulares do sistema tubular renal – são os mais afetados. Verificou-se em alguns estudos proteinúria transitória e aumento da N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG) urinária, albuminúria (indicando lesão glomerular), glicosúria, aumento da α-glutathione-S-transferase (α-GST, indicando lesão tubular proximal) e aumento da π-GST (indicando lesão tubular distal) [11, 12, 27]. Uma vez que se verificam alterações (ainda que transitórias) em marcadores renais de doentes sujeitos a anestesia inalatória de baixo fluxo (*Low Flow*), nos Estados Unidos da América, a Food and Drug Administration (FDA) recomenda o uso de fluxos mínimos de gases frescos com sevoflurano de 1 l/min para exposições até uma hora e de 2 l/min para exposições mais longas [4, 12].

O composto A é ainda neurotóxico. Há casos reportados de neuropatia periférica *in vivo*, e experiências *in vitro* demonstraram que o composto A é uma potente toxina para células gliais, sendo o grau de toxicidade dependente do tempo de exposição ao composto A e da sua concentração [28].

### 2.3 Risco de incêndio e explosão

Uma complicação extremamente rara, mas extremamente perigosa, associada ao uso de absorvedores de CO<sub>2</sub> é a ocorrência de ignição espontânea e explosão no circuito anestésico [14, 29].

Com fluxo contínuo de gases frescos, a cal sodada vai secando gradualmente [29]. A interação dos anestésicos inalatórios fluorados com as bases fortes presentes na cal sodada (hidróxidos de sódio e de potássio), leva a maior produção de compostos de degradação dos anestésicos e ao atingimento de uma maior temperatura dentro do seu reservatório, que aumenta até cerca de 200 °C [14, 26]. Encontrando-se a cal sodada desidratada e excessivamente quente, além dos compostos inflamáveis descritos anteriormente (ver 2.2) que resultam da degradação dos anestésicos fluorados, produz-se ainda hidrogénio [29].

A exposição do formaldeído, metanol, ácido fórmico e hidrogénio às altas temperaturas da cal sodada, numa corrente gasosa rica em oxigénio e em N<sub>2</sub>O, pode despoletar incêndios e explosões no circuito anestésico [14, 29]. O absorvedor de CO<sub>2</sub> Baralyme<sup>®</sup> foi o mais associado

a incêndios no circuito, especialmente quando usado com sevoflurano [14], e por isso foi retirado do mercado em 2004 [26].

### 3. Toxicidade intrínseca dos agentes anestésicos inalatórios

#### 3.1 Toxicidade para o doente

A concentração alveolar mínima, dos anestésicos fluorados, necessária para bloquear a resposta autonómica em resposta ao estímulo cirúrgico, em 50% ou 95% dos pacientes (MAC-BAR50 ou MAC-BAR95), é suficiente para provocar depressão cardiovascular profunda. Por este motivo, geralmente usa-se na prática clínica a chamada anestesia geral balanceada, através da combinação dos agentes fluorados com N<sub>2</sub>O e/ou com opióides [3].

Além da toxicidade dos produtos de degradação dos anestésicos inalatórios fluorados, os próprios anestésicos, tanto os fluorados como o N<sub>2</sub>O, são tóxicos para o doente e para a equipa presente no bloco operatório, devido à produção de metabolitos tóxicos, que afetam diversos órgãos.

#### **- Neurotoxicidade para a população geriátrica**

A população geriátrica é particularmente vulnerável a alterações cognitivas após procedimentos cirúrgicos, nomeadamente Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (POCD) e a Delírium Pós-Operatório (POD) [30].

O POD e o POCD associam-se a pior recuperação pós-operatória e, conseqüentemente, a internamentos mais longos e a maior mortalidade [30, 31].

Além da importância *per se* das alterações neurológicas pós-operatórias (ANPO) na população geriátrica, o assunto reveste-se de cada vez mais relevância devido ao progressivo envelhecimento da população mundial [32]. Têm por isso sido feitos diversos estudos com o intuito de esclarecer a origem das ANPO, de modo a encontrar forma de as prevenir, ou até eliminar.

A etiologia das ANPO é multifatorial. Pensa-se que a resposta do sistema imune à cirurgia despoleta as ANPO, em doentes com fatores de risco: idade avançada, doença cerebral, cardíaca ou vascular pré-existentes, alcoolismo, baixo nível literário, complicações intra ou pós-operatórias e stress peri-operatório [30, 33].

O POD é uma manifestação de disfunção cortical, e caracteriza-se por: alteração do estado mental aguda e flutuante que afeta a orientação tempo-espacial, a atenção, e eventualmente alterações psicomotoras e da memória. A POCD aponta para deterioração cognitiva pós-cirúrgica, mas é mais difícil de definir. O espectro de capacidades reconhecidas no seu



conjunto como “cognição” é amplo, incluindo aprendizagem e memória, comunicação verbal (compreensão e expressão), atenção, funções executivas e pensamento abstrato. É possível, no período pós-operatório, existir deterioração cognitiva em apenas alguns parâmetros. O diagnóstico de POD é feito apenas pela deteção de sintomas no pós-operatório, enquanto que para diagnosticar POCD, é essencial que exista avaliação neuropsicológica pré e pós-operatória e também que exista uma definição clara de disfunção cognitiva e que se possa avaliá-la quantitativamente [31].

Uma vez que é conhecido que a anestesia geral é neurotóxica e provoca deterioração cognitiva em animais de idade avançada [34], vários estudos têm sido realizados com o intuito de esclarecer o papel da anestesia na origem das ANPO.

No entanto, a interpretação dos resultados desses estudos é difícil e os próprios estudos têm variados erros metodológicos [35]. As falhas mais relevantes são a impossibilidade de obter tecido cerebral para estudo histológico *in vivo*, e os efeitos confundidores da natureza da cirurgia efetuada e da existência não documentada de co-morbilidades [33]. Adicionalmente, não existe uniformidade entre os diferentes estudos quanto aos métodos de avaliação das ANPO [30].

Até há pouco tempo os dados disponíveis não permitiam afirmar se as ANPO eram devidas principalmente à anestesia geral ou a outros fatores, como o stress peri-operatório (ou outros fatores de risco) ou à existência de co-morbilidades [33,35, 36].

Entretanto, uma revisão sistemática de 2010 com meta-análise de 21 estudos mostrou que a anestesia geral, comparada com anestesia regional, aumenta o risco de desenvolvimento de POCD, mas não de POD [8].

Recentemente, um estudo controlado randomizado, publicado em fevereiro de 2017, comparou o efeito de diferentes tipos de anestesia geral (manutenção da anestesia com propofol intravenoso ou com anestésicos inalatórios fluorados) na incidência de POCD, numa população geriátrica específica (colecistectomia laparoscópica eletiva). Verificou-se que a incidência de POCD é significativamente maior no grupo em que se usaram anestésicos inalatórios fluorados, relativamente ao grupo do propofol [9].

#### **- Neurotoxicidade para as populações neonatal e pediátrica**

Os efeitos da anestesia geral foram estudados em animais muito jovens, tanto ratos como primatas, e verificou-se neuro toxicidade e deterioração cognitiva. Estes estudos provocaram séria preocupação acerca da segurança da anestesia em crianças, uma vez que sugerem que a anestesia geral nas populações neonatal e pediátrica pode ser responsável por neuro degeneração com sequelas cognitivas de longa duração [34, 36].

Considerou-se a possibilidade de, tal como nos idosos, a inflamação e stress associados à cirurgia nas crianças tivessem um papel importante nas ANPO [37].

Em dezembro de 2016 a FDA emitiu um aviso de segurança acerca do uso de anestesia geral e sedativos em crianças jovens (menores de 3 anos) e mulheres no terceiro trimestre de gravidez, dizendo que o uso prolongado (mais de 3 horas) ou repetido destas substâncias pode afetar o desenvolvimento do cérebro da criança [10].

A FDA recomenda que sejam incluídos avisos de segurança nos rótulos de 11 anestésicos e sedativos comuns (Tabela 1), tanto agonistas de recetores do ácido gama-aminobutírico (recetores GABA) como antagonistas de recetores do N-metil D-Aspartato (recetores NMDA). A lista inclui anestésicos inalatórios fluorados, e agentes intravenosos como propofol, cetamina, barbitúricos e benzodiazepinas.

A maioria dos procedimentos prolongados e/ou repetidos nestas populações devem-se a situações emergentes ou a anomalias congénitas para as quais não há tratamentos alternativos à cirurgia (e portanto, envolvem anestesia) e não podem ser adiados até aos 3 anos de idade da criança. A realização de bloqueio subaracnoideu com anestésicos locais (não contemplados na lista de anestésicos potencialmente nocivos da FDA), poderá ser uma alternativa, em patologias específicas; em todos os outros casos é impossível evitar a anestesia geral [38].

É de notar que o gás anestésico Xénon não faz parte da lista de anestésicos potencialmente nocivos da FDA (Tabela 1).

Apesar do aviso de segurança emitido, a FDA realça que é necessário o uso de agentes anestésicos e sedativos em crianças menores de 3 anos e em grávidas submetidas a cirurgias não adiáveis e sempre que forem sujeitas a procedimentos dolorosos ou causadores de stress. As situações emergentes não devem ser proteladas, mesmo que isso implique usar os anestésicos e/ou sedativos potencialmente nocivos listados. Deve sempre considerar-se o balanço entre o risco e o benefício. Adicionalmente, a dor não controlada pode ser nefasta para as crianças e para o seu sistema nervoso em desenvolvimento [10].

#### **- Nefrotoxicidade**

A metabolização hepática pelo citocromo P450 dos anestésicos fluorados produz o ião fluoreto (F<sup>-</sup>) [3, 12]. O F<sup>-</sup> é nefrotóxico em concentrações séricas acima de 50 µmol/l [11, 12] e registam-se concentrações séricas de F<sup>-</sup> superiores a 50 µmol/l após apenas duas horas com concentrações hora de sevoflurano iguais ou superiores à mínima concentração alveolar (MAC) de sevoflurano [2]. Não está comprovada nefrotoxicidade induzida pelo F<sup>-</sup> mas verificam-se alterações nos marcadores sensíveis da função renal [11].

Tendo em conta a nefrotoxicidade do F<sup>-</sup> (e do composto A) e FDA recomenda o uso de fluxos mínimos de gases frescos com sevoflurano de 1 l/min para exposições até uma hora e de 2 l/min para exposições mais longas [4, 12].

### **- Hepatotoxicidade**

Durante a metabolização hepática dos anestésicos fluorados pelo citocromo P450, são formados metabolitos tóxicos que provocam acetilação tecidual. As proteínas acetiladas constituem neo-antígenos que podem despoletar uma resposta autoimune, mediada por anticorpos [11].

O halotano (que já não é usado) é o anestésico mais associado a hepatotoxicidade, mas há também raros casos reportados de hepatite autoimune devido ao uso dos outros anestésicos inalatórios fluorados [2].

### **- Hipertermia maligna**

A hipertermia maligna é uma doença rara do músculo esquelético, hereditária (padrão autossómico dominante). É provocada, nos indivíduos suscetíveis, pela exposição a anestésicos inalatórios fluorados ou a bloqueadores neuromusculares despolarizantes. Devido a uma libertação maciça de cálcio do músculo esquelético, há excessiva contração muscular, o que provoca hipertermia, e um estado de hipermetabolismo: taquipneia com alto consumo de oxigénio e produção excessiva de CO<sub>2</sub>, acidose láctica, taquicardia, arritmias e hipertensão arterial. A contratura muscular provoca ainda rabdomiólise e mioglobulinúria. O Halotano é o principal agente responsável por despoletar a sintomatologia nos indivíduos suscetíveis, mas todos os anestésicos inalatórios fluorados podem fazê-lo. O tratamento faz-se com Dantroleno, que reduz a mortalidade de 80 % (sem tratamento) para 10 %. O reconhecimento precoce dos sintomas e a descontinuação da administração do agente despoletante é fundamental [2, 39].

### **- Toxicidade específica do N<sub>2</sub>O**

A exposição crónica ao N<sub>2</sub>O pode causar anemia megaloblástica, neuropatia e morte neuronal, e mielopatia [2].

O N<sub>2</sub>O provoca hiperhomocisteinemia. Sustentada no tempo, a hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para doença cardiovascular; um pico de hiperhomocisteinemia causa disfunção endotelial e hipercoagulabilidade. Alguns estudos sugerem que o N<sub>2</sub>O pode ser um fator de risco adicional para complicações peri-operatórias em doentes com doença coronária [13]. No entanto, um estudo internacional randomizado envolvendo um grande número de doentes (Enigma II, apresentado em 2015) considera o N<sub>2</sub>O seguro, mesmo para doentes com risco de desenvolvimento, ou já com doença cardiovascular documentada [40].

A combinação de anestésicos fluorados com opioides permite diminuir a dose necessária de N<sub>2</sub>O. A elevação da homocisteinemia tem originado tentativas de substituir o N<sub>2</sub>O por outros gases, nomeadamente, o Xénon [3].

### **- Maior toxicidade para doentes obesos**

A nível mundial, a prevalência de obesidade é cada vez maior [36]. Sendo a obesidade uma doença multi sistémica, e uma vez que a longevidade da população tem também vindo a aumentar [32], é expectável que nos próximos anos se verifique um aumento no número de intervenções cirúrgicas em obesos.

Em doentes obesos, dado que o consumo de anestésicos inalatórios é superior, é necessário usar uma maior concentração de anestésicos na corrente de gás fresco inspirada [3], sendo a produção de compostos tóxicos de degradação dos anestésicos fluorados, aos quais os doentes estão expostos, proporcionalmente maior. Adicionalmente, os doentes obesos têm uma emergência da anestesia mais lenta, devido à elevada solubilidade dos anestésicos voláteis no tecido adiposo, que estes têm em excesso [36], estando por isso mais tempo expostos aos metabolitos tóxicos dos anestésicos [11].

## **3.2 Toxicidade para a equipa no bloco operatório**

A equipa presente no bloco operatório está também exposta aos gases anestésicos, embora em muito menor grau.

A exposição ocupacional de mulheres ao N<sub>2</sub>O associa-se provavelmente a incidência aumentada de abortamentos e anomalias congénitas. Vários estudos tentaram já, sem sucesso, comprovar a existência desta associação. No entanto, os estudos efectuados eram retrospectivos e tinham erros metodológicos. Assim, como neste momento não é possível excluir a possibilidade de que a exposição ocupacional a N<sub>2</sub>O tenha efeitos nefastos na reprodução, é prudente evitar exposições no primeiro trimestre de gravidez [2].

Vários países estabeleceram limites para a exposição ocupacional a gases anestésicos (em média ponderada no tempo de exposição): 2-10 ppm para os anestésicos inalatórios fluorados e 50-100 ppm para o N<sub>2</sub>O [3].

## **4. Impacto ambiental**

Os anestésicos fluorados e o N<sub>2</sub>O são nocivos para a camada de ozono e são gases com um potente efeito de estufa. Os produtos de degradação dos anestésicos fluorados são também poluentes [41] e os reservatórios de absorvente de CO<sub>2</sub> são resíduos perigosos e difíceis de tratar [42].

Os anestésicos halotano, enflurano e isoflurano são clorofluorcarbonetos (H-CFC) parcialmente halogenados, transportando iões cloreto, fluoreto e brometo para a estratosfera, o que degrada a camada de ozono. São também gases com efeito de estufa. Acordos internacionais sugerem que se deixe de usar H-CFC gradualmente até 2030, ano em que expectavelmente serão proibidos. O desflurano e o sevoflurano são hidrocarbonetos fluorados. São também

agressivos para a camada de ozono, embora com menor intensidade que os H-CFC, mas provocam maior efeito de estufa [1].

## 5. Abordagens ao tema

As seguintes abordagens focam-se em reduzir ou até eliminar a produção de compostos tóxicos durante a anestesia inalatória, seja por via da degradação dos anestésicos no circuito, ou por metabolização dos mesmos. Pretende-se garantir a segurança do paciente, da equipa e do ambiente, tendo em conta, sempre que possível, a questão económica.

### 5.1 Métodos alternativos de remoção de CO<sub>2</sub> do circuito

O sistema ideal de absorção de CO<sub>2</sub> deveria ser não tóxico e não reactivo com os gases anestésicos comuns, além de ser eficiente na absorção de CO<sub>2</sub>, barato e fácil de utilizar [14].

#### 5.1.1 Contactores de membranas de fibras ocas com soluções de sais de aminoácidos

Os contactores de membranas de fibras ocas (HFMC) (Fig. 5 e Fig.6) são equipamentos que permitem transferência de massa entre duas fases, sem que ocorra contacto directo entre elas (Fig. 7). Os HFMC têm sido amplamente estudados para remoção de CO<sub>2</sub> de correntes gasosas [43, 44].

No Laboratório de Engenharia de Processos, Ambiente, Biotecnologia e Energia, da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (LEPABE, FEUP) há vários anos que se estuda a aplicabilidade desta tecnologia à remoção de CO<sub>2</sub> de circuitos anestésicos (Fig 8).

Para remoção de CO<sub>2</sub> de circuitos anestésicos, o LEPABE propõe o uso de HFMC, em que se usa uma fase líquida para remoção do CO<sub>2</sub> da corrente gasosa. A fase líquida é composta por soluções salinas de aminoácidos, uma vez que além de serem eficazes na absorção de CO<sub>2</sub>, são biocompatíveis, não produzem compostos tóxicos de degradação e são inócuas para o ambiente [43].

Pretende-se desenvolver um sistema auto-regenerativo, formado por um módulo onde ocorre absorção do CO<sub>2</sub> (sendo este removido do circuito anestésico) e por um outro módulo onde ocorre dessorção do CO<sub>2</sub> da solução de aminoácido, e libertação do CO<sub>2</sub> para a atmosfera (Fig. 9).

### 5.1.2 Líquidos iónicos suportados em membranas porosas

Outra possível abordagem para a remoção de CO<sub>2</sub> dos circuitos anestésicos é o uso de membrana líquidas suportadas, em que um solvente é imobilizado dentro da estrutura porosa de uma membrana que lhe serve de suporte [45].

O projecto InovBreath pretende usar esta tecnologia para remover CO<sub>2</sub> de circuitos anestésicos e foi o projecto vencedor do “concurso DNA Cascais Ideias e Negócios” [46]. O objetivo é usar um sistema autorregenerativo de remoção de CO<sub>2</sub> de circuitos anestésicos, usando líquidos iónicos suportados em membranas porosas.

Os líquidos iónicos são constituídos unicamente por iões, com um catião orgânico e um anião inorgânico. Têm uma pressão de vapor muito baixa (são muito pouco voláteis). As suas propriedades físicas e químicas são determinadas pelos catiões e aniões presentes, o que permite, otimizando a composição do líquido iónico, obter elevadas permeabilidade e seletividade para o CO<sub>2</sub>, o que aumenta a eficiência de remoção do CO<sub>2</sub> [45].

### 5.2 Arrefecimento do reservatório do absorvente

O arrefecimento favorece as reações exotérmicas [47], ou seja, favorece a absorção de CO<sub>2</sub> pela cal sodada, segundo a química apresentada na Fig. 3. Adicionalmente, a produção de compostos de degradação dos anestésicos fluorados no circuito anestésico é aumentada pelas elevadas temperaturas atingidas dentro do reservatório de cal sodada [1], que por sua vez se registam em virtude da reação de absorção do CO<sub>2</sub> ser exotérmica [16]. Assim, a diminuição da temperatura da cal sodada é uma forma atrativa para eliminar, ou pelo menos diminuir, a produção de compostos de degradação dos anestésicos fluorados, melhorando até a capacidade de remoção de CO<sub>2</sub> do circuito.

Ruzicka *et. al*, descreveram e testaram em 1994 o arrefecimento da cal sodada através da imersão do seu reservatório num banho de gelo. Verificaram que a temperatura no interior do reservatório diminuiu significativamente, face à temperatura atingida sem arrefecimento (mantendo constantes todas as outras variáveis: concentração e fluxo de sevoflurano, e quantidade e humidade da cal sodada). Com o arrefecimento da cal sodada conseguiram inibir a degradação de sevoflurano em composto A, mantendo a eficácia de remoção de CO<sub>2</sub> do circuito [7].

Cunningham *et. al*, determinaram experimentalmente em 1996 as constantes cinéticas de produção de composto A a partir do sevoflurano a várias temperaturas, e calcularam a energia de ativação da reação através da equação de Arrhenius (Fig. 10). O objetivo era prever a quantidade de composto A produzida em função da concentração e do fluxo de sevoflurano. Para controlar a temperatura, desenvolveram um reservatório modificado, constituído por 18 cilindros metálicos dentro dos quais era colocada a cal sodada, e à volta dos quais circulava ar ambiente cujo movimento era assegurado por uma ventoinha (Fig. 11). Tal como previsto, verificaram que a velocidade da reacção aumentava com a temperatura da cal sodada. Demonstraram também que é possível diminuir a produção de composto A, através da

diminuição da temperatura da cal sodada, e que é possível a construção de reservatórios modificados que permitam o controlo da temperatura (apesar de não serem estes os seus objetivos principais) [48].

Hirabayashi *et. al*, desenvolveram em 2003 reservatório modificado que permite arrefecer a cal sodada, feito de alumínio para aumentar a transmissão de calor, e usando um elemento de *Peltier* para controlar eletricamente a temperatura. No entanto, apontam como desvantagens os factos do elemento de *Peltier* ser caro, e do alumínio poder ser corroído pela cal sodada (sugerem o revestimento interno do recipiente com crómio para impedir a corrosão) [49].

### 5.3 Uso de outro absorvente

Tal como descrito anteriormente (ver 2.3), a interação dos anestésicos inalatórios fluorados com as bases fortes presentes na cal sodada (hidróxido de sódio (NaHO) e hidróxido de potássio (KHO)) provoca o atingimento de uma maior temperatura dentro do seu reservatório e maior produção de compostos de degradação dos anestésicos, com todos os inconvenientes daí decorrentes [14, 26,29].

Este conhecimento gerou a necessidade de desenvolver absorvedores de CO<sub>2</sub> sem NaHO ou KHO. Demonstrou-se que a remoção destas bases fortes da composição dos absorvedores diminui a degradação dos anestésicos fluorados, sem diminuir a eficácia de remoção do CO<sub>2</sub> do circuito [50]. Foram então desenvolvidos e introduzidos no mercado novos absorvedores de CO<sub>2</sub>, sem NaHO ou KHO: Amsorb<sup>®</sup> Plus (Armstrong Medical Ltd.), Litholyme<sup>™</sup> (Allied Healthcare Products, Inc) e Spiralith<sup>™</sup> (Micropore, Inc.).

O absorvedor Litholyme<sup>™</sup> é constituído por hidróxido de cálcio e contém cloreto de lítio que atua como catalisador na formação de carbonato de cálcio (CaCO<sub>3</sub>, Fig. 3). Tem etil violeta como indicador de pH, cuja mudança de cor demonstra a exaustão do absorvedor [51]. O absorvedor Spiralith<sup>™</sup> é constituído por hidróxido de lítio e carbonato de lítio, incorporados numa matriz polimérica. Não tem indicador de pH, pelo que o seu uso só é possível se existir monitorização da fração inspirada de CO<sub>2</sub> [52]. O absorvedor Amsorb<sup>®</sup> Plus é constituído por hidróxido de cálcio. Tem um indicador de humidade o que é útil para detetar visualmente o estado de hidratação do absorvedor, mas não tem indicador de pH, pelo que, tal como com o Spiralith, a exaustão do absorvedor só é determinável por capnometria [53].

No entanto, a cal sodada continua a ser o absorvedor mais usado, por motivos económicos [15, 54].

### 5.4 Uso de outro gás anestésico: o Xénon

O xenon é um gás nobre que começou a ser testado como agente anestésico há mais de 50 anos. As suas propriedades permitiriam classificá-lo como o anestésico ideal, exceto pelo elevado preço. A sua baixa solubilidade no sangue torna a indução e a emergência da anestesia

mais rápidas que com os outros agentes inalatórios, tem efeitos neuro e cardio protetor, não é metabolizado, não provoca alterações hemodinâmicas e é inócuo para o ambiente. Dadas as suas propriedades, o xenon é uma escolha atrativa para doentes com baixa reserva cardiovascular [2, 55].

O xenon não é sintetizável [3]. Existe como parte do ar, na concentração de 0.05 partes por milhão e obtém-se por destilação fracionada de ar liquefeito [56]. No entanto, devido ao elevado custo, só viável o seu uso em circuitos anestésicos fechados, sendo essenciais no circuito, um método exato de determinação da concentração de xenon no circuito, e um sistema eficaz de reciclagem [2, 3].

Em 2007, Lagorsse *et. al* descreveram um método de reciclagem em linha do xenon, usando membranas de peneiro molecular de carbono (CMSM) [57]. Estas membranas são constituídas por uma matriz inorgânica inerte de carbono. As CMSM possuem uma distribuição de poros apertada, com poros seletivos, com dimensões entre os 0,3 e os 0,5 nanómetros, responsáveis pelas propriedades de peneiro molecular das membranas. Os poros permitem a passagem de moléculas mais pequenas, e retêm as de maior tamanho [58]. O controlo rigoroso das condições de produção das CMSM permite otimizar as propriedades da membrana de acordo com a aplicação a que se destina. A proposta de Lagorsse *et. al* descreve o uso de CMSM, num circuito anestésico (fechado), que permite a remoção permeação de CO<sub>2</sub> do gás expirado, retendo o xenon no circuito, e retendo também outros anestésicos voláteis. Resultados de simulação indicam que 97 % do xenon pode ser recuperado usando esta tecnologia [57].

Em 2009, foi desenvolvido um outro método de reciclagem do xenon chamado “Dynamic Gas Scavenging System” (Anesthetic Gas Reclamation, LLC), que captura e reutiliza 99 % dos gases anestésicos [5].

Também em 2009, outra empresa desenvolveu um método de capturar os gases anestésicos não usados e em seguida liquefazê-los e depois usá-los como matéria-prima para nova produção de gases anestésicos (Deltasorb, Blue-Zone Technologies Ltd) [5].

Em 2016 foi descrito um método de recuperar o xenon do circuito anestésico, através de adsorção em nanopartículas de prata, que apresentam elevada seletividade para o xenon (e oxigénio). A dessorção é feita fora do circuito, através do aquecimento das nanopartículas [59].

## 6. Discussão

A administração de gases anestésicos envolve o uso dum circuito circular e a remoção de CO<sub>2</sub> do circuito, sempre que se volta a administrar (pelo menos parte do) gás expirado ao paciente. A remoção de CO<sub>2</sub> do circuito é actualmente feita através do uso de absorvedores de CO<sub>2</sub>, sendo o mais comumente usado, a cal sodada. A interacção dos anestésicos fluorados com a cal sodada está associada a neuro e nefrotoxicidade, à produção de substâncias irritantes para a via aérea, pode levar a intoxicação por CO e pode ainda resultar em incêndio e explosão do circuito anestésico. É urgente o desenvolvimento de um novo método de remoção do CO<sub>2</sub>, que



seja seguro e viável economicamente. Dos métodos apresentados, já descritos e ainda em estudo, o que aparenta mais facilidade e rapidez de implementação é o arrefecimento do reservatório de cal sodada. Este método reduz a produção de tóxicos e seria útil adotá-lo até se encontrar uma solução mais eficaz. Está previsto o desenvolvimento de um sistema para controlo avançado da temperatura do reservatório de cal sodada, usando técnicas avançadas de manufactura.

É também urgente adotar uma forma economicamente viável de usar o xenon como gás anestésico, dadas todas as desvantagens associadas ao uso tanto dos agentes fluorados, como ao N<sub>2</sub>O. O uso do xenon seria especialmente benéfico nos extremos de idade, que são as populações mais afetadas negativamente pela anestesia inalatória atual. Tendo em conta que a cirurgia cardíaca é mais comum nestas duas populações, seja por malformações congénitas ou por processos degenerativos, o uso do xenon seria especialmente útil devido às suas propriedades cardio-protetoras (além de neuro-protetoras).

## 7. Bibliografia

- [1] – Iain Moppett, “Inhalational anaesthetics”, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2012, July Volume 13, Issue 7, Pages 348–353.
- [2] – JG Bovill, “Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon”, *Handb Exp Pharmacol* 2008; (182):121-42.
- [3] – G. Torri, “Inhalation anesthetics: a review”, *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:215-28.
- [4] – Jan A. Baum, “Low Flow Anaesthesia: Theory, Practice, Technical Preconditions, Advantages, Foreign Gas Accumulation”, *Journal of Anesthesia* February 1999, 13(3):166-74.
- [5] – Jeffrey S. Yasny, Jennifer White, “Environmental Implications of Anesthetic Gases”, *Anesth Prog* 2012, Winter, 59(4): 154–158.
- [6] – F. Marini, I. Bellugi, D. Gambi, M. Pacenti, S. Dugheri, L. Focardi, G. Tulli, “Compound A, formaldehyde and methanol concentrations during low-flow sevoflurane anaesthesia”, *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51: 625–632.
- [7] – JA Ruzicka, JC Hidalgo, JH Tinker, MT Baker, “Inhibition of volatile sevoflurane degradation product formation in an anesthesia circuit by a reduction in soda lime temperature.”, *Anesthesiology* 1994, Jul 81(1):238-44.
- [8] – Sam Ewan Mason, Anna H Noel-Storr, Craig Ritchie, “The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis”, *Journal of Alzheimer’s Disease* 22 (2010) S67–S79.
- [9] – Ying-jie Geng, Qing-huaWu, Rui-qin Zhang, “Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in

elderly patients: A randomized controlled trial”, *Journal of Clinical Anesthesia* 2017, 38, 165–171.

[10] – “FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women”, 12-14-2016, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>

[11] – FM Reichle, PF Conzen , “Halogenated inhalational anaesthetics”, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003 Mar; 17(1):29-46.

[12] – BA Gentz, TP Malan Jr., “Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup?”, *Drugs* 2001; 61(15):2155-62.

[13] – Paul S. Myles, Matthew T. V. Chan, David M. Kaye, David R. McIlroy, Chung-Wai Lau, Joel A. Symons, Shaohui Chen, “Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function”, *Anesthesiology* 2008; 109:657-63.

[14] – Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting, Michael K. Cahalan, M. Christine Stock, Rafael Ortega, “Clinical Anesthesia, 7th edition ”, Lippincot Williams & Wilkins 2013.

[15] – Parthasarathy, S., “The Closed Circuit And The Low Flow Systems”, *Indian J Anaesth.* 2013 Sep-Oct; 57(5): 516–524.

[16] – Christian Hönemann, Olaf Hagemann, and Dietrich Doll, “Inhalational anaesthesia with low fresh gas flow”, *Indian J Anaesth.* 2013 Jul-Aug; 57(4): 345–350.

[17] – Dan Benhamou, Isabelle Constant, Dan Longrois, Serge Molliex, Karine Nouette-Gaulain, Amanda Bull, “Use of volatile anaesthetic agents in anaesthesia: A survey of practice in France in 2012”, *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015, 34 205–209.

[18] – Rajasree Omanakutty Amma, Subha Ravindran, Rachel Cherian Koshy, and KM Jagathnath Krishna, “A survey on the use of Low Flow anaesthesia and the choice of inhalational anaesthetic agents among anaesthesiologists of India”, *Indian J Anaesth.* 2016, Oct; 60(10): 751–756.

[19] – Amato de Monte, Marco Vecil, Cristina di Stefano, Francesca Zorzi, Massimiliano Saltarini, “Low Flow, minimal flow and closed circuit system inhalational anesthesia in modern clinical practice”, *Signa Vitae* 2008, 3 Suppl 1: S 33 – 36.

[20] – Christian Hönemann, Olaf Hagemann, and Dietrich Doll, “Inhalational anaesthesia with low fresh gas flow”, *Indian J Anaesth* 2013, Jul-Aug; 57(4): 345–350.

[21] – Ernest Welch, “Low-flow anaesthesia (how to do it)”, *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2002, 8:5, 36-39.

[22] – Renato Ângelo Saraiva, “Como Evitar a Formação de Substâncias Tóxicas durante a Absorção de Dióxido de Carbono pela Cal Sodada com Uso de Anestésicos Halogenados”, *Rev Bras Anesthesiol* 2004, 54: 3: 431 – 437.

- [23] – JJ Andrews, RV Johnston Jr, DE Bee, JF Arens, “Photodeactivation of ethyl violet: a potential hazard of Sodasorb”, *Anesthesiology* 1990 Jan, 72(1):59-64.
- [24] – David D. Cunningham, Jack Webster, Don Nelson, Brad Williamson, “Analysis of sevoflurane degradation products in vapor phase samples”, *Journal of Chromatography B* 1995, 668 41-52.
- [25] – H Wissing, I Kuhn, U Warnken, “Dry soda lime markedly degrades sevoflurane during simulated inhalation induction”, *Br J Anaesth.* 1999, Feb 82(2):193-8.
- [26] – M. J. Coppens, L. F. M. Versichelen, G. Rolly, E. P. Mortier and M. M. R. F. Struys, “The mechanisms of carbon monoxide production by inhalational agents”, *Anaesthesia* 2006, 61, pages 462–468.
- [27] – ED Kharasch, “Compound A: toxicology and clinical relevance”, *Anaesthesist* 1998 Nov, 47 Suppl 1:S7-10.
- [28] – GW Konat, WA Kofke, S Miric, “Toxicity of Compound A to C6 Rat Glioma Cells”, *S. Metab Brain Dis* 2003, 18: 11.
- [29] – Peter J. Davis, Franklyn P. Cladis, “Smith's Anesthesia for Infants and Children”, 8<sup>a</sup> ed, 2011, Elsevier Saunders.
- [30] – Ingrid Rundshagen, “Postoperative Cognitive Dysfunction - Review”, *Dtsch Arztebl Int* 2014, 111(8): 119–25.
- [31] – S. Deiner, J. H. Silverstein, “Postoperative delirium and cognitive dysfunction”, *British Journal of Anaesthesia* 2009, 103 (BJA/PGA Supplement): i41–i46.
- [32] – <http://www.populationpyramid.net/world/2100/>
- [33] – Edward A. Bittner, Yun Yue, MD, and Zhongcong Xie, “Brief review: Anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer’s disease”, *Can J Anaesth* 2011 February ; 58(2): 216–223.
- [34] – Deborah Culley, Zhongcong Xie, Gregory Crosby, “General anesthetic-induced neurotoxicity: an emerging problem for the young and old?”, *Neuroanaesthesia* 2007, October, Volume 20, Issue 5, p 408–413.
- [35] – Bettina Jungwirth, Walter Zieglgänsberger, Eberhard Kochs and Gerhard Rammes, “Anesthesia and Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD)”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2009, 9, 1568-1579.
- [36] – Stefan De Hert, Anneliese Moerman, “Sevoflurane-review”, *F1000Research* 2015, 4(F1000 Faculty Rev):626.
- [37] – AJ Davidson, “Neurotoxicity and the need for anesthesia in the newborn: does the emperor have no clothes? *Anesthesiology* 2012; 116(3): 507–9.

[38] – Dean B. Andropoulos, Michael F. Greene, “Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning”, *N Engl J Med* 2017, Mar 9; 376(10):905-907.

[39] – Thierry Girard, “Discussion: Malignant hyperthermia - Always a concern?”, *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2017, 13 17 e 18.

[40] – American Society of Anesthesiologists, “Press Release - Nitrous oxide safe for surgical patients with cardiovascular disease”, 10.25.15, <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2015/10/nitrous-oxide-safe-cardiac-patients>

[41] – Piers Forster, Venkatachalam Ramaswamy, "Changes in Atmospheric Constituents and in Radiative Forcing", *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.*

[42] – A. F. Portugal, F. D. Magalhães, A. Mendes, “Carbon dioxide removal from anaesthetic gas circuits using hollow fiber membrane contactors with amino acid salt solutions”, *J. Memb. Sci.* 2009, 339 (1, 2), 275-286.

[43] – A. F. F. V. Portugal. “Carbon Dioxide Removal from Life Supporting Systems using a Dense Polymeric Membrane Contactor”, PhD Thesis, FEUP, 2009.

[44] – I. Pantaleão, Ana F. Portugal, A. Mendes, “Carbon Dioxide Absorption in a Membrane contactor with Color Change”, *J. Chem. Educ.* 2010, December Vol. 87 No. 12.

[45] – Luísa A. Neves, Carlos Afonso, Isabel M. Coelho, João G. Crespo, “Integrated CO<sub>2</sub> capture and enzymatic bioconversion in supported ionic liquid membranes”, *Separation and Purification Technology* 2012, 97, 34–41.

[46] – <http://www.dnacascais.pt/inovbreath-vence-10-a-edicao-do-concurso-dna-cascais-ideias-e-negocios/>

[47] – JM Smith, HC Van Ness, MM Abbott, “Introduction to Chemical Engineering Thermodynamics (7th Ed.), Mc Graw Hill, 2017.

[48] – DD Cunningham, S Huang, J Webster, RW Grabenkort, “Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems”, *British Journal of Anaesthesia* 1996, November 77(4):537-43.

[49] – Go Hirabayashi , Takanori Mitsui, Takayasu Kakinuma, Yukihiro Ogihara, Shohei Matsumoto, Atsushi Isshiki, Yasuo Watanabe, “Novel Radiator for Carbon Dioxide Absorbents in Low-Flow Anesthesia”, *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2003, vol. 33, no. 3.

[50] – MA Neumann, MJ Laster, RB Weiskopf, DH Gong, R Dudziak, H Förster, El Eger 2nd., “The elimination of sodium and potassium hydroxides from desiccated soda lime diminishes degradation of desflurane to carbon monoxide and sevoflurane to compound A but does not compromise carbon dioxide absorption”, *Anesth Analg* 1999, Sep, 89(3):768-73.

[51] – <http://www.alliedhpi.com/images/z55-00-0001.pdf>

[52] – <http://spiralith.com/>

[53] – Michael P. Dosch, Darin Tharp, “The Anesthesia Gas Machine”, University of Detroit Mercy Graduate Program in Nurse Anesthesiology, revised March 2016 (<http://healthprofessions.udmercy.edu/programs/crna/agm/>).

[54] – Osman Ahmed, Stephen Mannion, “Clinical Study - The Cost Implications of Replacing Soda Lime with Amsorb Plus in Clinical Practice”, ISRN Anesthesiology, Volume 2011 (2011), Article ID 730483.

[55] – Benedikt Preckel, Wolfgang Schlack, “Inert gases as the future inhalational anaesthetics?”, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2005, Vol. 19, No. 3, pp. 365–379.

[56] – BD Jordan, EL Wright, “Xenon as an anesthetic agent”, AANA J. 2010, Oct, 78(5):387-92.

[57] – S. Lagorsse, F.D. Magalhães, A. Mendes, “Xenon recycling in an anaesthetic closed-system using carbon molecular sieve membranes”, Journal of Membrane Science 2007, 301, 29–38.

[58] – M. M. C. C. S., “Carbon Molecular Sieve Membranes for Gas Separation: Study, Preparation and Characterization”, PhD Thesis, FEUP, 2009.

[59] – Vaidehi Sheth, Arthur Ritter “External Recycling Unit for Xenon Recovery from Anesthetic Circuit and Reuse for Multiple Patient on Purification”, Proceedings of 7th Networking World Anesthesia Convention (NWAC), New York, Abril 2016.

[60] – [https://biogearsengine.com/documentation/\\_anesthesia\\_machine\\_methodology.html](https://biogearsengine.com/documentation/_anesthesia_machine_methodology.html), Applied Research Associates, Inc 2016

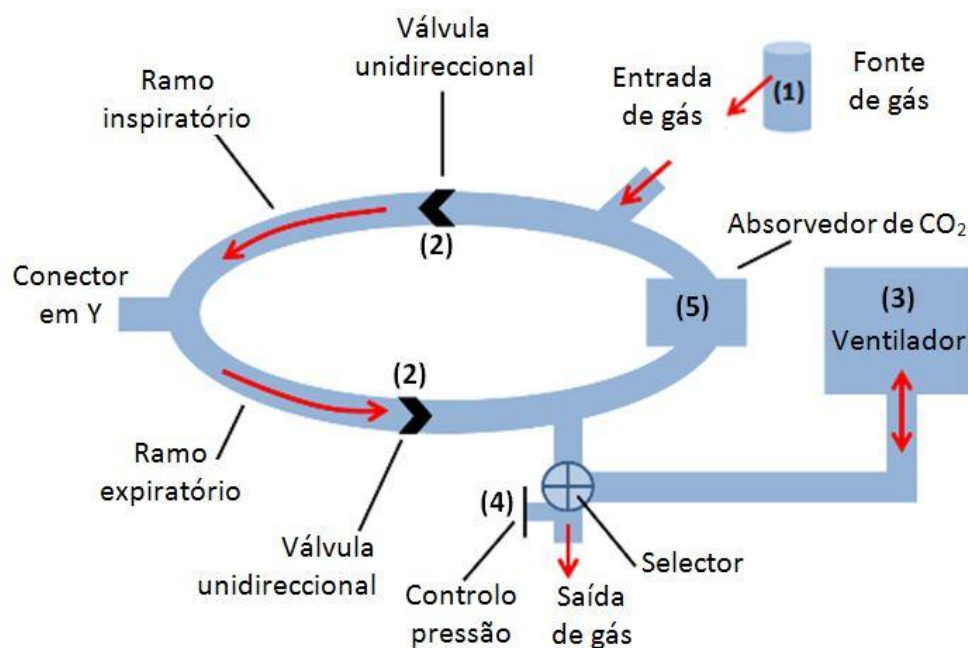
[61] – Katja Simons, Kitty Nijmeijer, MatthiasWessling, “Gas–liquid membrane contactors for CO<sub>2</sub> removal”. Journal of Membrane Science 2009, 340, 214–220.

[62] – Specsep Project– final report

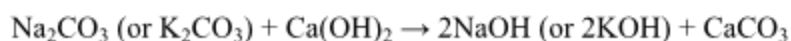
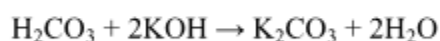
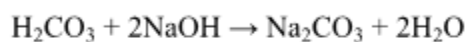
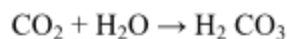
[63] – Inês Pantaleão, Joana Cabral, Joaquim Gabriel, José M. Sousa, Adélio Mendes, “Development of a self-regenerative unit for CO<sub>2</sub> removal from anaesthetic circuits - Preliminary results using hydroxide solutions”, Proceedings of the 1st International Workshop on Veterinary Biosignals and Biodevices, 2012 Algarve, Portugal.

## **ANEXOS**

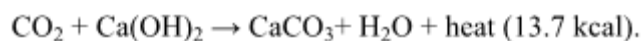
## FIGURAS



**Figura 1** – Circuito circular de administração de anestesia inalatória (adaptado de [60]).



**Figura 2** – A absorção de  $\text{CO}_2$  pela cal sodada obedece às equações químicas apresentadas [14, 15].



**Figura 3** – Reacção química global de absorção de  $\text{CO}_2$  pela cal sodada [16].

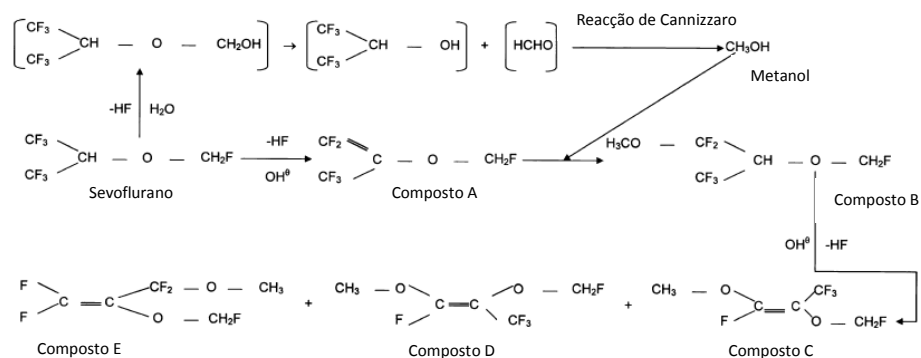


Figura 4 – Reacções de degradação do sevoflurano na presença de bases (Adaptado de [26]).

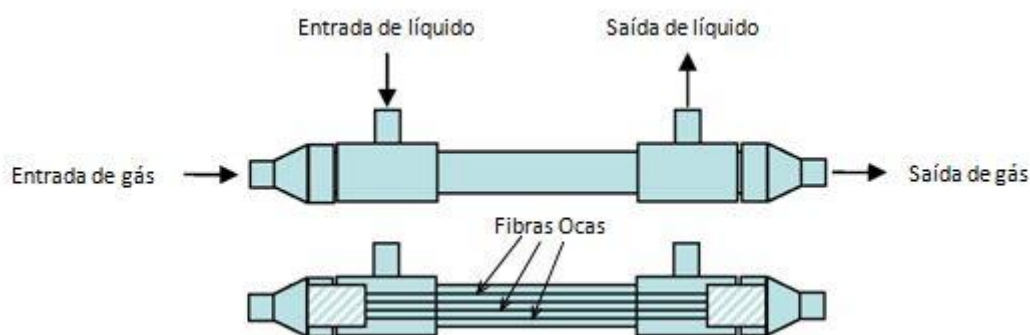


Figura 5 – Esquema dum contactor gás-líquido de fibras ocas, de fluxo paralelo (Adaptado de [61]).

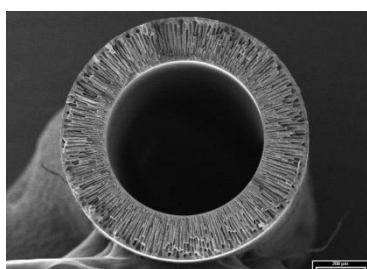
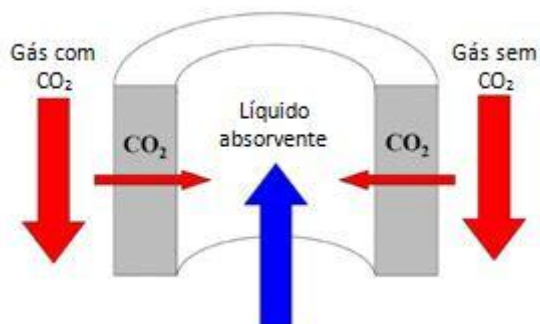
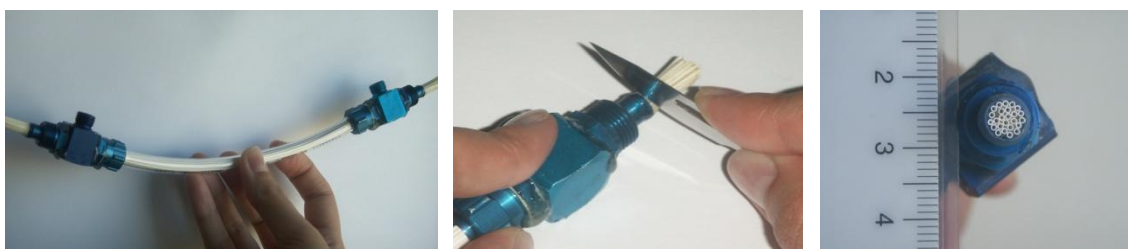


Figura 6 – Imagem de microscopia electrónica de varrimento da secção recta duma fibra oca com diâmetro Interno de 0.5 mm, e espessura de 0.13 mm [62].

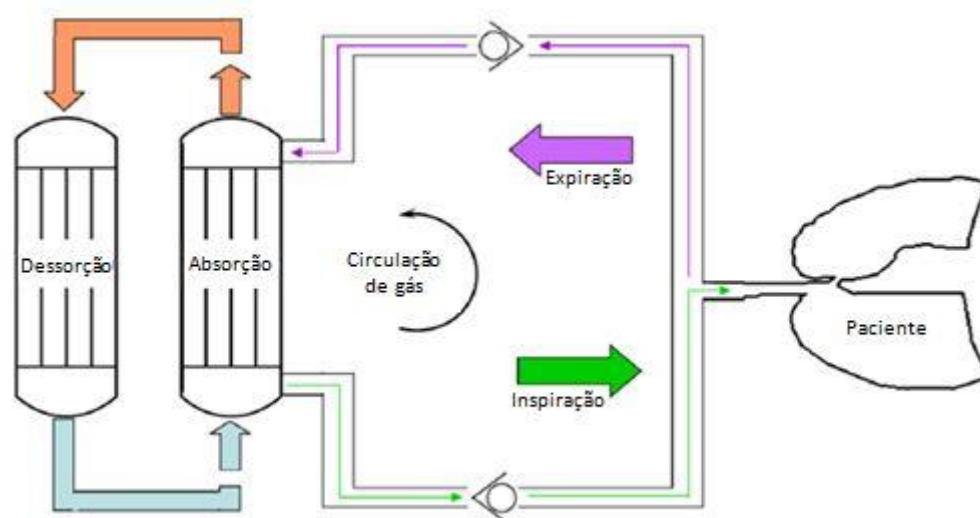




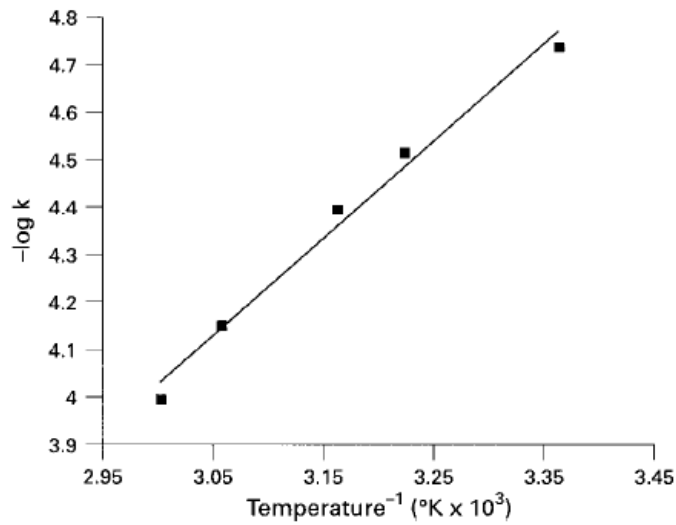
**Figura 7** – Representação esquemática da transferência de CO<sub>2</sub> da corrente gasosa para a corrente líquida, num contactor gás-líquido de fibras ocas (Adaptado de [43]).



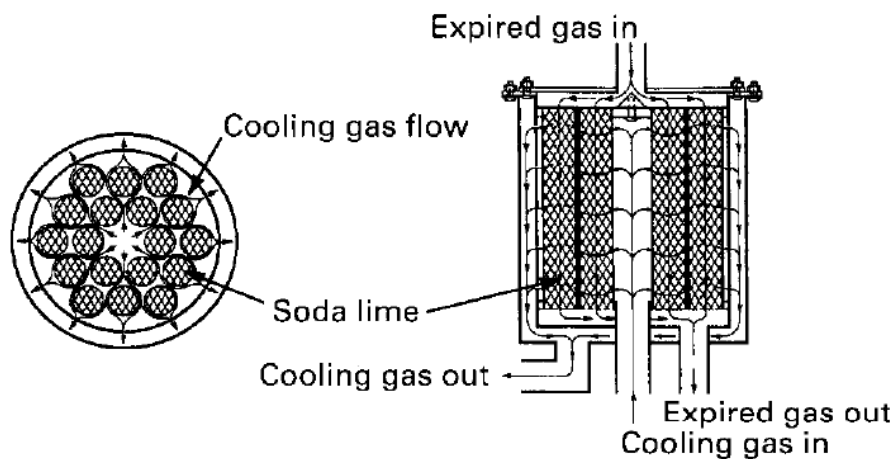
**Figura 8** – Contactor gás-líquido de fibras ocas construído no LEPABE [63].



**Figura 9** – Esquema proposto pelo LEPABE para um sistema auto-regenerativo de remoção de CO<sub>2</sub> de circuitos anestésicos (Adaptado de [43]).



**Figura 10** – Gráfico de Arrhenius para determinação da energia de activação da reacção de degradação do sevoflurano em composto A [48].



**Figura 11** – Reservatório modificado para a cal sodada, que permite controlo da temperatura. É constituído por 18 cilindros metálicos com cal sodada dentro. Uma ventoinha força a circulação de ar ambiente à volta dos cilindros [48].

## TABELAS

**Tabela 1** – Lista de anestésicos e sedativos potencialmente nocivos publicada pela FDA em Dezembro 2016 [10].

Generic Name	Brand Name
desflurane	Suprane
etomidate	Amidate
halothane	Only generic is available
isoflurane	Forane
ketamine	Ketalar
lorazepam injection	Ativan
methohexital	Brevital
midazolam injection, syrup	Only generic is available
pentobarbital	Nembutal
propofol	Diprivan
sevoflurane	Ultane, Sojourn

\*This list includes anesthetic and sedation drugs that block N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and/or potentiate gamma-aminobutyric acid (GABA) activity. No specific medications have been shown to be safer than any other.